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



FACULTE DE TECHNOLOGIE

THESE DE DOCTORAT

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de

Docteur en : **Génie des procèdes**

Spécialité : **Génie des procèdes**

Présentée par : **BOUHALLAS Chourouk**

Thème

Etude et modélisation des paramètres des équilibres et procédés de séparation

Présentée devant le jury composé de :

Nom & Prénom	Grade	Institution d'affiliation	Désignation
KHAOUANE Latifa	Professeur	Université de Médéa	Président
ABDALLAH EL HADJ Abdallah	Professeur	Université de Blida 1	Directeur de thèse
AMMI Yamina	M.C.A	Université de Médéa	Co- Directeur de thèse
ALI AGHA Hamza	M.C.A	Université de Médéa	Examinateur 1
MOUSSAOUI Mohamed	M.C.A	Université de Bouira	Examinateur 2
HANINI Salah	Professeur	Université de Médéa	Invité

Année académique : 2025/2026

Remerciements

Au nom ***d'Allah, le Clément, le Miséricordieux***. Je rends grâce à Allah, Seigneur des mondes, de m'avoir accordé la santé, la persévérance et la patience indispensables pour franchir les nombreuses étapes de ce parcours, parfois exigeant, mais aboutissant à l'achèvement de ce travail de recherche.

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements à Monsieur ***Abdallah El Hadj Abdallah***, Professeur à l'Université de Blida 1, à qui j'ai eu l'honneur de confier la direction de cette thèse. Son grande rigueur scientifique, sa maîtrise approfondie des concepts ont constitué pour moi un véritable cadre de référence. Grâce à ses conseils avisés et à la qualité de son encadrement, ce travail a pu être mené à bien dans de très bonnes conditions. Je lui exprime toute ma gratitude, mon estime profonde, et mon respect sincère.

Mes remerciements les plus chaleureux vont à Madame ***Ammi Yamina***, Maître de Conférences A à l'Université de Médéa, co-directrice de cette thèse. Son accompagnement rigoureux, empreint de générosité intellectuelle, de disponibilité, et d'une bienveillance constante, a été un soutien inestimable tout au long de ce travail. Je lui adresse une mention toute particulière pour son engagement sincère**,** son implication sans faille, et la qualité humaine de son encadrement, qui ont profondément marqué mon parcours.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame ***Khaouane Latifa***, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse. Sa présence à cette soutenance constitue un témoignage précieux de l'intérêt porté à ce travail et contribue indéniablement à en souligner la valeur scientifique.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Monsieur ***Ali agha Hamza*** pour avoir accepté d'évaluer ce travail. La rigueur de son analyse et la pertinence de ses remarques constituent un apport scientifique précieux, dont les retombées ne manqueront pas d'enrichir la qualité de ce manuscrit.

Je souhaite adresser mes vifs remerciements à Monsieur ***Moussaoui Mohamed*** pour avoir accepté d'examiner ce travail. Son expertise et ses observations enrichiront assurément la qualité scientifique de ce manuscrit.

Je n'oublie pas toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à cette aventure : enseignants, chercheurs, collègues, et membres du laboratoire. À chacun d'eux, je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères.

Bouhallas Chourouk

Dédicace

Je dédie ce travail, aboutissement d'un long chemin de persévérance et de rigueur :

À mes chers parents, pour leur amour inestimable, leurs sacrifices et leurs prières constantes,

À mes chères grand-mères, dont les invocations m'ont accompagné à chaque étape,

À mon frère et à ma sœur, pour leur soutien, leur affection et leurs encouragements,

À l'ensemble de ma famille, pour leur présence réconfortante,

À mes collègues et amis du département Tronc Commun et Génie des Procédés de l'Université Dr. Yahia Farès de Médéa,

À mes camarades de la promotion Doctorat Génie des Procédés (2021/2022), pour les échanges, l'entraide et les moments partagés,

À tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont soutenu dans ce parcours.

Bouhallas Chourouk

دراسة ونمذجة معاملات التوازن وعمليات الفصل

تهدف هذه الدراسة إلى تطوير أدوات تنبؤية قوية لتقدير ذوبانية المركبات الدوائية في ثاني أكسيد الكربون فوق الحرج ، وذلك لمواجهة القيود المرتبطة بالقياسات التجريبية. تم استكشاف منهجين متكاملين: معادلة شبه تجريبية محسّنة وتقنيات الذكاء الاصطناعي.

تعتمد المنهجية الأولى على استغلال قاعدة بيانات تضم 7469 نقطة تجريبية لذوبانية 282 مركباً دوائياً، جُمعت من المصادر المنشورة بين عامي 1994 و2025. وقد تم اقتراح نموذج يعتمد على الكثافة، مستند إلى تعديل نموذج Si-Moussa التي يتضمن ستة معاملات. أظهر هذا النموذج دقة تنبؤية ممتازة، حيث بلغ متوسط الانحراف النسبي المطلق (AARD) نسبة 7.24%، ومعامل الارتباط (R) قيمة 0.9987، ومعامل التحديد (R^2) قيمة 0.994.

تعتمد المنهجية الثانية على قاعدة بيانات تضم 939 نقطة تجريبية لـ 34 مركبًا دوائيًا، بما في ذلك أدوية مضادة للسرطان ومسكنة للألم. تم تقييم ثلاثة نماذج: الشبكات العصبية الاصطناعية(ANN) ، وآلات الدعم الناقل ذات دالة النواة الشعاعية (SVM-RBF) ، والمعادلة الشبه التجريبية المقترحة. تشير النتائج إلى أن الارتباط شبه التجريبي يحقق أعلى دقة، مع AARD بنسبة 0.75٪، و R= 0.9980، و R^2=0.9960. كما أظهر نموذج الشبكات العصبية أداءً قويًا، حيث بلغ٪0.97 AARD ، وR=0.9962 ، و R^2=0.9923، في حين أظهرت SVM-RBF أداءً أقل قليلًا مع AARD بنسبة 1.50٪، وR=0.9952 ، وR^2=.0.9904

تؤكد هذه النتائج فعالية النهجين المطورين وتشكل أساسًا متينًا لتطوير نماذج تنبؤية مستقبلية للذوبانية في ثاني أكسيد الكربون فوق الحرج.

الكلمات المفتاحية: النمذجة، الذوبانية، ثاني أكسيد الكربون فوق الحرج، المذيبات الصلبة، النماذج المعتمدة على الكثافة، نماذج الذكاء الاصطناعي.

Etude et modélisation des paramètres des équilibres et procédés de séparation

Cette étude vise à développer des outils prédictifs robustes pour estimer la solubilité de composés pharmaceutiques dans le dioxyde de carbone supercritique (CO_2-SC), en réponse aux contraintes associées aux mesures expérimentales. Deux approches complémentaires ont été explorées : une corrélation semi-empirique améliorée et des techniques d'intelligence artificielle.

La première approche repose sur l'exploitation d'une base de données regroupant 7469 points expérimentaux de solubilité pour 282 composés pharmaceutiques, extraits de la littérature entre 1994 et 2025. Un modèle basé sur la densité, dérivé de la corrélation à six paramètres de Si-Moussa et al., a été proposé. Ce modèle présente une excellente précision prédictive avec une erreur relative absolue moyenne ERAM de 7,24 %, un coefficient de corrélation R de 0,9987 et un coefficient de détermination R^2 de 0,994.

La deuxième approche s'appuie sur une base de données de 939 points expérimentaux relatifs à 34 composés pharmaceutiques, incluant des anticancéreux et des antalgiques. Trois modèles ont été évalués : les réseaux de neurones artificiels (RNA), les machines à vecteurs de support avec noyau radial (SVM-RBF) et la corrélation semi-empirique proposée. Les résultats montrent que la corrélation semi-empirique se distingue par la meilleure précision avec une ERAM de 0,75 %, un R de 0,9980 et un R^2 de 0,9960. Les RNA confirment leur robustesse, atteignant une ERAM de 0,97 %, un R de 0,9962 et un R^2 de 0,9923, tandis que les SVM-RBF présentent des performances légèrement inférieures avec une ERAM de 1,50 %, un R de 0,9952 et un R^2 de 0,9904.

Ces résultats confirment l'efficacité des approches développées et constituent un socle solide pour le développement futur de modèles prédictifs de solubilité dans le CO_2 supercritique.

Mots-clés : Modélisation, Solubilité, Dioxyde de carbone supercritique, Solutés solides, Modèles basés sur la densité, Modèles d'intelligence artificielle.

Study and modeling of equilibrium parameters and separation processes

This study aims to develop robust predictive tools for estimating the solubility of pharmaceutical compounds in supercritical carbon dioxide (CO_2-SC), addressing the challenges associated with experimental measurements. Two complementary approaches were explored: an improved semi-empirical correlation and artificial intelligence techniques.

The first approach is based on a database of 7469 experimental solubility points for 282 pharmaceutical compounds, collected from the literature between 1994 and 2025. A density-based model, derived from the six-parameter correlation of Si-Moussa et al., was proposed. This model demonstrates excellent predictive accuracy, with average absolute relative deviation (AARD) of 7.24%, a correlation coefficient (R) of 0.9987, and a coefficient of determination (R^2) of 0.994.

The second approach relies on a database of 939 experimental points for 34 pharmaceutical compounds, including anticancer and analgesic drugs. Three models were evaluated: artificial neural networks (ANN), support vector machines with a radial basis function kernel (SVM-RBF), and the proposed semi-empirical correlation. The results indicate that the semi-empirical correlation achieves the highest accuracy, with an AARD of 0.75%, R of 0.9980, and R^2 of 0.9960. The ANN model also demonstrates strong performance, reaching an AARD of 0.97%, R of 0.9962, and R^2 of 0.9923, while the SVM-RBF shows slightly lower performance with an AARD of 1.50%, R of 0.9952, and R^2 of 0.9904.

These results confirm the effectiveness of the developed approaches and provide a solid foundation for future predictive models of solubility in supercritical CO_2.

Keywords: Modeling, Solubility, Supercritical carbon dioxide, Solid solutes, Density-based models, Artificial intelligence models.

Sommaire

Sommaire I
Abréviations IV
Nomenclature VII
Liste des figures X
Liste des tableaux XII
Introduction général 1

Chapitre I: Recherche bibliographique.

I.1. Introduction 6
I.2. Les Fluides Supercritiques 7
I.2.1. Définition 7
I.2.2. Historique 8
I.2.3. Description de la zone supercritique 11
I.2.4. Propriétés et caractéristiques des fluides supercritiques 11
a) Masse volumique (densité) 13
b) Viscosité 13
c) Diffusivité 14
d) Pouvoir solvant 15
I.2.5. Dioxyde de carbone, solvant bio propre 15
I.2.6. Applications industrielles des fluides supercritiques 16
a) Domaine agroalimentaire 16
b) Domaine cosmétique 16
c) Domaine pharmaceutique 17
d) Domaine des matériaux 17
I.3. Solubilité des solides dans les fluides supercritiques 17
I.3.1. Définition 17
I.3.2. Mécanismes de solubilisation dans les fluides supercritiques 17
a) Solubilité des solides 18
b) Solubilité des gaz 19
I.3.3. Facteurs influençant la solubilité des solides dans les fluides supercritiques 19
a) Effet de la pression 19
b) Effet de la température 19
c) Nature du soluté 20
d) Ajout de co-solvant 20
e) Densité et polarité des fluides supercritiques 20
I.3.4. Mesure de la solubilité des solides dans les fluides supercritiques 20
a) Méthode de l'équilibre statique 21
b) Méthode de l'équilibre dynamique 21
I.3.5. Rôle et applications scientifiques de la solubilité 22
I.4. Étude thermodynamique des équilibres de phases 23
I.4.1. Fondements théoriques de la thermodynamique des phases 23
a) Degré de liberté et règle de phase 23
b) formule de Clapeyron 24
I.4.2. Diagrammes de phases 24
I.4.3. Fondements thermodynamiques de l'équilibre des phases 26
a) Conditions d'équilibre et potentiel Chimique 26
b) fugacité et coefficient de fugacité 27
I.4.4. Approches de calcul des équilibres de phases 29
a) Calcul des équilibres liquide-vapeur (ELV) 30
a.1) Approche symétrique (ϕ/ϕ) 30
a.2) Approche dissymétrique (γ/ϕ) 31
b) Calcul de la solubilité de solutés solides dans les fluides supercritiques 32
I.5. Conclusion 33

Chapitre II: Classification des modèles d'estimation de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique.

II.1. Introduction 35

II.2. Classification des modèles d'estimation de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique 35

II.2.1. Modélisation par les équations d'état (EdE) 37

a) Equations d'état de type viriel 38

b) Equations d'état de type van der Waals (vdW) 38

b.1) Equations d'état cubiques 38

b.1.1) Equation d'état de van der Waals (vdW) 40

b.1.2) Equation d'état de Redlich et Kwong (RK) 41

b.1.3) Equation d'état de Soave-Redlich et Kwong (SRK) 42

b.1.4) Equation d'état de Peng et Robinson (PR) 42

b.2) Equations d'état non cubiques 43

b.2.1) Equation d'état de Carnahan-Starling (CS) 44

b.2.2) Equation d'état de Carnahan -Starling Redlich-Kwong (CSRK) et BACK 45

c) Equations d'état à base moléculaire 45

c.1) Equations d'état pour les chaînes moléculaires 45

c.1.1) Théorie de la chaîne dure perturbée (PHCT) 45

c.1.2) Théorie de la chaîne anisotrope perturbée (PACT) 46

c.2) Equations d'état pour les fluides associatifs 46

c.2.1) Théorie statistique des fluides associatifs (SAFT) 46

c.2.2) Equation d'état cubic plus association (CPA) 47

c.2.3) Equation d'état de la théorie statistique de la chaîne perturbée de fluides associatifs (PC-SAFT) 47

d) Revue sur les travaux de modélisation par les EdE de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique 47

II.2.2. Modélisation par les modèles basés sur l'intelligence artificielle 50

a) Modélisation par les réseaux de neurones artificiels (RNA) 51

b) Modélisation par les machines à vecteurs de support (SVM) 53

c) Modélisation par les systèmes d'inférence neuro-flous adaptatifs (ANFIS) 56

d) Revue sur les travaux de modélisation par les modèles basés sur l'intelligence artificielle de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique 58

II.2.3. Modélisation par les modèles semi-empiriques (modèles à base de densité) 60

a) Classification des approches semi-empiriques pour la prédiction de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique 61

a.1) Modèle de Chrastil 61

a.2) Modèle d'Adachi et Lu 62

a.3) Modèle de Del Valle et Aguilira 62

a.4) Modèle de Kumar et Johnston 62

a.5) Modèle de Bartle et al. 62

a.6) Modèle de Yu et al. 63

a.7) Modèle de Gordillo et al. 63

a.8) Modèle de Mendez-Santiago et Teja 63

a.9) Modèle de Sung et Shim 64

a.10) Modèle de Jouyban et al. 64

a.11) Modèle de Spark et al. 64

a.12) Modèle de Garlapati et Madras 1 64

a.13) Modèle de Garlapati et Madras 2 65

a.14) Modèle de Jafari Nedjad et al. 65

a.15) Modèle de Keshmiri et al. 65

a.16) Modèle d'Ali Akbar Amooey 65

a.17) Modèle de Hozahabr et al. 65

a.18) Modèle de Khansary et al. 66

a.19) Modèle de Bian et al. 66
a.20) Modèle de Wang et al. 66
a.21) Modèle de Si-Moussa et al. 66
a.22) Modèle de Belghait et al. 67
a.23) Modèle de Sodeifian et al. 1 67
a.24) Modèle de Sodeifian et al. 2 67
b) Revue sur les travaux de modélisation par les modèles semi-empiriques de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique 68
II.3. Conclusion 71

Chapitre III: Modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides dans le CO_2 supercritique.

III.1. Introduction 72
III.2. Méthodologie de l'élaboration du modèle 72
III.2.1. Conception et structuration de la base de données 72
III.2.2. Structure de la base de données 78
III.2.3. Logiciel de modélisation 79
III.2.4. Les approches semi-empiriques pour l'estimation de la solubilité 79
III.2.5. Le nouveau modèle proposé 80
III.2.6. Optimisation et ajustement des paramètres du modèle proposé 82
III.2.7. Évaluation et validation des modèles 83
III.3. Résultats et discussions 85
III.3.1. Optimisation et ajustement des paramètres du modèle proposé 85
III.3.2. Analyse comparative des performances des différents modèles 96
III.3.3. Diagramme de dispersion et vecteurs de régression linéaire 109
III.3.4. Analyse de l'interpolation et de l'extrapolation du modèle proposé 111
III.4. Conclusion 113

Chapitre IV: Modélisation avancée de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides en CO_2 supercritique par des approches d'intelligence artificielle.

IV.1. Introduction 114
IV.2. Matériels et Méthode 114
IV.2.1. Elaboration de la base de données 114
IV.2.2. Développement et conception des modèles 118
a) Les réseaux de neurones artificiels (RNA) 118
b) Les machines à vecteurs de support (SVM) 120
IV.2.3. Évaluation et validation des modèles 123
IV.3. Résultats et discussions 124
IV.3.1. Résultats de la modélisation par réseau de neurones artificiels (RNA) 124
IV.3.2. Résultats de la modélisation par (SVM) 128
IV.3.3. Résultats de la modélisation par le modèle proposé 133
IV.3.4. Analyse comparative des performances des différents modèles 135
IV.3.5. Analyse comparative des modèles pour l'estimation de la solubilité (interpolation et extrapolation) 136
IV.4. Conclusion 138

Conclusion générale et des perspectives 139

Abréviation	**Signification**
AIC	Critère d'Information d'Akaike
AL	Modèle de Adachi et Lu
ANFIS	Systèmes d'Inférence Neuro-Flous Adaptatifs
ANFIS-PSO	Systèmes d'Inférence Neuro-Flous Adaptatifs - Optimisation par Essaim de Particules
BACK	Modèle de Boublik-Alder-Chen-Kreglewski
BCS	Système de Classification Biopharmaceutique
BE	Modèle de Belghait et al.
BI	Modèle de Bian et al.
BR	Modèle de Bartle et al.
CART-ANFIS	Arbre de Classification et de Régression - Système d'Inférence Neuro-Flou Adaptatif
CH	Modèle de Chrastil
CO_2	Dioxyde de carbone
CO_2-SC	Dioxyde de Carbone Supercritique
COSMO-RS	Modèle de Criblage Conductor-like pour les Solvants Réels
COSMO-SAC	Modèle de Criblage Conductor-like - Coefficient d'Activité Segmentaire
CPA	Équation d'État Cubic Plus Association
CSA-LSSVM	Modèle Recuit Simulé Couplé - Machine à Vecteurs de Support aux Moindres Carrés
CS	Modèle de Carnahan-Starling
CSvdW	Modèle de Carnahan-Starling van der Waals
CSRK	Modèle de Carnahan-Starling Redlich-Kwong
CVC	Chauffage, Ventilation et Climatisation
DVA	Modèle de Del Valle et Aguilira
EAM	Erreur Absolue Moyenne
EdE	Équation d'État
ELL	Équilibre Liquide-Liquide
EQM	Erreur Quadratique Moyenne
ERA	Erreur Relative Absolue
ERAM	Erreur Relative Absolue Moyenne
ESL	Équilibre Solide-Liquide
ESF	Équilibre Solide-Fluide Supercritique
EVL	Équilibre Vapeur-Liquide
FDA	L'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
FL	Logique Floue
FSC	Fluide Supercritique
GA	Algorithme Génétique
GM2	Modèle de Garlapati et Madras
GO	Modèle de Gordillo et al.
HO	Modèle de Hozhabr et al.
IA	Intelligence Artificielle
JB	Modèle de Jouyban et al.
JN	Modèle de Jafari Nedjad et al.
KJ	Modèle de Kumar et Johnston
KH	Modèle de Khansary et al.

KNN	k plus proches voisins
KS	Modèle de Keshmiri et al.
LCST	Température Critique Inférieure de Solution
LJ-SAFT	Modèle de Lennard-Jones SAFT
LLV	Coexistence de trois phases (liquide-liquide-vapeur)
log-sig	Fonction de transfert sigmoïde logarithmique
LSSVM	Machine à Vecteurs de Support aux Moindres Carrés
MATLAB	Matrix Laboratory
ML	Machine Learning
MLR	Régression Linéaire Multiple
MST	Modèle de Mendez-Santiago et Teja
NIST	Institut National des Normes et de la Technologie
NRTL	Modèle Non-Random Two-Liquid
NRTL-SAC	Modèle Non-Random Two-Liquid - Coefficient d'Activité Segmentaire
PACT	Théorie de la Chaîne Anisotrope Perturbée
PC-SAFT	Théorie statistique de la Chaîne Perturbée de Fluides Associatifs
PCP-SAFT	Théorie des Fluides Associés Polaires à Chaîne Perturbée
PHCT	Théorie de la Chaîne Dure Perturbée
PMC	Perceptron Multi-Couches
PMC-RNA	Perceptron Multi-Couches - Réseau de Neurones Artificiels
PR	Peng-Robinson
PR-COSMOSAC	Peng-Robinson Conductor-like Screening Model for Real Solvents
PRSV	Peng-Robinson-Stryjek-Vera
QP	Programmation Quadratique
RBF	Fonction de Base Radiale
REQM	Racine de l'Erreur Quadratique Moyenne
RK	Redlich-Kwong
RNA	Réseaux de Neurones Artificiels
SFE	Extraction par Fluide Supercritique
SLT	Théorie de l'Apprentissage Statistique
SM	Modèle de Si-Moussa et al.
SMO	Séquential Minimal Optimization (Optimisation Séquentielle Minimale)
SOD1	Modèle de Sodeifian et al. 1
SOD2	Modèle de Sodeifian et al. 2
SPHCT	Version simplifiée de la PHCT
SSE	Somme des Carrés des Erreurs
SRK	Soave-Redlich-Kwong
SRM	Minimisation du Risque Structurel
SS	Modèle de Sung et Shim
SVC	Classification par Vecteurs de Support
SV	Vecteurs de Support
SVR	Régression par Vecteurs de Support
SVM	Machines à Vecteurs de Support
trainlm	Algorithme de rétropropagation basé sur la méthode de

	Levenberg-Marquardt
tansig	Fonction de transfert tangente sigmoïde
UCST	Température Critique Supérieure de Solution
UCEP	Point Critique Supérieur Final
UNIQUAC	Modèle Universal Quasi-Chemical
UNIFAC	Modèle Universal Functional Activity Coefficient
vdW	van der Waals
VR-SAFT	Modèle Variable Range SAFT
WA	Modèle de Wang et al.
WNN	Réseau de Neurones à Ondelettes

Symbole	Désignation	Unité
a_0, a_1, a_2	Paramètres ajustables spécifiques à chaque modèle	-
A_f	Facteur de précision	-
B_f	Facteur de biais	-
C	Nombre de constituants indépendants	-
C	Paramètre de régularisation (pénalisation des erreurs)	-
D	Debye (unité du moment dipolaire)	D
D	Coefficient de diffusion	m²/s
d	Degré du noyau polynomial	-
E	Facteur d'amélioration de la solubilité	-
f_i	Fugacité du constituant i	Pa
f_i^α f_i^β f_i^π	Fugacités du constituant iii dans les phases α, β, π	Pa
G	Gaz	-
G	Énergie libre de Gibbs	J
G_i	Énergie libre de Gibbs du constituant i	J/mol
G_i^{ig}	Énergie libre de Gibbs du constituant i dans un gaz idéal	J/mol
G_i^R	Énergie libre résiduelle du constituant i	J/mol
k	Nombre d'associations ou paramètre d'association	-
K	Kelvin (unité de température)	K
K	Pente	-
K’	Pente alternative	-
$\ln y_2$	Logarithme de la solubilité	-
MPa	Mégapascal (unité de pression)	MPa
m	Métrique d’efficacité du modèle	-
n	Métrique d’efficacité du modèle	-
N	Nombre de points de données	-
NC	Nombre de constituants dans la phase	-
n_i	Quantité de matière du constituant i	mol
N°SV	Nombre de vecteurs supports	-
N_p	Nombre de paramètres ajustables dans le modèle	-
P	Pression	Pa
P_i^{sat}	Pression de saturation du constituant i	Pa
P_c	Pression critique	Pa
P^{ref}	Pression de référence (1 bar)	bar
P^{sat}	Pression de saturation ou pression d’équilibre	Pa
P_{TP}	Pression du point triple	Pa
P◦	Pression de référence	Pa
R	Constante des gaz parfaits	J/mol·K
R	Coefficient de corrélation	-
R^2	Coefficient de détermination	-
R_o^2	Coefficient de détermination ajusté	-
$R_o'^2$	Coefficient de détermination ajusté avec pente alternative	-
Rm^2	Coefficient de détermination ajusté	-
$R'm^2$	Coefficient de détermination ajusté avec pente alternative	-
S	Entropie	J/K
T	Température	K
T_c	Température critique	K
T_r	Température réduite	-
T_{TP}	Température du point triple	K
U	Énergie interne	J
v	Degré de liberté (variance)	-
V	Volume	m³
V_i^L	Volume molaire de la phase liquide	m³/mol
V_i^V	Volume molaire de la phase vapeur	m³/mol

x_i	Fraction molaire du constituant i en phase liquide	-
y_2	Fraction molaire du soluté dans le fluide supercritique	-
y_i	Fraction molaire du constituant i en phase vapeur	-
y_2^{exp}	Valeur expérimentale de la solubilité du soluté solide	-
y_2^{cal}	Valeur calculée (prédite) de la solubilité	-
$\overline{y_2^{exp}}$	Moyenne des valeurs expérimentales de solubilité	-
$\overline{y_2^{cal}}$	Moyenne des valeurs prédites de solubilité	-
Z^{ani}	Interactions multipolaires anisotropes	-
Z^{assoc}	Contribution des interactions associatives	-
Z^{att}	Contribution attractive au facteur de compressibilité	-
Z^{chain}	Contribution de la formation de chaînes covalentes	-
Z^{disp}	Contribution des forces dispersives	-
$Z_{hard\ chain}$	Facteur de compressibilité des chaînes dures	-
Z^{hs}	Contribution des interactions répulsives des sphères dures	-
Z_i	Facteur de compressibilité de l'espèce i	-
Z^{iso}	Interactions attractives isotropes	-
Z^{rep}	Terme de répulsion (identique à la PHCT)	-
Z^{rep}	Contribution répulsive au facteur de compressibilité	-
η	Viscosité	Pa·s
γ	(Gamma) Paramètre de la fonction noyau RBF	-
ω	Facteur acentrique de Pitzer	-
ε	(Epsilon) la marge d'erreur dans la fonction de perte	-
ϕ	Nombre de phases	-
ϕ_i	Coefficient de fugacité de l'espèce i	-
ϕ_i^{sat}	Coefficient de fugacité à la saturation	-
μ_i°	Potentiel chimique de référence	J/mol
ρ	Densité	kg/m³
ρ^{ref}	Densité de référence (700 kg/m³)	kg/m³
ΔH_{vap}	Enthalpie de vaporisation du soluté	J/mol
ΔH_{tot}	Enthalpie totale	J/mol
ΔH	Enthalpie de transition ou chaleur latente	$J \cdot mol^{-1}$
ΔV	Variation de volume molaire entre deux phases	$m^3 \cdot mol^{-1}$

Indice / Exposant	**Signification**
ani	anisotrope
assoc	association
att	attractif
C	critique
cal	calculée
exp	expérimental
disp	dispersion
hc	hard chain
hs	hard sphere
FS	Fluide Supercritique
i	composé (i)
id	idéal
ig	gaz idéal
iso	isotrope
L	liquide
pert	perturbation
r	réduite

ref	référence
rep	répulsif
S	solide
sat	saturation
sub	sublimation
vap	Vaporisation
V	vapeur
Tot	totale
TP	point triple
α, β, π	les phases α, β, π
2	le soluté, constituant 2

Chapitre I : Recherche bibliographique.

Figure I.1.	Diagramme de Phase d'un Fluide Supercritique.	11
Figure I.2.	Variation des propriétés physico-chimiques selon les états de la matière.	12
Figure I.3.	Variation de la masse volumique du CO_2 en fonction de la pression et de la température.	13
Figure I.4.	Variation de la viscosité du CO_2 en fonction de la pression et de la température.	14
Figure I.5.	Variation, à diverses pressions, de la diffusivité d'un soluté dans le dioxyde de carbone en fonction de la température.	15
Figure I.6.	Comportement des molécules de soluté solide et de solvant dans les phases gaz, fluide supercritique et liquide.	19
Figure I.7.	Dispositif expérimental pour la mesure de la solubilité par méthode d'équilibre statique.	21
Figure I.8.	Dispositif expérimental pour la mesure de la solubilité par méthode d'équilibre dynamique.	22

Chapitre II : Classification des modèles d'estimation de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique.

Figure II.1.	Classification des modèles pour la prédiction de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.	36
Figure II.2.	Classification des différents types d'équations d'état (EdE).	37
Figure II.3.	Structure d'un neurone biologique à gauche et artificiel à droite	52
Figure II.4.	Structure d'un réseau de neurones de type perceptron multicouches (PMC).	53
Figure II.5.	Structure d'un d'un modèle (SVM).	55
Figure II.6.	Architecture d'un modèle ANFIS.	57

Chapitre III : Modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides dans le CO_2 supercritique.

Figure III.1.	Détails des données expérimentales de tramadol hydrochloride (fichier Excel).	78
Figure III.2.	Interface de logiciel MATLAB 2021a.	79
Figure III.3.	Organigramme de l'ajustement des paramètres.	83
Figure III.4.	La comparaison entre l'ERAM% global des différents modèles.	106
Figure III.5.	Le nombre de systèmes les mieux corrélés par chaque modèle.	107
Figure III.6.	Diagramme de dispersion des données de solubilité calculées par le modèle proposé, en fonction des données expérimentales pour 282 solutés solides.	110
Figure III.7.	Solubilité expérimentale du tris(2-methylbutyl) phosphate à 313 K, avec trois points d'interpolation testés à différentes pressions.	112
Figure III.8.	Solubilité expérimentale de la tétraméthylpyrazine à différentes températures avec différents points d'interpolation et d'extrapolation en température.	113

Chapitre IV: Modélisation avancée de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides en CO_2 supercritique par des approches d'intelligence artificielle

Figure IV.1.	Facteurs de pertinence (Spearman, Pearson, Kendall) entre la solubilité et les variables indépendantes	116
Figure IV.2.	Matrice de corrélation de Pearson (Entrées et sortie).	117
Figure IV.3.	Architecture du réseau de neurones PMC développée (3-9-1).	118
Figure IV.4.	Interface graphique MATLAB pour la prédiction de la solubilité à l'aide d'un réseau de neurones artificiels (RNA).	120
Figure IV.5.	Architecture du modèle SVM adoptée pour la modélisation de la solubilité dans le CO_2 supercritique.	121
Figure IV.6.	Interface graphique MATLAB pour la prédiction de la solubilité à l'aide d'un modèle SVM.	121
Figure IV.7.	Schéma de processus pour le développement du modèle RNA et SVM.	122
Figure IV.8.	Architecture du réseau de neurones artificiel 3-9-1 développé.	125

Figure IV.9.	Régression linéaire entre les valeurs expérimentales et prédites de la solubilité dans CO2-SC en utilisant le modèle RNA : entraînement, validation, test et global.	127
FigureIV.10.	Régression linéaire entre les valeurs expérimentales et prédites de la solubilité dans CO2-SC en utilisant le modèle SVM-RBF : entraînement, validation, test et global.	131
FigureIV.11.	Régression linéaire entre les valeurs expérimentales et prédites de la solubilité dans CO2-SC en utilisant modèle proposé (Eq III.21).	134
FigureIV.12.	Analyse comparative des prédictions de la solubilité de l'acide niflumique par interpolation et extrapolation : (a) RNA, (b) SVM-RBF et (c) modèle semi-empirique proposé	137

Chapitre I : Recherche bibliographique.

Tableau I.1.	Propriétés critiques de quelques fluides supercritiques.	8
Tableau I.2.	Comparaison de propriétés thermodynamiques caractéristiques de liquides, de gaz et de fluides supercritiques.	12

Chapitre II : Classification des modèles d'estimation de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique.

Tableau II.1.	Formes et paramètres des équations d'état cubiques.	43
Tableau II.2.	Formes des équations d'état non cubiques.	44
Tableau II.3.	Compilation des travaux de modélisation par les EdE de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.	48
Tableau II.4.	Analogies entre les structures d'un neurone biologique et d'un neurone artificiel.	52
Tableau II.5.	Compilation des travaux de modélisation par les modèles base sur l'IA de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.	59
Tableau II.6.	Compilation des travaux de modélisation par les modèles semi empiriques de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.	69

Chapitre III : Modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides dans le CO_2 supercritique.

Tableau III.1.	Détails des données expérimentales de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.	73
Tableau III.2.	Les expressions des modèles basés sur la densité utilisés dans ce travail.	80
Tableau III.3.	Critères d'évaluation statistique des modèles.	84
Tableau III.4.	Paramètres ajustables (a_i) du modèle proposé (Eq III.21) pour les 282 systèmes.	86
Tableau III.5.	Les valeurs de l'ERAM% pour les 282 composés pharmaceutiques calculées par chaque modèle.	97
Tableau III.6.	Résultats des critères d'évaluation statistique pour chaque modèle.	108
Tableau III.7.	Comparaison de l'ERAM%, de l'AIC et du nombre de paramètres ajustables des modèles.	109
Tableau III.8.	Vecteurs de régression linéaire [a, b, R] pour les vingt modèles étudiés et le modèle proposé.	111

Chapitre IV: Modélisation avancée de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides en CO_2 supercritique par des approches d'intelligence artificielle

Tableau IV.1.	Nombre de points expérimentaux pour les médicaments anticancéreux et antalgiques étudiées.	117
Tableau IV.2.	Critères d'évaluation statistique des modèles.	123
Tableau IV.3.	Résultats statistiques du modèle RNA pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.	125
Tableau IV.4.	Résultats de régression et indicateurs de performance du modèle RNA pour les ensembles d'entraînement, de validation et de test et global.	128
Tableau IV.5.	Évaluation des modèles SVM en fonction des noyaux et des hyper-paramètres optimaux.	129
Tableau IV.6.	Résultats statistiques du modèle SVM-RBF pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.	130
Tableau IV.7.	Résultats de régression et indicateurs de performance du modèle SVM-RBF pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.	132
Tableau IV.8.	Résultats statistiques globaux du modèle proposé (Eq III.21).	133
Tableau IV.9.	Résultats de régression et indicateurs de performance du modèle proposé (Eq III.21).	135
Tableau IV.10.	Analyse comparative des performances du RNA, du SVM-RBF et du modèle proposé.	136

Introduction générale

Les produits pharmaceutiques sont des substances utilisées pour prévenir, diagnostiquer, traiter ou guérir des maladies et affections. Ils jouent un rôle crucial dans la médecine moderne, offrant des solutions efficaces pour améliorer la santé et la qualité de vie des patients. Ces produits incluent une vaste gamme de formulations, allant des médicaments sous forme de comprimés, crèmes, et solutions topiques. Chaque produit pharmaceutique est composé d'un principe actif, qui est la substance ayant l'effet thérapeutique, et d'excipients, qui facilitent la fabrication, la et l'administration du médicament. La majorité des produits pharmaceutiques sont fabriqués sous forme solide en raison de la facilité de production et d'administration [1].

La recherche et le développement de nouveaux médicaments demandent une compréhension pointue de la biologie humaine, de la chimie et des techniques de formulation. Ces processus sont complexes et stricts, nécessitant des recherches approfondies et des évaluations réglementaires. Ils impliquent également une gestion précise des défis liés à la solubilité, à la biodisponibilité et à la stabilité des composés. De plus, Les essais précliniques et cliniques sont essentiels pour évaluer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique des médicaments avant d'être mis sur le marché.

Les résultats statistiques indiquent que plus de 70 % des composés à intérêt thérapeutique [2] sont éliminés à ces étapes à cause de leur faible solubilité dans l'eau. De plus, plus de 40 % des nouvelles entités chimiques développées [3] dans l'industrie pharmaceutique sont quasiment insolubles dans l'eau. Cela met en lumière l'importance essentielle de la solubilité dans le processus de développement. La solubilité est l'un des paramètres importants pour atteindre la concentration souhaitée du médicament dans la circulation systémique afin d'obtenir la réponse pharmacologique requise. Aussi, l'efficacité thérapeutique d'un médicament dépend de sa biodisponibilité et, en fin de compte, de la solubilité des molécules du médicament.

La faible solubilité aqueuse est un obstacle majeur dans le développement des formulations de nouvelles entités chimiques, en raison du fait que la plupart des médicaments sont faiblement acides ou faiblement basiques et présentent une solubilité limitée dans l'eau. Selon le Système de Classification Biopharmaceutique (BCS), les médicaments sont classés dans différentes catégories basées sur les critères de solubilité, de perméabilité et de dissolution. Actuellement, seulement 8 % des nouvelles molécules thérapeutique [4] possèdent à la fois une haute solubilité et une haute perméabilité.

L'amélioration de la solubilité des médicaments et de leur biodisponibilité représente des défis majeurs dans le domaine de la fabrication pharmaceutique. Il existe plusieurs

techniques mentionnées dans la littérature, pour améliorer la biodisponibilité et la solubilité des médicaments peu solubles dans l'eau. Cependant, les méthodes classiques utilisées dans l'industrie pharmaceutique pour améliorer la solubilité des médicaments ont des inconvénients importants. Il s'agit notamment de la contamination par des impuretés, de processus longs et coûteux de purification, ainsi que de l'utilisation de solvants conventionnels présentant des effets indésirables tels que la toxicité. C'est pourquoi l'industrie explore des techniques alternatives et plus avancées.

La technologie des fluides supercritiques a attiré l'attention des chercheurs en raison de ses avantages en matière de non-toxicité, d'écologie et d'applicabilité, ce qui en fait un choix idéal pour la chimie verte et pour ses diverses applications dans ce domaine. Ces nouvelles substances chimiques et technologies représentent un potentiel considérable pour de nombreux secteurs, notamment pour l'industrie pharmaceutique, mais aussi pour d'autres secteurs, tels que l'industrie pétrolière et gazière [5], l'extraction supercritique [6] et la production de nano et microparticules [7].

La plupart de ces applications utilisent le dioxyde de carbone (CO_2) comme fluide supercritique. Le dioxyde de carbone (CO_2) est le fluide supercritique le plus utilisé, représentant près de 98 % des applications dans l'industrie pharmaceutique et approuvé comme étant sans danger par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux "Food and Drug Administration (FDA)"[8]. Sa popularité découle de plusieurs avantages, notamment son caractère non toxique, non inflammable, peu coûteux, respectueux de l'environnement et abondant. Au cours des dernières décennies, des recherches approfondies et de nombreuses publications ont été consacrées à l'étude de la solubilité des composés pharmaceutiques dans les fluides supercritiques, notamment dans le dioxyde de carbone.

En raison des contraintes expérimentales, notamment la complexité du travail en laboratoire, le temps et les coûts élevés liés à la mesure de la solubilité dans le CO_2 supercritique, l'obtention de données expérimentales est particulièrement difficile et dans certains cas impossible [9]. Par conséquent, les initiatives visant à développer des modèles mathématiques et prédictifs fiables pour étudier non seulement la solubilité, mais aussi les comportements d'équilibre des phases de diverses substances dans différentes conditions.

Une revue de la littérature indique que la solubilité des composés solides dans les fluides supercritiques est généralement prédite à l'aide des quatre approches principales : les équations d'état, les modèles de solution, les techniques d'intelligence computationnelle et artificielle, ainsi que les corrélations empiriques et semi-empiriques. Il est important de noter que les quatre approches s'appuient principalement sur les données expérimentales. Les

modèles développés ne garantissent pas une reproductibilité s'ils sont utilisés en dehors de la plage des données expérimentales [10].

Les équations d'état sont des modèles thermodynamiques qui établissent une relation entre les variables d'état d'un système, en intégrant des paramètres spécifiques pour décrire son comportement. Ils se divisent en trois grandes catégories : les équations d'état de type viriel [11], les équations d'état de type Van der Waals [12] et les équations d'état à base moléculaire [13].

Une approche alternative, ne nécessitant pas les constantes critiques, repose sur l'application des modèles de solution. Cette approche utilise le CO_2 supercritique comme solvant, avec un coefficient d'activité à dilution infinie pour prendre en compte le comportement non idéal dans l'équilibre solide-liquide. Les modèles de coefficients d'activité souvent utilisés incluent UNIQUAC [14], UNIFAC [15] et COSMO-RS [16].

Les techniques d'intelligence computationnelle représentent une alternative robuste aux méthodes de modélisation traditionnelles pour étudier le comportement de phase et les tendances de solubilité dans divers systèmes. Les paradigmes basés sur l'intelligence artificielle (IA) sont des outils d'entraînement efficaces pour extraire la corrélation intrinsèque entre les variables indépendantes et dépendantes, quelle que soit leur complexité. Parmi les approches basées sur l'intelligence artificielle (IA) , les réseaux de neurones artificiels (RNA) [17], les machines à vecteurs de support (SVM) [18] et les systèmes de logique floue neuro-adaptatifs (ANFIS) [19].

Les modèles empiriques et semi-empiriques sont largement utilisés et étudiés en raison de leur simplicité, car ils ne nécessitent que la température, la pression et la densité du solvant pour développer un modèle. Ces modèles reposent fréquemment sur une relation linéaire entre le logarithme de la solubilité du soluté et la densité du CO_2 supercritique. Ils ont plusieurs paramètres ajustables, variant de trois à huit paramètres. Une évaluation exhaustive des performances de plusieurs modèles semi-empiriques développés par Belghait et al. [20] indique qu'aucun de ces modèles ne parvient à établir la meilleure corrélation pour l'ensemble des solutés solides dans le CO_2 supercritique.

La présente thèse vise à élaborer deux approches méthodologiques pour prédire la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques. La première approche consiste à développer un modèle semi-empirique basé sur l'utilisation de variables intensives comme paramètres d'entrée, en s'appuyant sur une vaste base de données composée de 282 composés médicamenteux et regroupant un total de 7469 données expérimentales, collectées de la littérature publiés entre 1994 et 2025. La fiabilité de la corrélation proposée a été analysée en

la comparant à vingt modèles semi-empiriques basés sur la densité mentionnés dans la littérature scientifique. La deuxième approche vise à développer deux modèles basés sur l'intelligence artificielle, exploitant une nouvelle base de données de 34 médicaments anticancéreux et antalgiques, totalisant 939 points expérimentaux. Leur précision, leur capacité de généralisation et leur performance sont évaluées et comparées au modèle développé dans la première approche. Dans ce contexte, ce manuscrit est organisé en quatre chapitres :

- ***Chapitre 01*** *:* Le premier chapitre comporte trois sections principales. La première partie offre une vue d'ensemble des fluides supercritiques, en mettant en lumière leurs propriétés et leurs applications. La deuxième partie aborde de manière approfondie l'importance de la solubilité dans ces systèmes, en détaillant les méthodes expérimentales et théoriques utilisées pour la détermination. L'importance de ce paramètre clé est également discutée. La troisième partie explore le comportement thermodynamique des mélanges et les équilibres de phases, incluant une revue complète des propriétés thermodynamiques des corps purs et des mélanges, avec une attention particulière portée à la définition et à l'utilisation de la fugacité.
- ***Chapitre 02*** *:* Le deuxième volet de cette étude propose une analyse bibliographique approfondie des modèles développés pour estimer la solubilité des solides dans le CO_2, en offrant une synthèse des avantages et des limites de chaque approche, tout en soulignant leur pertinence et leur application dans le cadre des systèmes CO_2 supercritiques. Une attention particulière est accordée aux modèles semi-empiriques.
- ***Chapitre 03 :*** Le troisième chapitre présente notre contribution à la modélisation des solutés solides dans le CO_2 supercritique à l'aide de modèles semi-empiriques basés sur la densité. Elle met en lumière, d'une part, le développement du modèle au cours de cette thèse, en détaillant la démarche adoptée pour sa conception, et d'autre part, elle regroupe les résultats obtenus de cette modélisation.
- ***Chapitre 04 :*** Le quatrième chapitre est dédié à la modélisation de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique à l'aide de modèles d'intelligence artificielle. L'objectif principal consiste à mobiliser des techniques d'apprentissage automatique afin d'accroître la précision et l'efficacité des prédictions de solubilité en conditions supercritiques. Ce chapitre présente la méthodologie mise en œuvre, la construction et la validation des modèles développés, ainsi qu'une évaluation comparative de leurs performances, permettant de mettre en évidence leur potentiel et leurs limites dans la prédiction de la solubilité en conditions supercritiques.

À l'issue de ce chapitre, cette thèse se conclut par une synthèse des principaux résultats obtenus et des avancées réalisées. Elle met également en perspective les limites du travail accompli et propose des axes de recherche futurs pour approfondir et élargir les connaissances dans ce domaine.

[1] M. Pishnamazi, S. Zabihi, S. Jamshidian, M. Lashkarbolooki, F. Borousan, A. Marjani, Evaluation of Supercritical Technology for the Preparation of Nanomedicine: Etoricoxib Analysis, Chem. Eng. Technol. 44 (2021) 559–564. https://doi.org/10.1002/ceat.202000304.

[2] I. Euldji, A. Belghait, C. Si-Moussa, O. Benkortbi, A. Amrane, A new hybrid quantitative structure property relationships-support vector regression (QSPR-SVR) approach for predicting the solubility of drug compounds in supercritical carbon dioxide, AIChE J. 69 (2023). https://doi.org/10.1002/aic.18115.

[3] R. Lokhande, B. Gedam, Y. Shah, M. Tandon, P.Y. Bansod, Rationale for near total thyroidectomy in patients with nodular goitre, Int. J. Biomed. Adv. Res. IJBAR Int. J. Biomed. Adv. Res. J. 6 (2015) 427–430. https://doi.org/10.7439/ijbar.

[4] S. Ain, Q. Ain, S. Parveen, an Overview on Various Approaches Used for Solubilization of Poorly Soluble Drugs, T. Pharm. Res (2009) 84–104.

[5] P.L. Pavlova, A. V. Minakov, D. V. Platonov, V.A. Zhigarev, D. V. Guzei, Supercritical Fluid Application in the Oil and Gas Industry: A Comprehensive Review, Sustain. 14 (2022) 1–27. https://doi.org/10.3390/su14020698.

[6] M.S. Liza, R.A. Rahman, B. Mandana, S. Jinap, A. Rahmat, I.S.M. Zaidul, A. Hamid, Supercritical carbon dioxide extraction of bioactive flavonoid from Strobilanthes crispus (Pecah Kaca), Food Bioprod. Process. 88 (2010) 319–326.

[7] N. Esfandiari, Production of micro and nano particles of pharmaceutical by supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 100 (2015) 129–141.

[8] R.K. Kankala, Y.S. Zhang, S. Bin Wang, C.H. Lee, A.Z. Chen, Supercritical Fluid Technology: An Emphasis on Drug Delivery and Related Biomedical Applications, Adv. Healthc. Mater. 6 (2017). https://doi.org/10.1002/adhm.201700433.

[9] G. Sodeifian, N. Saadati Ardestani, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, Experimental and thermodynamic analyses of supercritical CO2-Solubility of minoxidil as an antihypertensive drug, Fluid Phase Equilib. 522 (2020). https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112745.

[10] A.Belghait, These de doctorat “contribution à la modélisation de la solubilité des solutes solides dans les fluides supercritiques.,” 2019.

[11] R.J. Riddell Jr, G.E. Uhlenbeck, On the theory of the virial development of the equation of state of monoatomic gases, J. Chem. Phys. 21 (1953) 2056–2064.

[12] D.-Y. Peng, D.B. Robinson, A new two-constant equation of state, Ind. Eng. Chem. Fundam. 15 (1976) 59–64.

[13] J. Gross, G. Sadowski, Perturbed-chain SAFT: An equation of state based on a perturbation theory for chain molecules, Ind. Eng. Chem. Res. 40 (2001) 1244–1260.

[14] D.S. Abrams, J.M. Prausnitz, Statistical thermodynamics of liquid mixtures: A new expression for the excess Gibbs energy of partly or completely miscible systems, AIChE J. 21 (1975) 116–128. https://doi.org/10.1002/aic.690210115.

[15] A. Fredenslund, R.L. Jones, J.M. Prausnitz, Group-contribution estimation of activity coefficients in nonideal liquid mixtures, AIChE J. 21 (1975) 1086–1099. https://doi.org/10.1002/aic.690210607.

[16] A. Klamt, V. Jonas, T. Bürger, J.C.W. Lohrenz, Refinement and parametrization of COSMO-RS, J. Phys. Chem. A 102 (1998) 5074–5085. https://doi.org/10.1021/jp980017s.

[17] M. Lashkarbolooki, B. Vaferi, M.R. Rahimpour, Comparison the capability of artificial neural network (ANN) and EOS for prediction of solid solubilities in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 308 (2011) 35–43. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.06.002.

[18] B. Mehdizadeh, K. Movagharnejad, A comparative study between LS-SVM method and semi empirical equations for modeling the solubility of different solutes in supercritical carbon dioxide, Chem. Eng. Res. Des. 89 (2011) 2420–2427. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2011.03.017.

[19] H. Zhu, L. Zhu, Z. Sun, A. Khan, Machine learning based simulation of an anti-cancer drug (busulfan) solubility in supercritical carbon dioxide: ANFIS model and experimental validation, J. Mol. Liq. 338 (2021) 116731. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116731.

[20] A. Belghait, C. Si-Moussa, M. Laidi, S. Hanini, Corrélation semi-empirique de solubilité des solutés solides dans le dioxyde de carbone supercritique: étude comparative et proposition d'un nouveau modèle basé sur la densité, Comptes Rendus Chim. 21 (2018) 494–513. https://doi.org/10.1016/j.crci.2018.02.006.

Chapitre I

Recherche bibliographique

I.1. Introduction

L'industrie pharmaceutique s'est développée pour devenir l'un des secteurs les plus importants et dynamiques, en s'adaptant à l'évolution rapide de la recherche, des technologies et de l'économie mondiale. Ce secteur fait face à de nombreux défis, notamment l'invention de nouveaux médicaments et l'amélioration de l'efficacité thérapeutique des traitements contre de nombreuses pathologies. Le succès des produits pharmaceutiques repose principalement sur le développement et la mise en œuvre de processus de production solides, évolutifs et économiques.

Les processus traditionnels de l'industrie pharmaceutique présentent plusieurs inconvénients, tels que les traitements à haute température, l'utilisation imprudente de solvants organiques, la contamination par des impuretés, des étapes de purification longues et coûteuses, et une efficacité souvent limitée, ce qui constitue un obstacle à la sécurité finale [1] et à l'efficacité des produits médicamenteux. Ces problèmes ont incité l'industrie à rechercher des méthodes alternatives et plus avancées, notamment l'utilisation de technologies de séparation innovantes et des approches de fabrication plus durables, visant à améliorer la qualité des médicaments tout en réduisant les coûts et les impacts environnementaux. Actuellement, l'intérêt pour les fluides supercritiques dans le traitement de divers composés pharmaceutiques a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies et est désormais sur le point d'atteindre sa maturité dans le domaine pharmaceutique. Ceci s'explique par l'augmentation constante du nombre de travaux publiés sur l'utilisation des fluides supercritiques [2].

La technologie des fluides supercritiques propose aujourd'hui une variété de procédés au secteur industriel, en particulier à l'industrie pharmaceutique, permettant une large gamme d'applications dans divers domaines scientifiques. Une application particulièrement prometteuse de la technologie des fluides supercritiques réside dans l'amélioration de la solubilité des agents pharmaceutiques, et par conséquent dans l'optimisation de leur biodisponibilité.

La solubilité des médicaments représente un paramètre critique dans la conception des systèmes de délivrance thérapeutique. Cependant une grande partie des substances pharmaceutiques se révèle souvent insoluble dans les milieux aqueux, ce qui limite leur biodisponibilité. Les solubilités peuvent être déterminées par mesure expérimentale, soit, à l'aide d'une méthode d'estimation ou de prédiction. Cependant, la capacité à prédire ces solubilités est limitée par la disponibilité des données thermodynamiques relatives aux composants purs ainsi que par les valeurs des coefficients d'activité [3]. Ainsi, de nombreux

efforts sont entrepris pour collecter les données de solubilité requises en réduisant au maximum le temps et la consommation de substances.

Ce chapitre a pour but de proposer une analyse détaillée des fluides supercritiques, en mettant en lumière leurs caractéristiques physico-chimiques ainsi que leurs usages industriels, avec une attention particulière portée au dioxyde de carbone à l'état supercritique. Par la suite, des notions fondamentales liées à la solubilité seront introduites, en s'appuyant sur des travaux antérieurs, notamment ceux portant sur la dissolution d'un soluté dans un solvant et sur les équilibres solide–liquide. Les principales approches expérimentales employées pour évaluer la solubilité seront également présentées. Enfin, le chapitre s'intéresse au comportement thermodynamique des mélanges et aux équilibres de phases, tout en proposant une synthèse des propriétés thermodynamiques des substances pures et des systèmes mixtes, avec un accent particulier sur la notion de fugacité. Les aspects thermodynamiques régissant les équilibres entre phases liquide et solide seront également développés en profondeur.

I.2. Les Fluides Supercritiques

I.2.1. Définition

Un fluide supercritique désigne une substance portée à des conditions de température et de pression supérieures à son point critique. Dans cet état monophasique, il combine des propriétés à la fois gazeuses et liquides : il diffuse facilement à travers les solides comme un gaz tout en ayant la capacité de dissoudre divers composés comme un liquide. En ajustant la température et la pression, il est possible de conduire pratiquement toute substance vers l'état supercritique. De légères modifications de ces paramètres entraînent d'importantes variations de densité, ce qui permet de moduler avec précision les propriétés du fluide. Ces particularités en font des solvants puissants et sélectifs [4].

La température critique (Tc) correspond à la limite au-delà de laquelle un gaz ne peut plus être condensé en liquide, même sous une forte pression. De manière analogue, la pression critique (Pc) représente la limite à partir de laquelle un liquide ne peut plus être vaporisé, quelle que soit l'élévation de température [4]. En règle générale, les valeurs critiques de température et de pression augmentent avec la masse moléculaire, l'intensité des liaisons hydrogène et la polarité des molécules.

Le dioxyde de carbone et l'eau sont les fluides supercritiques les plus couramment utilisés, le CO_2 étant principalement employé pour la décaféination, tandis que l'eau est utilisée dans les processus de production d'énergie. Bien qu'il existe d'autres fluides supercritiques, tels que le xénon (Xe) et l'hexafluorure de soufre (SF_6), qui présentent de

faibles valeurs de température et de pression critiques, leur utilisation commerciale est limitée en raison de leur coût de production élevé.

De plus, des préoccupations de sécurité restreignent l'utilisation de gaz comme le protoxyde d'azote (N_2O) ou l'éthane, malgré leurs faibles valeurs critiques [5]. Certains auteurs [6,7] ont utilisé le trifluorométhane (CHF_3) comme fluide supercritique, car il est chimiquement inerte, non inflammable, peu toxique et possède de faibles valeurs de température et de pression critiques. De plus, le CHF_3 présente un moment dipolaire permanent élevé (1,56 D), ce qui lui permet de solubiliser des composés pharmaceutiques.

Cependant, la grande majorité des applications ont utilisé du dioxyde de carbone comme fluide supercritique, en raison de sa faible température critique (31,18 °C) et de sa pression critique (7,4 MPa). Le tableau I.1 récapitule les solvants les plus utilisés dans les procédés mettant en œuvre les fluides supercritiques, en précisant pour chacun d'eux les valeurs de température et de pression critiques associées.

Tableau I.1. *Propriétés critiques de quelques fluides supercritiques* [32].

Fluide supercritique	Formule chimique	Température critique (°C)	Pression critique (atm)
Eau	H_2O	374,0	218,3
Xénon	Xe	16,6	58,4
Hexafluorure de soufre	SF_6	45,5	37,6
Éthylène	C_2H_4	9,2	50,4
Trifluoro méthane	CHF_3	25,9	48,6
Dioxyde de carbone	CO_2	31,2	7,4
Propène	$CH_2=CHCH_3$	91,9	46,6
Méthane	CH_4	-82,6	45,4
Éthane	C_2H_6	32.3	48,7
Ammoniaque	NH_3	132.4	113,5
Dioxyde d'azote	NO_2	36,4	72,5
Benzène	C_6H_6	289.5	48,9
Toluène	C_7H_8	320.8	41
Méthanol	CH_3OH	239,4	79,9
Ethanol	C_2H_5OH	240,9	63,9
Acétone	C_3H_6O	235	47

I.2.2. Historique

En 1822, le baron Charles Cagniard de la Tour [9], a découvert le phénomène des fluides supercritiques et le point critique. Mais c'est Thomas Andrews [10] en 1869 qui formalise l'existence du point critique qui a approfondi la compréhension de l'état particulier décrit par Cagniard de la Tour. Andrews a étudié la courbe pression-volume de la ligne de coexistence liquide-vapeur de CO_2. La théorie thermodynamique des phases critiques pour les systèmes à un et deux composants a été élaborée de manière approfondie par van der Waals [11,12] en 1881, puis affinée par d'autres chercheurs dans les publications ultérieures [13].

Les premières recherches sur la solubilité dans les gaz supercritiques ont commencé peu après les expériences d'Andrews sur les phénomènes critiques de vapeur liquide. Ces études ont été motivées par un intérêt pour la continuité des propriétés des fluides, y compris leur capacité à dissoudre des substances, près du point critique.

En 1879, Hannay et Hogarth [14] ont rapporté avoir extrait divers solides, tels que le soufre, des bromures et des colorants à l'aniline, en utilisant plusieurs solvants à des températures et des pressions supérieures à leurs valeurs critiques. Ils ont observé qu'un solide sans pression de vapeur mesurable pouvait se dissoudre dans un gaz, être précipité par une diminution rapide de la pression, puis se redissoudre facilement en augmentant la pression.

D'autres travaux de Hannay et Hogarth [15] ont été publiés l'année suivante. En 1881, William Ramsay [16] mena une expérience innovatrice en dissolvant de l'éosine dans du dioxyde de carbone supercritique. Cette découverte a ouvert la voie à de nombreuses applications des fluides supercritiques, en particulier pour les techniques d'extraction et de purification.

En 1895, Louis-Paul Cailletet et Émile Colardeau [17] ont démontré que l'iode pouvait se dissoudre dans le dioxyde de carbone supercritique. Paul Villard [18] a effectivement mené des expériences sur la solubilité des solides dans des gaz. En 1896, il a réalisé des travaux qui ont confirmé que l'iode pouvait se dissoudre dans le dioxyde de carbone sous des conditions de pression et de température spécifiques. Il a ainsi montré que cela constituait un exemple concret de la solubilité d'un solide dans un gaz, ce qui a contribué à une meilleure compréhension des fluides supercritiques. Des chercheurs ultérieurs [19] ont étudié la dissolution de l'alizarine ($C_{14}H_8O_4$) dans de l'éthanol supercritique, ainsi que celle de divers sels colorés dans de l'eau supercritique.

Les contributions de Kuenen en matière de recherche sur les fluides supercritiques et la solubilité des liquides dans des gaz comprimés sont souvent associées à des travaux réalisés dans les années 1900. Kuenen [20] a mené des recherches visant à vérifier les déductions théoriques formulées par van der Waals [12] concernant le comportement des gaz et des liquides à proximité de leurs points critiques. Ses travaux ont introduit des concepts tels que la "condensation rétrograde", où il a étudié la dissolution et la re-précipitation des phases liquides et gazeuses sous différentes conditions de pression et de température [21].

Les difficultés expérimentales extrêmes liées à ces études complexes sur les phénomènes critiques ont découragé les chercheurs et ont freiné les investigations approfondies dans ce domaine. Ce n'est qu'avec les travaux de Centnerszwer [22,23], réalisés

entre 1903 et 1910, qu'une étude systématique et quantitative des points critiques des solutions de sels a été menée.

Vers 1910-1920, les études sur les solvants supercritiques ont été largement ignorées. Seules quelques études isolées, comme celles de Timmermans [24], ont été menées en raison de problèmes expérimentaux, d'un désintérêt croissant pour ce domaine, de l'émergence de théories alternatives et de moyens limités pour la recherche. De plus, le contexte historique, notamment la Première Guerre mondiale.

Entre 1924 et 1960, quelques recherches ont été consacrées à l'étude de la solubilité dans les solvants supercritiques, principalement le dioxyde de carbone liquide. Par exemple, Quinn [25,26] a examiné la solubilité de diverses substances, telles que l'huile lubrifiante, l'iode et le naphtalène, dans le dioxyde de carbone liquide.

Un progrès industriel majeur s'est produit au milieu des années 1930, lorsque du propane comprimé à des conditions proches de son point critique a été utilisé pour le désasphaltage du pétrole. Cette avancée représente probablement la première application commerciale d'un solvant en état quasi-critique dans un processus de purification [27].

Dans les années 1950, le procédé Solexol [28,29], une méthode innovante de purification des huiles végétales et de poisson utilisant du propane comprimé dans des conditions supercritiques pour extraire les impuretés, a été déployé à l'échelle industrielle, avec environ cinq usines opérationnelles à cette époque.

En 1960, Kurt Zosel, chercheur au Max Planck Institut für Kohlenforschung en Allemagne, a joué un rôle décisif dans le développement des procédés basés sur les fluides supercritiques. Ses recherches ont démontré les avantages de l'utilisation du CO_2 supercritique comme solvant dans divers procédés industriels, en particulier pour l'extraction de la caféine. Bien que théorique jusque-là, l'extraction par fluide supercritique (SFE) a pris un tournant pratique avec l'obtention du premier brevet par Zosel pour la décaféination du café [27]. Ce n'est qu'à la fin des années 1970 que cette technologie a commencé à être exploitée de manière industrielle, avec la mise en place de la première usine de décaféination des grains de café [30].

Depuis 1980, l'extraction par fluide supercritique a connu un développement rapide dans plusieurs domaines, notamment [31,32]. Cependant, avec l'augmentation de l'intérêt pour la chimie verte, la technologie des fluides supercritiques comble le retard accumulé au cours du siècle dernier est devenue un domaine interdisciplinaire appliqué dans de nombreux secteurs.

I.2.3. Description de la zone supercritique

Le diagramme de phases pression–température (figure I.1) permet de distinguer les domaines d'existence des trois états classiques de la matière : solide, liquide et gazeux. Le point triple correspond à un couple unique de température et de pression où les trois phases coexistent en équilibre. La courbe de vaporisation, séparant les domaines liquide et gazeux, s'achève au point critique, défini par des valeurs spécifiques de température (T_c), de pression (P_c) et de masse volumique critique (ρ_c). Au-delà de ce point se situe la région supercritique, caractérisée par l'existence d'une seule phase dans laquelle la distinction entre liquide et gaz disparaît.

Dans ce domaine, aucune interface n'est formée et la tension de surface s'annule. Les fluides supercritiques possèdent ainsi des propriétés intermédiaires entre celles des liquides et des gaz : une densité relativement élevée proche de celle des liquides, une diffusivité et une viscosité proches de celles des gaz. Ces caractéristiques leur confèrent une efficacité particulière en tant que solvants sélectifs, expliquant leur intérêt croissant dans de nombreuses applications industrielles et scientifiques.

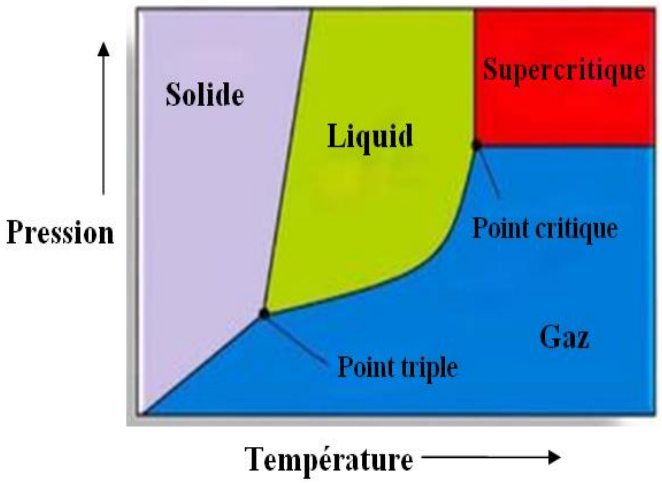


Figure I.1. *Diagramme de Phase d'un Fluide Supercritique* [4].

I.2.4. Propriétés et caractéristiques des fluides supercritiques

Les fluides supercritiques se caractérisent par leur haute densité et leur grande compressibilité, en raison de leurs propriétés physico-chimiques qui se situent à mi-chemin entre celles des liquides et des gaz. Leur densité, comparable à celle d'un liquide, leur confère un excellent pouvoir solvant, tandis que pour le transfert de matière, ils présentent des traits similaires aux gaz, notamment une faible viscosité. En outre, leur diffusivité, supérieure à celle des liquides, combinée à l'absence de tension superficielle, leur permet de pénétrer plus

facilement dans les milieux poreux. Le tableau I.2 présente un résumé et une comparaison de ces propriétés.

Tableau I.2. *Comparaison de propriétés thermodynamiques caractéristiques de liquides, de gaz et de fluides supercritiques* [33].

	Liquide	FSC	Gaz
Masse volumique ($kg.m^{-3}$)	600 – 1600	100 - 1000	5-500
Viscosité (Pa.s)	$0{,}2.10^{-3} – 3.10^{-3}$	1.10^{-5} -9.10^{-5}	$1.10^{-5} – 4.10^{-5}$
Coefficient de diffusion (m^2,s^{-1})	$0{,}2.10^{-9}$-2.10^{-9}	$1.10^{-8} – 7.10^{-8}$	1.10^{-5}-3.10^{-5}

La figure I.2 met en évidence la position particulière du fluide supercritique (FSC) par rapport aux états classiques de la matière. Dans un gaz, les particules sont faiblement liées et très espacées, ce qui se traduit par une faible densité et un pouvoir solvant limité, mais une compressibilité et une diffusivité très élevées. Dans un liquide, les particules sont beaucoup plus rapprochées, organisées de manière désordonnée mais dense, ce qui confère une forte densité et un pouvoir solvant élevé, associés à une compressibilité et une diffusivité faibles.. Le fluide supercritique se situe entre l'état gazeux et l'état liquide : ses particules sont plus proches que dans un gaz mais moins ordonnées que dans un liquide, ce qui lui permet de cumuler des propriétés intermédiaires. Ainsi, il présente une densité et un pouvoir solvant proches de ceux des liquides, tout en conservant la compressibilité et la diffusivité caractéristiques des gaz. Cette dualité structurale et fonctionnelle confère aux FSC des propriétés uniques, particulièrement adaptées aux procédés d'extraction et de séparation sélective.

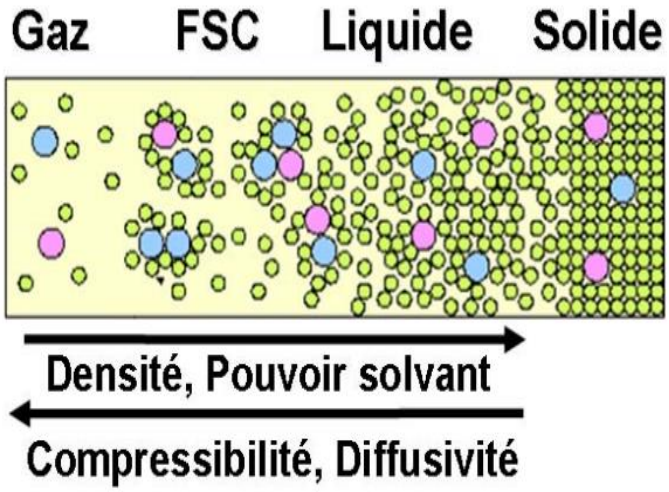


Figure I.2. *Variation des propriétés physico-chimiques selon les états de la matière* [34].

Les fluides supercritiques se caractérisent par la forte variabilité de leurs propriétés dans la région proche du point critique. Des grandeurs telles que la masse volumique, la densité, la

solubilité, la viscosité ou encore le facteur de compressibilité présentent une sensibilité marquée aux variations, même faibles, de température et de pression.

a) Masse volumique (densité)

Les fluides supercritiques possèdent une densité comparable à celle des liquides, tout en présentant une variation marquée de leur masse volumique au voisinage du point critique, en réponse à de faibles modifications de pression et de température (figure I.3). En conditions isothermes, une augmentation de la pression conduit à une élévation de la masse volumique, tandis qu'en conditions isobares, une augmentation de la température provoque sa diminution. Cette sensibilité particulière confère au domaine supercritique le qualificatif de « fluide à géométrie variable » [34]. Par ailleurs, la forte densité de ces fluides est directement corrélée à leur pouvoir solvant : plus la masse volumique augmente, plus la capacité de dissolution des solutés s'accroît.

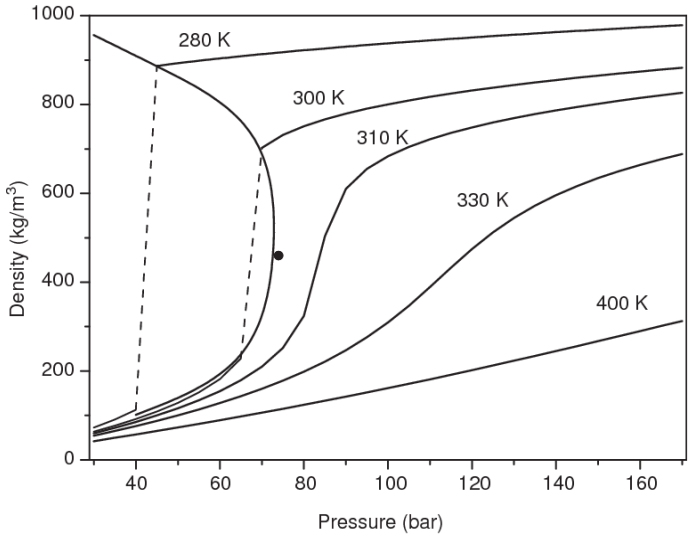


Figure I.3. *Variation de la masse volumique du CO_2 en fonction de la pression et de la température* [35].

b) Viscosité

La viscosité, qui gouverne les propriétés mécaniques d'écoulement d'un fluide, constitue un paramètre essentiel dans l'étude des fluides supercritiques. Leur faible viscosité facilite la circulation à travers des milieux poreux ou des structures complexes, ce qui représente un avantage majeur pour les applications d'extraction et de séparation.

À température constante, la viscosité augmente généralement avec la pression (figure I.4). En revanche, son évolution en fonction de la température à pression constante est plus nuancée : au-dessus de la température critique, la viscosité diminue lorsque la température croît, adoptant un comportement similaire à celui observé pour les liquides ; en dessous de la

température critique, l'augmentation de la température entraîne au contraire une élévation de la viscosité, reproduisant ainsi le comportement caractéristique des gaz.

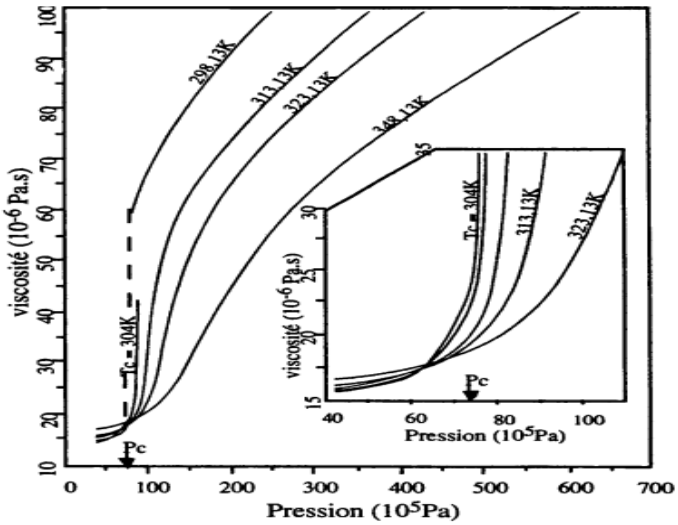


Figure I.4. *Variation de la viscosité du CO_2 en fonction de la pression et de la température* [36].

c) Diffusivité

La diffusivité est un paramètre fondamental des propriétés de transport d'un solvant et joue un rôle déterminant dans les phénomènes de transfert de masse. Dans le cas des fluides supercritiques, les coefficients de diffusion sont généralement plus élevés que ceux observés dans les liquides conventionnels. Leur évolution dépend étroitement des conditions thermodynamiques : à température constante, une augmentation de la pression entraîne une réduction de la diffusivité, conséquence directe de l'accroissement de la densité du fluide, ce qui limite les transferts de matière [37] (figure I.5). À l'inverse, une élévation de la température favorise l'augmentation du coefficient de diffusion. Cette forte diffusivité, combinée à leur faible viscosité, confère aux fluides supercritiques une aptitude particulière à pénétrer au cœur des matrices solides, rendant ces milieux particulièrement attractifs pour des applications industrielles variées.

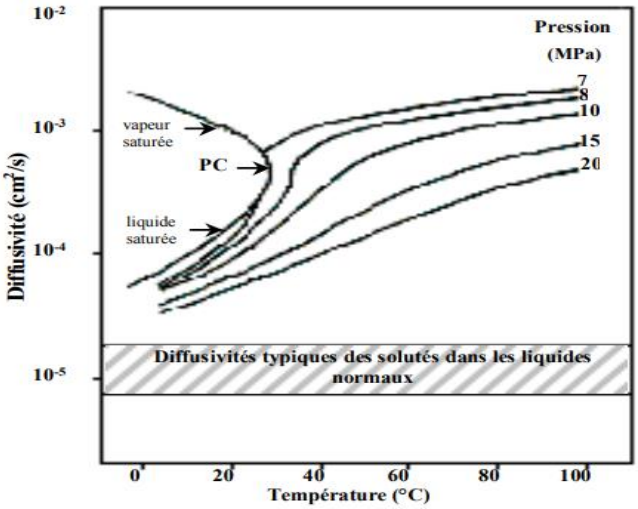


Figure I.5. *Variation à diverses pressions, de la diffusivité d'un soluté dans le dioxyde de carbone en fonction de la température* [36].

d) Pouvoir solvant

Les fluides en conditions supercritiques possèdent une remarquable capacité de dissolution des solutés, principalement attribuée à leur densité élevée, qui constitue un facteur déterminant de leur pouvoir solvant. Ce dernier dépend à la fois des conditions opératoires (pression et température) et des propriétés physico-chimiques du fluide, et reflète sa faculté à dissoudre un soluté donné. Cette aptitude est particulièrement significative pour les solides [38], dont la solubilisation est favorisée par les variations locales de densité, ainsi que pour les gaz, qui sont miscibles dans toutes les proportions. Grâce à leur densité proche de celle des liquides, les fluides supercritiques permettent la dissolution de nombreuses molécules organiques et présentent un pouvoir solvant comparable à celui des solvants organiques classiques, tout en conservant des propriétés de transport similaires à celles des gaz.

La solubilité d'un soluté croît avec l'augmentation de la pression à température constante, ainsi qu'avec l'élévation de la température à masse volumique constante. Cette influence de la pression est particulièrement marquée dans les conditions proches du point critique, où de faibles variations conduisent à des changements notables de solubilité.

I.2.5. Dioxyde de carbone, solvant bio propre

Le dioxyde de carbone (CO_2), également désigné sous les appellations d'anhydride carbonique ou gaz carbonique, est le fluide supercritique le plus employé tant au niveau industriel qu'en milieu de recherche. Il se classe en tête des fluides supercritiques utilisés dans l'industrie en raison de la simplicité de ses conditions d'utilisation. De plus, le CO_2 supercritique permet la mise en œuvre de procédés à basse température [38], ce qui est particulièrement avantageux pour le traitement de produits thermosensibles.

L'utilisation du dioxyde de carbone dans les procédés supercritiques est d'un grand intérêt, en raison de ses propriétés physico-chimiques uniques qui en font un solvant idéal pour un large éventail d'applications industrielles et scientifiques:

- Propriétés thermodynamiques : les caractéristiques critiques du dioxyde de carbone (CO_2) sont établies, affichant une température critique de 304,2 K et une pression critique de 7,38 MPa.
- Hygiène et Sécurité : le dioxyde de carbone (CO_2) est de haute pureté, non toxique, et non cancérigène, De plus, il présente des propriétés non explosives, non inflammables, inodore et inerte. Il possède également des propriétés désinfectantes contre les virus et les bactéries.
- Économique: le dioxyde de carbone (CO_2) est un produit secondaire de la synthèse de l'ammoniac, étant produit en grande quantité, son coût est relativement faible.
- Propriété de solvant : Le dioxyde de carbone supercritique (CO_2) est une molécule apolaire, particulièrement efficace pour solubiliser des composés apolaires ou faiblement polaires, ainsi que des espèces de faible masse moléculaire. Grâce à cette polyvalence, il peut intervenir dans divers procédés industriels en tant que solvant, anti-solvant ou encore soluté.

I.2.6. Applications industrielles des fluides supercritiques

a) Domaine agroalimentaire

L'utilisation la plus ancienne et la plus largement développée à l'échelle industrielle des fluides supercritiques est celle de solvants pour l'extraction. Cette technologie est particulièrement prisée dans le secteur agroalimentaire pour l'extraction de composés naturels, tels que les huiles essentielles, les arômes, les colorants et les antioxydants, en raison de ses nombreux avantages aussi elle permet l'élimination sélective de contaminants nocifs et indésirables [39], tels que les pesticides organophosphorés et organochlorés, présents dans les produits agricoles contaminés.

b) Domaine cosmétique

La technologie des fluides supercritiques est un procédé clé dans le domaine cosmétique pour répondre à la demande de produits certifiés biologiques. Cette méthode permet d'extraction et la purification d'ingrédients sans solvants chimiques, ce qui est essentiel pour obtenir la certification « bio ». Ainsi, les entreprises profitent d'une technologie à la fois respectueuse de l'environnement et conforme aux exigences des consommateurs. Ces extraits sont ensuite utilisés dans la formulation de produits cosmétiques, tels que les crèmes

hydratantes. Ces techniques permettent de produire des ingrédients cosmétiques hautement purs, tout en préservant leur intégrité chimique et leurs propriétés fonctionnelles,

c) Domaine pharmaceutique

La technologie des fluides supercritiques constitue une avancée majeure dans le secteur pharmaceutique, offrant des applications variées qui améliorent l'innovation et la qualité des produits. Parmi ces applications il ya l'encapsulation des médicaments [40], l'extraction de composés bio actifs et des anti-inflammatoires issus de plantes médicinales, la production de nanoparticules [41] et la purification des substances .

d) Domaine des matériaux

Les fluides supercritiques ont révolutionné l'industrie des matériaux grâce à leurs propriétés uniques qui permettent d'améliorer de nombreux processus industriels tout en étant respectueux de l'environnement. Ils sont largement utilises dans la fabrication des aérogels [42] et de matériaux poreux, le nettoyage de précision des surfaces métalliques [43] et électroniques, l'imprégnation des matériaux solides poreux et la teinture des fibres synthétiques.

I.3. Solubilité des solides dans les fluides supercritiques

I.3.1. Définition

La solubilité d'un composé solide dans un solvant constitue une propriété physico-chimique fondamentale, dont la compréhension revêt une importance particulière dans de nombreux domaines scientifiques et industriels. Elle correspond au processus par lequel un soluté se dissout dans un solvant pour former une solution homogène. Sur le plan thermodynamique, la solubilité est définie par l'égalité de la fugacité [44]du soluté entre son état solide et son état en solution. En pratique, elle se traduit par la quantité maximale de la phase cristalline d'un soluté pouvant être dissoute dans un volume donné de solvant, à température et pression constantes. La maîtrise de ces notions, ainsi que des interactions qui les sous-tendent, est essentielle pour exploiter la solubilité dans un large éventail d'applications scientifiques et technologiques.

I.3.2. Mécanismes de solubilisation dans les fluides supercritiques

La solubilité d'un soluté dans un fluide supercritique est gouvernée par deux facteurs essentiels : la volatilité du soluté, fortement influencée par la température, et le pouvoir solvant du fluide, qui résulte à la fois de sa capacité de solvatation, comparable à celle d'un liquide, et des phénomènes d'entraînement par vapeur [45] caractéristiques des gaz.

Contrairement aux solvants conventionnels, les fluides supercritiques possèdent une densité et un pouvoir solvant modulables, susceptibles de varier considérablement avec la

température et la pression. Cette flexibilité confère à ces fluides une grande sensibilité aux paramètres thermodynamiques, rendant les mécanismes de solubilisation plus complexes, mais aussi particulièrement ajustables en fonction des conditions opératoires.

a) Solubilité des solides

La figure I.6 illustre le comportement des molécules de soluté (cercles rouges) et de solvant (cercles blancs) dans différents états de phase : phase gaz, phase supercritique et phase liquide. Il permet de visualiser la manière dont les molécules de solvant interagissent avec les molécules de soluté en fonction des conditions de phase.

- (a) Une phase gazeuse : dans ce cas, les molécules de soluté (rouges) sont en phase solide, tandis que les molécules de solvant (blanches) sont en phase gazeuse au-dessus. Les interactions entre le soluté et le gaz sont très faibles, ce qui empêche une solvatation significative. Ainsi, les molécules de soluté et de solvant demeurent séparées, sans formation d'agrégats autour du soluté.
- (b) Une phase supercritique : dans cette phase, le solvant est en état supercritique, une condition intermédiaire entre les états liquide et gazeux. Les molécules de solvant ne sont pas uniformément distribuées ; elles s'agrègent autour des molécules de soluté, formant des faisceaux en équilibre dynamique avec les molécules de solvant libres. Cette disposition montre une solvatation partielle, où la densité locale autour du soluté est élevée. Cependant, la densité globale d'un fluide supercritique reste modérée : elle est inférieure à celle d'un liquide, mais bien plus élevée que celle d'un gaz. Pour des faibles concentrations en soluté, une seule phase homogène peut être observée.
- (c) Une phase liquide : en phase liquide, la concentration est telle que le solvant peut complètement dissoudre le soluté, entraînant une solvatation complète et homogène. Ici, le soluté et le solvant forment une seule phase uniforme où les molécules sont bien réparties. Ce comportement témoigne une seule interaction ou plusieurs entre les molécules de solvant et de soluté, favorisant une dissolution totale du soluté dans le solvant.

Cette figure met en évidence comment la solubilité et la distribution des molécules de soluté varient en fonction de la phase du solvant, passant d'une faible interaction en phase gazeuse, à une solvatation partielle en phase supercritique, jusqu'à une solvatation complète en phase liquide.

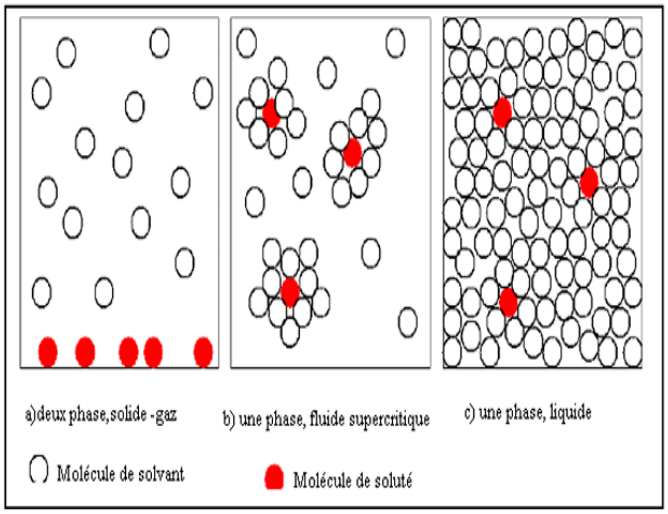


Figure I.6. *Comportement des molécules de soluté solide et de solvant dans les phases gaz, fluide supercritique et liquide* [45].

b) Solubilité des gaz

La solubilité des gaz dans les fluides supercritiques est caractérisée par une solubilité élevée, en raison de la faible tension de surface et des propriétés de diffusion de ces fluides. Dans cet état, les gaz se mélangent intimement avec le fluide supercritique, permettant une interaction efficace entre leurs molécules. Contrairement aux liquides ordinaires, où la solubilité des gaz diminue avec l'augmentation de la température [46], les fluides supercritiques conservent une solubilité significative même à des températures élevées. Cette capacité à diffuser rapidement dans les fluides supercritiques améliore les taux d'extraction et de désorption, ce qui les rend particulièrement adaptés pour des applications industrielles.

II.3.3. Facteurs influençant la solubilité des solides dans les fluides supercritiques

a) Effet de la pression

Dans un fluide supercritique, l'augmentation de la pression entraîne une élévation de la densité du fluide, ce qui accroît sa capacité à solubiliser le composé [47]. En effet, à pression plus élevée, les molécules du fluide supercritique se rapprochent, renforçant ainsi les interactions de Van der Waals entre le solvant et le soluté. Ce comportement est particulièrement marqué dans le cas du CO_2 supercritique, où une élévation de la pression conduit généralement à une meilleure solubilité des composés organiques. Toutefois, à des pressions très élevées, la solubilité tend à atteindre un plateau, conséquence de la saturation progressive des interactions soluté–solvant.

b) Effet de la température

La température exerce deux effets principaux sur la solubilité. D'une part, à pression constante, une élévation de la température entraîne une diminution de la densité du solvant, ce

qui tend à réduire la solubilité. D'autre part, à densité constante, l'augmentation de la température accroît la pression de vapeur du soluté, favorisant ainsi sa dissolution. L'évolution effective de la solubilité dépend donc de l'équilibre entre ces deux contributions, et c'est le facteur prédominant qui détermine la tendance observée.

c) Nature du soluté

La composition chimique et la structure moléculaire du solide influencent également sa solubilité dans un FSC. Les composés non-polaires sont plus facilement solubilisés dans des FSC non-polaires comme le CO_2 supercritique, tandis que les solides polaires ou ioniques montrent généralement une faible solubilité [48] en raison de leur faible compatibilité avec les FSC. Le poids moléculaire du solide joue également un rôle : les solides de grande taille sont souvent moins solubles en FSC.

d) Ajout de co-solvant

La solubilité des solides, en particulier celle des molécules lourdes et structurées, reste généralement faible dans les fluides supercritiques purs. Pour surmonter cette limitation, l'ajout de co-solvants s'avère souvent nécessaire. Ces co-solvants sont introduits à de faibles concentrations, généralement inférieures à 15 % [49], afin de préserver les propriétés supercritiques du fluide. Leur présence modifie le comportement thermodynamique du système, ce qui permet non seulement d'accroître la solubilité des composés, mais aussi d'améliorer la sélectivité, notamment pour les solutés polaires ou difficiles à dissoudre.

e) Densité et polarité des fluides supercritiques

La solubilité dans un FSC dépend aussi de la densité et de la polarité du fluide. En ajustant la densité (via la pression et la température), on peut optimiser la capacité de dissolution du FSC. La polarité est également cruciale : un FSC non-polaire comme le CO_2 est plus adapté aux solutés non-polaires, tandis que les solutés polaires nécessitent souvent l'ajout de co-solvants ou l'utilisation de FSC polaires pour améliorer leur solubilité.

I.3.4. Mesure de la solubilité des solides dans les fluides supercritiques

La détermination expérimentale de la solubilité des solides dans les fluides supercritiques est un processus délicat. En effet, la faible solubilité de nombreux solides dans ces milieux impose un contrôle rigoureux des conditions de température et de pression, afin de garantir le maintien de l'état supercritique.

Par ailleurs, toute méthode de mesure doit veiller à assurer la stabilité du système, le respect de l'équilibre thermodynamique et la compatibilité des équipements avec les conditions extrêmes propres aux FSC. Pour ce faire, deux approches principales sont généralement utilisées : la méthode statique et la méthode dynamique.

a) Méthode de l'équilibre statique

La méthode de l'équilibre statique [50,51] est une technique couramment utilisée pour mesurer la solubilité en FSC. Cette méthode est simple à mettre en œuvre et consiste à placer le mélange soluté fluide supercritique (FSC) dans une cellule d'équilibre scellée [52], sous agitation modérée. La pression et la température sont ajustées aux niveaux souhaités, et le système est laissé au repos pour permettre au soluté de se dissoudre complètement et d'atteindre de bonnes conditions d'équilibre.

Une fois cet équilibre atteint, des échantillons de chaque phase sont soigneusement prélevés pour analyse. La concentration de l'analyte est ensuite déterminée par des techniques comme la gravimétrie, la spectrophotométrie ou la chromatographie, selon les caractéristiques du soluté. La précision des mesures dépend fortement de la méthode de prélèvement des phases. Il est essentiel de maintenir une pression constante pendant l'échantillonnage pour éviter de perturber l'équilibre thermodynamique. C'est pourquoi l'utilisation d'une cellule à volume variable ou d'un réservoir tampon est souvent préconisée dans ce type de mesure statique.

Cette approche est couramment utilisée pour les mesures de solubilité des composés qui nécessitent un contrôle rigoureux de la pression et de la température pour se dissoudre dans les fluides supercritiques, offrant ainsi des données fiables et basées sur un état d'équilibre. La méthode de l'équilibre statique est très précise, car elle permet d'atteindre l'équilibre, mais elle est lente et exige des équipements sophistiqués pour le contrôle rigoureux des paramètres.

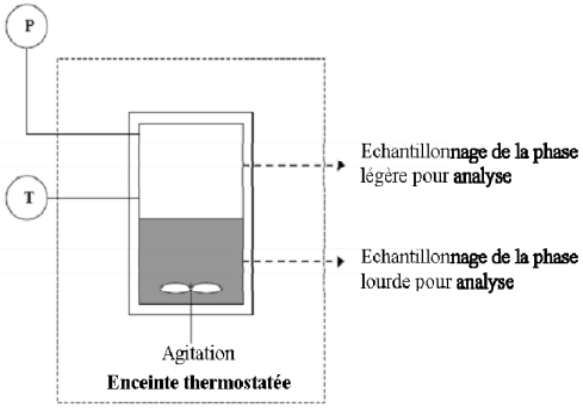


Figure I.7. *Dispositif expérimental pour la mesure de la solubilité par méthode d'équilibre statique* [53].

b) Méthode de l'équilibre dynamique

La méthode d'équilibre dynamique [54] est une technique utilisée pour mesurer la solubilité des substances, généralement des solides, dans un solvant, sous des conditions contrôlées. Contrairement à la technique de l'équilibre statique, qui repose sur l'atteinte d'un

équilibre entre le soluté et le solvant dans un environnement fermé, la technique dynamique implique un flux continu de fluide traversant l'échantillon solide. Ce flux permet d'extraire les composants solubles du solide et de les dissoudre dans le fluide. L'équilibre est atteint en saturant la phase solide lors de l'injection continue du fluide supercritique [53], qui circule à travers plusieurs cellules (deux ou trois) [55] où le soluté est initialement stocké. Le temps de séjour du fluide doit être suffisamment long pour garantir l'atteinte de l'équilibre.

Après avoir traversé ces cellules, le fluide saturé est dépressurisé à la pression atmosphérique via une vanne préchauffée, qui permet également de contrôler la pression dans le système par régulation du débit du fluide. Après l'extraction, l'analyte est dépressurisé à travers un restricteur dans un matériau de piégeage, puis quantifié par des techniques gravimétriques, spectrophotométriques ou chromatographiques. Le débit gazeux sortant du restricteur est quantifié via un gazomètre placé à la sortie du piège pour déterminer la quantité de fluide utilisée et calculer la solubilité [56].

Cette méthode s'avère particulièrement efficace pour les substances peu solubles ou difficiles à dissoudre, permettant d'effectuer des mesures répétées grâce au flux continu. Cependant, elle implique une consommation importante de fluide supercritique, nécessite un équipement complexe, incluant des pompes haute pression et des capteurs de flux, et repose sur la nécessité d'atteindre rapidement l'équilibre entre l'analyte et le fluide circulant dans l'extracteur.

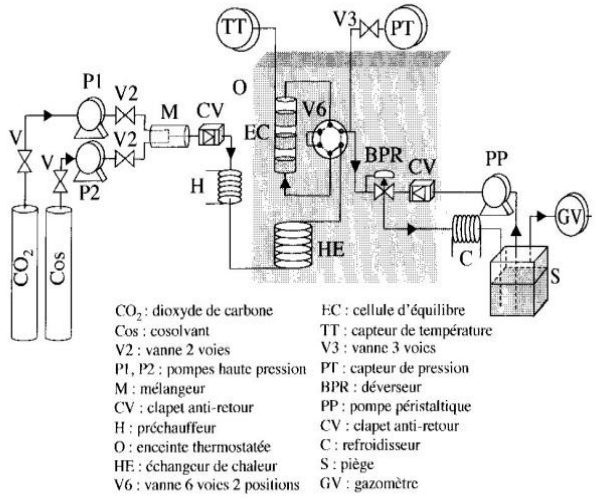


Figure I.8. *Dispositif expérimental pour la mesure de la solubilité par méthode d'équilibre dynamique* [55].

I.3.5. Rôle et applications scientifiques de la solubilité

D'un point de vue pratique, la solubilité joue effectivement un rôle fondamental dans de nombreux domaines industriels et scientifiques.

Dans le domaine pharmaceutique, elle détermine la biodisponibilité [57] des principes actifs et la conception de polymorphes et co-cristaux. En agrochimie, elle garantit une distribution homogène des pesticides et nutriments sur les cultures [58]. De plus, une solubilité optimale permet également de contrôler les doses appliquées, garantissant une action précise et efficace maximisant leur efficacité tout en minimisant leur dispersion environnementale.

En chimie analytique, la solubilité impacte les techniques de séparation, comme la chromatographie [59]. Une compréhension précise des propriétés de solubilité permet d'optimiser les conditions expérimentales, de réduire les interférences et de garantir des résultats analytiques plus reproductibles et fiables. La solubilité joue également un rôle dans la sélection des réactifs et des conditions optimales pour l'analyse de composés complexes.

Dans le domaine environnemental. Une évaluation rigoureuse de la solubilité permet de mieux comprendre le comportement des contaminants dans différents environnements, contribuant ainsi à développer des stratégies de dépollution adaptées. Enfin, la solubilité est essentielle dans les procédés de purification, tels que la cristallisation et l'extraction, où elle contrôle la sélection du solvant et le rendement en produit pur.

I.4. Étude thermodynamique des équilibres de phases

I.4.1. Fondements théoriques de la thermodynamique des phases

a) Degré de liberté et règle de phase

Pour décrire entièrement un système thermodynamique, il est nécessaire de préciser les valeurs de certaines variables telles que la pression, la température, l'énergie interne, l'entropie, ainsi que les concentrations dans chaque phase. Ces variables se répartissent en variables extensives (dépendantes de la masse, comme le volume) et variables intensives, ou variables d'état (indépendantes de la quantité de matière, telles que la température et la pression).

Lors de l'étude des équilibres entre phases, seules les variables intensives sont prises en compte, car l'équilibre ne dépend pas des quantités absolues des phases présentes. Le degré de liberté d'un système, également appelé variance, correspond au nombre de variables d'état pouvant être modifiés de manière indépendante sans modifier le nombre de phases.

La règle des phases de Gibbs exprime cette relation entre le nombre de phases φ, le nombre de constituants indépendants C, et le degré de liberté v :

$$v = C - \varphi + 2 \qquad \text{(I.1)}$$

Cette relation générale, formulée par Gibbs, est fondamentale pour déterminer les conditions d'équilibre d'un système multiphasique. Dans un système binaire (C=2) en équilibre liquide-vapeur (φ=2), la règle des phases déterminant un degré de liberté de (v=2). Cela implique que deux variables d'état peuvent être influencées de manière déterminante sans changer le nombre de phases.

Le nombre minimal de degrés de liberté pour un système est égal à zéro. Lorsque v=0, le système est dit invariant. L'équation précédente, $v=C-\varphi+2$, devient alors $\varphi=2+C$, ce qui signifie que le nombre maximum de phases (φ) pouvant coexister à l'équilibre correspondant à $2+C$. Par exemple, lorsque C=1, cette limite est atteinte avec φ=3, ce qui caractérise un point triple [60].

b) formule de Clapeyron

La formule de Clapeyron exprime la variation de la pression en fonction de la température lors d'un changement de phase à l'équilibre thermodynamique. Elle est fondamentale pour caractériser la courbe de tension de vapeur d'une substance pure, qui est délimitée, à basse température, par le point triple, où coexistent les phases solide, liquide et vapeur, et à haute température, par le point critique. La connaissance précise de cette courbe est cruciale pour déterminer les états de la matière, en particulier pour les phases liquide et vapeur [61].

L'application de la condition d'équilibre thermodynamique conduit à l'équation de Clapeyron :

$$\frac{dP_{sat}}{dT} = \frac{\Delta H}{T\Delta V} \qquad \text{(I.2)}$$

ΔH est l'enthalpie de transition (chaleur latente) associée au changement de phase, ΔV représente la variation de volume molaire entre les deux phases, P_{sat} est la pression de saturation ou pression d'équilibre.

Cette relation quantifie la pente de la courbe de coexistence des phases dans un diagramme de phase et permet de décrire comment la pression d'équilibre évolue avec la température lors d'une transition de phase, fournissant ainsi des informations indispensables pour l'analyse thermodynamique des systèmes multiphasiques.

I.4.2. Diagrammes de phases

Les diagrammes de phases sont des outils essentiels en thermodynamique, permettant de visualiser les conditions sous lesquelles chaque phase d'une substance est stable en fonction de paramètres externes, tels que la pression et la température.

Le diagramme de phases pression-température (P−T) est le plus couramment utilisé pour représenter ces relations. Ce type de diagramme illustre les différentes régions où chaque phase est stable, et où des transitions entre ces phases peuvent se produire, telles que la fusion, la vaporisation, ou la sublimation. Ces diagrammes permettent également d'identifier les courbes de coexistence des phases, comme la courbe de fusion, la courbe de vaporisation et la courbe de sublimation, ainsi que les points critiques et triples, qui marquent les conditions où plusieurs phases peuvent exister simultanément en équilibre.

Dans les systèmes binaires, le diagramme (P−T) décrit non seulement les transitions entre phases, mais aussi les régions de miscibilité ou d'immiscibilité des composants. En fonction de la nature du mélange, on peut observer des zones de coexistence liquide-vapeur, des azéotropes ou des régions de non-miscibilité liquide-liquide [62]. Ces diagrammes sont particulièrement utiles pour les études de séparation, de distillation, et pour comprendre les comportements complexes des mélanges sous différentes conditions thermodynamiques. Ils peuvent être obtenus à partir de données expérimentales ou de modèles théoriques, comme l'équation d'état de Van der Waals.

Les diagrammes de phases utilisent des abréviations spécifiques pour décrire des points et températures critiques [49,63,64]. La LCST (Lower Critical Solution Temperature) désigne la température à laquelle deux liquides fusionnent de manière critique pour former une seule phase liquide lorsqu'on abaisse la température, ou en présence d'une phase gazeuse non critique. L'UCST (Upper Critical Solution Temperature) est la température à laquelle cette fusion se produit lorsque la température est augmentée, bien que l'UCST soit toujours inférieure à la LCST. L'UCEP est également déterminant dans les systèmes liquide-supercritique (Upper Critical End Point) marquant le point d'intersection entre la courbe UCST et la courbe de coexistence de trois phases (liquide-liquide-vapeur, LLV), où une phase liquide et une phase vapeur fusionnent de manière critique pour former une phase unique en présence d'une autre phase liquide non critique.

Scott et Van Konynenburg [65] ont proposé une classification des diagrammes de phases en cinq types principaux pour les mélanges binaires, allant de la coexistence simple à des interactions complexes avec azéotropes et points critiques multiples.

Type I : régions simples de coexistence liquide-vapeur avec une UCST classique.

Type II : régions où une phase liquide, une phase liquide secondaire et une phase vapeur coexistent (LLV).

Type III : systèmes montrant des étendues importantes de non-miscibilité liquide-liquide avec des points critiques associés.

Type IV : diagrammes complexes contenant des azéotropes multiples et des points critiques supplémentaires.

Type V : diagrammes hautement complexes avec des combinaisons de courbes LCST, UCST et plusieurs régions de coexistence de phases.

Ces classifications offrent un cadre systématique pour analyser les comportements thermodynamiques, concevoir des procédés de séparation et mieux comprendre les interactions dans les systèmes multi-composants. Elles jouent un rôle central dans l'étude des systèmes binaires, permettant de prédire des phénomènes critiques et d'optimiser des applications industrielles variées.

I.4.3. Fondements thermodynamiques de l'équilibre des phases

Le formalisme thermodynamique de l'équilibre de phase repose sur les principes fondamentaux de la thermodynamique pour décrire les conditions dans lesquelles plusieurs phases coexistent en équilibre. Ces principes s'appliquent à des systèmes fermés, homogènes ou hétérogènes, et permettent de déterminer les propriétés des phases à l'équilibre.

a) Conditions d'équilibre et potentiel Chimique

L'équilibre de phase est une condition où les propriétés macroscopiques d'un système demeurent invariantes dans le temps, caractérisée par l'égalité des potentiels chimiques, des températures et des pressions pour chaque composant dans toutes les phases présentes, conformément aux principes fondamentaux d'équilibre thermique, mécanique et chimique. Toutefois, à l'échelle microscopique, le système reste dynamique, les molécules, animées de vitesses élevées et situées à proximité des interfaces, pouvant franchir les tensions superficielles et changer de phase, bien que les flux moléculaires dans les deux directions soient en équilibre [66].

Les conditions d'équilibre d'un système, qu'il soit fermé ou ouvert, découlent des principes fondamentaux de la thermodynamique, en particulier de l'énergie libre de Gibbs (G). Pour un système fermé à température (T) et pression (P) constantes, l'énergie de Gibbs totale atteint son minimum à l'équilibre [60]. La variation de l'énergie de Gibbs s'exprime par l'équation :

$$dG = -SdT + VdP = 0 \quad \text{(I.3)}$$

Pour un système ouvert constitué de plusieurs phases homogènes, l'équation fondamentale de Gibbs pour une phase π contenant NC constituants s'écrit :

$$dG^{\pi} = -S^{\pi}dT + V^{\pi}dP + \sum_{i=1}^{NC} u_i^{\pi}\, dn_i \quad \text{(I.4)}$$

où:

$u_i^{\pi} = \left(\frac{\partial(nG)}{\partial n_i}\right)$: est le potentiel chimique du constituant i dans la phase π

dn_i : représente la variation de la quantité du constituant

A l'équilibre, et sous des conditions de pression (P) et de température (T) constantes, le potentiel chimique de chaque espèce est identique dans toutes les phases présentes [61].

$$u_i^{\alpha} = u_i^{\beta} = \ldots\ldots\ldots\ldots\ldots = u_i^{\pi} \quad \text{(I.5)}$$

L'égalité des fugacités entre les phases est une condition essentielle de l'équilibre thermodynamique. Le potentiel chimique μ_i d'une espèce i dans une phase est relié à sa fugacité f_i par la relation :

$$u_i = u_i^{\circ} + RTln\left(\frac{fi}{P^{\circ}}\right) \quad \text{(I.6)}$$

Où u_i° est le potentiel chimique de référence,

À l'équilibre, le potentiel chimique doit être identique dans toutes les phases coexistantes, ce qui implique que :

$$u_i^{\alpha} = u_i^{\beta}$$

En remplaçant par son expression en termes de fugacité, on obtient :

$$u_i^{\circ} + RTln\left(\frac{f_i^{\alpha}}{P^{\circ}}\right) = u_i^{\circ} + RTln\left(\frac{f_i^{\beta}}{P^{\circ}}\right) \quad \text{(I.7)}$$

En simplifiant, on arrive à l'égalité des fugacités :

$$f_i^{\alpha} = f_i^{\beta} = \ldots\ldots\ldots\ldots = f_i^{\pi} \quad \text{(I.8)}$$

Pour deux phases solide (S) et phase supercritique (SC) d'un système donné à n constituants (pour les mêmes potentiels de référence), l'équation (I.8) s'exprime comme suit :

$$f_i^{S} = f_i^{SC} \quad \text{(I.9)}$$

b) fugacité et coefficient de fugacité

La fugacité est un concept thermodynamique introduit par Lewis [60] utilisé pour décrire le comportement des gaz réels et des liquides par rapport à leur comportement idéal. Il s'agit d'une mesure de la "pression effective" d'une substance qui tient compte des interactions moléculaires et des déviations par rapport au comportement idéal.

La fugacité, notée f_i, est introduite pour remplacer la pression P dans les calculs des variations isothermes de l'enthalpie libre, permettant ainsi de mieux modéliser les systèmes réels.

L'équation de l'enthalpie libre pour un gaz parfait à température constante est :

$$G_i^{ig} = RTln\,P + C(T) \quad \text{(I.10)}$$

C(T) représente une constante d'intégration. Cette équation illustre le comportement d'un gaz parfait où la pression P est directement liée à l'enthalpie libre.

Pour un fluide réel, la relation analogue remplace la pression par la fugacité :

$$G_i = RT ln\, f_i + C(T) \quad \text{(I.11)}$$

où f_i est la fugacité du corps pure. Il est clair que l'équation (I.10) est considérée comme un cas particulier de l'équation (I.11), alors :

$$f_i^{ig} = P \quad \text{(I.12)}$$

et la fugacité de l'espèce pure i dans l'état de gaz idéal est nécessairement égale à sa pression. La différence entre les deux équations (I.11) et (I.12) représente l'écart par rapport à l'idéalité sous les mêmes conditions de température Tet pression P. Cet écart, défini par l'enthalpie libre résiduelle G_i^R, est la base de la définition du coefficient de fugacité ϕ_i

$$G_i^R = G_i - G_i^{ig} = RT \ln\left(\frac{f_i}{p}\right) = RT \ln \phi_i \quad \text{(I.13)}$$

où le rapport sans dimension $\frac{f_i}{p}$ est défini comme une autre nouvelle propriété, le coefficient de fugacité, noté par le symbole ϕ_i permet de mesurer les déviations par rapport au comportement idéal d'un corps pur dans un fluide réel :

$$\phi_i = \frac{f_i}{p} \quad \text{(I.14)}$$

L'identification de $\ln \phi_i$ avec $\frac{G_i^R}{RT}$ par l'équation (I.13) permet son évaluation par l'intégrale de l'équation (I.15) qui nous donne une équation explicite en variables Z (facteur de compressibilité) et P (pression) :

$$\ln \phi_i = \frac{G_i^R}{RT} = \int_o^P (Z_i - 1)\frac{dP}{P} \quad \text{à } T\text{=constante} \quad \text{(I.15)}$$

Où le facteur de compressibilité Z_i est donné par $Z_i = \frac{V\,P}{R\,T}$

Pour une équation explicite en fonction des variables Z (facteur de compressibilité) et V (volume molaire)

$$\ln \phi_i = \frac{1}{RT}\int_\infty^v (1 - Z_i)\frac{dV}{V} - ln\, Z_i + Z_i - 1 \quad \text{à } T\text{=constante} \quad \text{(I.16)}$$

Ces relations permettent le calcul des fugacités pour différentes phases (vapeur, liquide, ou toute autre phase), à partir des données expérimentales PVT ou des équations d'état volumétriques décrivant le corps pur sous une forme explicite en fonction du volume ou de la pression.

La fugacité d'une substance pure i (liquide, solide ou gaz) à une température Tet une pression P peut s'exprimer comme suit :

$$f_i(T,P) = \phi_i\,(T,P)P \tag{I.17}$$

Pour la phase liquide la fugacité sera calculée par [37]

$$f_i^L(T,P) = \phi_i^{sat}(T)P_i^{sat}(T)\,exp\left[\frac{1}{RT}\int_{P_i^{sat}}^{P} V_i^L(T,P)dP\right] \tag{I.18}$$

Le terme en exponentiel est appelé le facteur de Poynting. À pression modérée (inférieure à 1 MPa), ce facteur est proche de l'unité.

Bien que, V_i^L le volume molaire de la phase liquide, est une fonction très faible de P à des températures bien inférieures à T_c, une excellente approximation est souvent obtenue en considérant V_i^L comme constant à la valeur pour le liquide saturé. Dans ce cas

$$f_i^L(T,P) = \phi_i^{sat}(T)P_i^{sat}(T)\,exp\frac{V_i^L(P-P_i^{sat})}{RT} \tag{I.19}$$

Pour les mélanges, la fugacité partielle d'un composant i dans un mélange est liée à la variation de l'énergie libre molaire du mélange avec sa composition. L'équation suivante, dérivée de la définition de l'enthalpie libre molaire partielle, est couramment utilisée pour calculer les coefficients de fugacité ϕ_i^V et ϕ_i^L dans un mélange [67] :

$$\ln\phi_i^L = \frac{1}{RT}\int_{V^L}^{\infty}\left[\left(\frac{\partial P}{\partial n_i}\right)_{T,V,n_j} - \left(\frac{RT}{V}\right)_T\right]dV_T - \ln Z^L \tag{I.20}$$

$$\ln\phi_i^V = \frac{1}{RT}\int_{V^V}^{\infty}\left[\left(\frac{\partial P}{\partial n_i}\right)_{T,V,n_j} - \left(\frac{RT}{V}\right)_T\right]dV_T - \ln Z^V \tag{I.21}$$

Où le facteur de compressibilité Z est donné par

$$Z^L = \frac{PV^L}{RT} \tag{I.22}$$

$$Z^V = \frac{PV^V}{RT} \tag{I.23}$$

Et $$\phi_i^L = \frac{f_i^L}{Px_i} \tag{I.24}$$

$$\phi_i^V = \frac{f_i^V}{Py_i} \tag{I.25}$$

V_T est le volume total, V^L et V^V sont respectivement le volume molaire de la phase liquide et le volume molaire de la phase vapeur.

I.4.4. Approches de calcul des équilibres de phases

Il existe principalement deux approches pour modéliser les équilibres entre phases : L'approche symétrique, dite Phi/Phi (ϕ/ϕ), et l'approche dissymétrique, dite Gamma/Phi (γ/ϕ). Le choix entre ces deux méthodes dépend de la nature des constituants présents ainsi que des conditions de pression et de température :

- Pour des hautes pressions et à proximité des points critiques, l'approche ϕ/ϕ offre de meilleurs résultats.

- Aux basses pressions et dans le cas de solutions fortement non idéales, l'approche γ/ϕ est généralement plus adaptée.

Ces deux méthodes permettent de modéliser les équilibres liquide-vapeur et la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques, en tenant compte des spécificités des systèmes étudiés.

a) Calcul des équilibres liquide-vapeur (ELV)

Le calcul des équilibres entre phases des systèmes à constituants multiples est basé sur le concept du potentiel chimique u_i comme était mentionné précédemment.

Dans le cas d'un équilibre liquide-vapeur, cette condition s'écrit :

$$u_i^L = u_i^V \tag{I.26}$$

Cette condition peut être reformulée en termes de fugacité, conduisant à l'égalité des fugacités pour chaque constituant dans les deux phases :

$$u_i^L - u_i^V = RTln\left(\frac{f_i^L}{f_i^V}\right)=0 \tag{I.27}$$

$$f_i^L = f_i^V \tag{I.28}$$

Le principal défi consiste à relier les fugacités aux compositions des deux phases.

Dans l'analyse qui suit, les effets liés aux forces de surface, à la gravité, aux champs électriques ou magnétiques, ainsi qu'aux membranes semi-perméables sont ignores. Par conséquent, la fugacité d'un constituant dans un mélange ne dépend que de la température, de la pression et de la composition du mélange. Les compositions des phases vapeur et liquide seront exprimées respectivement en termes de fractions molaires, y_i pour la phase vapeur et x_i pour la phase liquide [68].

$$f_i = f(T, P, x_i, y_i) \tag{I.29}$$

Pour la phase liquide :

$$f_i^L = P^{sat} x_i {\phi_i}^L \tag{I.30}$$

Pour la phase vapeur :

$$f_i^V = P^{sat} y_i {\phi_i}^V \tag{I.31}$$

a.1) Approche symétrique (ϕ/ϕ)

Cette méthode repose sur l'égalité des coefficients de fugacité (ϕ) entre les phases liquide et vapeur pour chaque constituant i. La condition d'équilibre s'exprime comme :

$$f_i^V = f_i^L \tag{I.32}$$

$$P^{sat} x_i {\phi_i}^L = P^{sat} y_i {\phi_i}^V \tag{I.33}$$

Ou, en termes de fractions molaires :

$$x_i \phi_i{}^L = y_i \phi_i{}^V \quad \text{(I.34)}$$

La constante d'équilibre est généralement utilisée dans les logiciels de simulation des procédés:

$$K_i = \frac{y_i}{x_i} = \frac{\phi_i{}^L}{\phi_i{}^V} \quad \text{(I.35)}$$

L'approche ϕ/ϕ repose sur une hypothèse fondamentale selon laquelle les phases liquide et vapeur sont traitées de manière symétrique, en modélisant leurs propriétés thermodynamiques à l'aide d'une même équation d'état. Cette méthode utilise des modèles thermodynamiques, tels que les équations d'état de Peng-Robinson, Soave-Redlich-Kwong ou van der Waals, pour calculer les coefficients de fugacité (ϕ) dans chacune des phases. Ces coefficients permettent d'évaluer précisément les déviations par rapport au comportement idéal, assurant ainsi une représentation cohérente des propriétés des deux phases à l'équilibre.

a.2) Approche dissymétrique (γ/ϕ)

Cette méthode combine deux modèles différents pour décrire les phases liquide et vapeur. La condition d'équilibre s'écrit [60]:

$$f_i^V = f_i^L \quad \text{(I.36)}$$

Le coefficient d'activité γ_i dans la phase liquide relie la fugacité de l'espèce i (f_i^L)dans la phase liquide à son comportement idéal :

$$f_i^L = x_i \gamma_i f_i^L \quad \text{(I.37)}$$

$$f_i^V = P^{sat} y_i \phi_i{}^V \quad \text{(I.38)}$$

Par substitution dans relation (I.34) on trouve

$$P^{sat} y_i \phi_i{}^V = x_i \gamma_i f_i^L \quad \text{(I.39)}$$

Avec $f_i^L = \phi_i^{sat} P_i^{sat} exp \frac{V_i^L (P - P_i^{sat})}{RT}$

Donne : $P^{sat} y_i \boldsymbol{\phi_i} = x_i \gamma_i P_i^{sat}$ (I.40)

Ou $\boldsymbol{\phi_i} = \frac{\phi_i{}^V}{\phi_i^{sat}} exp\left[-\frac{V_i^L (P - P_i^{sat})}{RT}\right]$ (I.41)

Dans l'Éq. (I.38), γ_i est une propriété de la phase liquide. Comme le facteur de Poynting, représenté par l'exponentielle, à des pressions faibles à modérées, diffère de l'unité de seulement quelques parties par millier, son omission introduit une erreur négligeable. Nous adoptons donc cette simplification pour obtenir l'équation de travail habituelle :

$$\boldsymbol{\phi_i} = \frac{\phi_i{}^V}{\phi_i^{sat}} \quad \text{(I.42)}$$

L'approche γ/ϕ combine deux méthodes distinctes pour modéliser les phases liquides et vapeur. Pour la phase liquide, les propriétés sont décrites à l'aide d'un modèle d'activité (γ_i), tel que Wilson, NRTL ou UNIQUAC, qui prend en compte les interactions moléculaires et les déviations par rapport à l'idéalité. En revanche, la phase vapeur est supposée idéale ou seulement légèrement déviante, et ses propriétés sont modélisées à l'aide d'un coefficient de fugacité (ϕ_i^V), calculé à partir d'une équation d'état (EOS).

Cette approche dissymétrique est particulièrement adaptée aux systèmes non idéaux à basse pression. À des pressions élevées, l'approche γ/ϕ devient moins précise, notamment près du point critique ou en présence de composés supercritiques. L'utilisation de formules différentes pour les fugacités des phases liquide et vapeur peut entraîner des discontinuités et des difficultés de convergence, surtout pour les propriétés de la phase liquide [37]. Ces limitations rendent les calculs utilisant une même équation d'état pour les deux phases plus fiables et pratiques, notamment pour les systèmes complexes ou proches du point critique.

b) Calcul de la solubilité de solutés solides dans les fluides supercritiques

Aux pressions et températures supercritiques, la solubilité des solides dans les fluides supercritiques (FSC) dépend de plusieurs facteurs, notamment des interactions entre le solvant supercritique et le soluté, ainsi que des conditions thermodynamiques. Dans ce cas d'équilibre entre un solide pur (le soluté, constituant 2) et une phase vapeur composée de la vapeur du solide peu volatil et d'un fluide supercritique (le solvant, constituant 1), le calcul vise à déterminer la fraction molaire du soluté (y_2) dans la phase vapeur en fonction de la température et de la pression du système.

Le calcul de cette solubilité repose généralement sur l'égalité des fugacités entre les phases solide et fluide à l'équilibre.

$$f_2^S = f_2^{SC} \tag{I.43}$$

La fugacité du soluté dans la phase solide (f_2^S) peut être calculée de manière analogue à celle d'un liquide, en incluant une correction de Poynting pour tenir compte des effets de la pression. Cette correction est obtenue par intégration à partir de l'état saturé du solide.

$$f_2^S = f_2^{sat}(T) exp\left[\frac{1}{RT}\int_{P_2^{sub}}^{P} V_2^S(T,P)dP\right] \tag{I.44}$$

$$f_2^S = \phi_2^{sat}(T) P_2^{sub}(T) exp\frac{V_2^S(P-P_2^{sub})}{RT} \tag{I.45}$$

La fugacité du soluté solide (f_2^{SC}) dans la phase supercritique peut être exprimée comme suit :

$$f_2^{SC} = \phi_2^{SC} y_2 P \tag{I.46}$$

La combinaison des trois équations donne l'expression de la solubilité en fraction molaire :

$$y_2 = \frac{P_2^{sub}}{P}\ E \tag{I.47}$$

Avec $E = \frac{\phi_2^{sat}}{\phi_2^{SC}}\ exp\left[\frac{V_2^S}{RT}\ (P - \ P_2^{sub})\right]$ (I.48)

Le rapport $\frac{P_2^{sub}}{P}$ représente la solubilité idéale du soluté solide dans la phase supercritique. À des pressions élevées, le facteur d'amélioration E, défini par le produit du rapport des coefficients de fugacité $\frac{\phi_2^{sat}}{\phi_2^{SC}}$ et du facteur de Poynting $exp\left[\frac{V_2^S}{RT}\ (P - \ P_2^{sub})\right]$, devient supérieur à 1. Ce facteur reflète :

- La non-idéalité de la phase supercritique à travers le rapport $\frac{\phi_2^{sat}}{\phi_2^{SC}}$
- L'effet de la pression sur la fugacité du solide, modélisé par le facteur de Poynting.

Dans de nombreuses applications, ϕ_2^{sat} est souvent supposé égal à 1 (idéalité du solide), simplifiant ainsi l'expression de la solubilité du soluté solide à :

$$y_2 = \frac{P_2^{sub}}{P\ \phi_2^{SC}}\ exp\left[\frac{V_2^S}{RT}\ (P - \ P_2^{sub})\right] \tag{I.49}$$

I.5. Conclusion

Ce premier chapitre a permis de poser les bases théoriques indispensables à la compréhension des équilibres de phases, de la solubilité des solides et des propriétés des fluides supercritiques.

Les fluides supercritiques, en particulier le CO_2, présentent des propriétés physico-chimiques uniques alliant la densité d'un liquide et la diffusivité d'un gaz qui en font des solvants écologiques de choix pour diverses utilisations industrielles.

La solubilité des composés solides dans ces milieux dépend fortement des conditions opératoires, et constitue un paramètre déterminant pour le développement de procédés innovants, efficaces et durables.

L'étude des équilibres de phases, quant à elle, repose sur des concepts thermodynamiques fondamentaux tels que l'énergie libre de Gibbs, la fugacité ou les coefficients d'activité, permettant une modélisation rigoureuse du comportement des systèmes multi composants. Ainsi, cette synthèse bibliographique offre une vision claire des enjeux scientifiques et technologiques liés à ces phénomènes, et justifie l'approfondissement des méthodes de prédiction de la solubilité dans les chapitres suivants.

Le chapitre suivant sera consacré à l'exploration des modèles d'estimation de la solubilité dans le CO_2 supercritique, en s'appuyant sur des approches à la fois théoriques et

empiriques pour mieux comprendre les interactions moléculaires et les propriétés thermodynamiques de ces systèmes complexes.

[1] P.B. Deshpande, G.A. Kumar, A.R. Kumar, G.V. Shavi, A. Karthik, M.S. Reddy, N. Udupa, Supercritical fluid technology: Concepts and pharmaceutical applications, PDA J. Pharm. Sci. Technol. 65 (2011) 333–344. https://doi.org/10.5731/pdajpst.2011.00717.

[2] H.C. ZAOUIDI, MEMOIRE DE MASTER Contribution à la Modélisation Semi-empirique de la Solubilité des Solutés Solides dans le CO2 Supercritique, 2015.

[3] D. Sapoundjiev, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, Determination of solubility data by means of calorimetry, Thermochim. Acta 436 (2005) 1–9. https://doi.org/10.1016/j.tca.2005.06.031.

[4] P. Tran, J.S. Park, Application of supercritical fluid technology for solid dispersion to enhance solubility and bioavailability of poorly water-soluble drugs, Int. J. Pharm. 610 (2021) 121247. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121247.

[5] I. Pasquali, R. Bettini, F. Giordano, Supercritical fluid technologies: An innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals, Adv. Drug Deliv. Rev. 60 (2008) 399–410. https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.030.

[6] S. Sako, K. Shibata, K. Ohgaki, T. Katayama, Solubilities of indole, skatole, and 5-Methoxyindole in supercritical fluids, J. Supercrit. Fluids 2 (1989) 3–8. https://doi.org/10.1016/0896-8446(89)90003-X.

[7] R. Hillmann, K. Bächmann, Extraction of pesticides using supercritical trifluoromethane and carbon dioxide, J. Chromatogr. A 695 (1995) 149–154. https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)01213-X.

[8] P. Sheth, H. Sandhu, Amorphous Solid Dispersion Using Supercritical Fluid Technology, (2014) 579–591. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1598-9_19.

[9] C. Cagniard de la Tour, Expos{é} de quelques r{é}sultats obtenus par l'action combin{é}e de la chaleur et de la compression sur certains liquides, tels que l'eau, l'alcool, l'{é}ther sulfurique et l'essence de p{é}trole rectifi{é}e, Ann. Chim. Phys. 21 (1822) 127–132.

[10] T. Andrews, On the continuity of the gaseous and liquid states of matter, Philos. Trans. Roy. Soc. London 159 (1869) 575–590.

[11] I.D. Van Der Waals, Die Continuität des gasförmigen und flüssigen Zustandes, aus dem Holländ. mit Zusätzen von F. Roth.(Mit 2 Steintafeln)., Barth, 1881.

[12] J.D. Van der Waals, Over de Continuiteit van den Gas-en Vloeistoftoestand, Sijthoff, 1873.

[13] H.W.B. Roozeboom, Die Heterogenen Gleichgewichte Vom Standpunkte Der Phasenlehre: Erstes Heft. Die Phasenlehre-Systeme Aus Einer Komponent, Friedrich Vieweg und Sohn, 1901.

[14] J. Hannay, J. B., & Hogarth, On the solubility of solids in gases, Proc. R. Soc. London 29 (1879) 324–326.

[15] J.B. Hannay, J. Hogarth, I. On the solubility of solids in gases, Proc. R. Soc. London 30 (1880) 178–188.

[16] W. Ramsay, II. On the critical point, Proc. R. Soc. London 31 (1881) 194–205.

[17] E.C. L. Cailletet, Sur la dissolution de l'iode dans le dioxyde de carbone, Ann. Chim. Phys. 18 (1889) 269.

[18] P. Villard, Dissolution des liquides et des solides dans les gaz, J. Phys. Théorique Appliquée 5 (1896) 453–461. https://doi.org/10.1051/jphystap:018960050045301.

[19] J. Bertrand, G. and Lecarme, Sur l'état de la matière au voisinage du point critique, Comptes Rendus l'Académie Des Sci. (1905) 320. https://doi.org/10.1039/CA9058805621.

[20] J.P. Kuenen, Commun. Phys. Lab. Leiden, JA Barth, 1892.

[21] J.P. Kuenen, Theorie de verdampfung und verflüssigung von gemischen und der fraktionierten destillation, mit 104 abbildungen im text, JA Barth, 1906.

[22] M. Centnerszwer, Über kritische Temperaturen der Lösungen, Zeitschrift Für Phys. Chemie 46U (1903) 427–501. https://doi.org/doi:10.1515/zpch-1903-4627.

[23] M. Centnerszwer, Die Lösungslinie des Kaliumjodids in Methylalkohol, Zeitschrift Für Phys. Chemie 72U (1910) 431–438. https://doi.org/10.1515/zpch-1910-7225.

[24] J. Timmermans, 4, J. Chem. Phys. (1923) 4091. https://doi.org/10.1063/1.1749250.

[25] E.L. Quinn, The internal pressure of liquid carbon dioxide from solubility measurements, J. Am. Chem. Soc. 50 (1928) 672–681.

[26] E.L. Quinn, Solubility of Lubricating Oil in Liquid Carbon Dioxide, 672 (1928) 2–4.

[27] Zosel K., . Zosel K. German Patent, 1964, 1493,190., Ger. Pat. (1964) 190. https://doi.org/10.1007/978-94-011-2138-5_1.

[28] H.J. Passino, The Solexol Process, Ind. Eng. Chem. 41 (1949) 280–287. https://doi.org/10.1021/ie50470a016.

[29] N.L. Dickinson, J.M. Meyers, Solexol fractionation of menhaden oil, J. Am. Oil Chem. Soc. 29 (1952) 235–239. https://doi.org/10.1007/BF02645653.

[30] L.A.D.E.S. Pectrochimie, I.N. Et, Simulation par Dynamique Moléculaire de la Dissolution de la Cellulose dans les Fluides Supercritiques et les Mélanges Cosolvents / Fluides

Supercritiques, Doctor (2011).

[31] P. Hubert, O. V Vitzthum, Fluid Extraction of Hops, Spices and Tobacco with Supercritical Gases in Extraction with Supercritical Gases, Ed. by GM Schneider E. Stahl G. Wilke, Verlag Chemi Weinheim (1980) 26–43.

[32] N. Adaşoğlu, S. Dinçer, E. Bolat, Supercritical-fluid extraction of essential oil from Turkish lavender flowers, J. Supercrit. Fluids 7 (1994) 93–99. https://doi.org/10.1016/0896-8446(94)90045-0.

[33] V. Bergeot, Polymérisation par ouverture de cycle de l'e-caprolactone dans le dioxyde de carbone supercritique, 2002.

[34] B. Calvignac, Mise Au Point De Méthodes De Caractérisation De Binaires En Milieu Co2 Supercritique Et Modélisation Des Propriétés Physiques Et Thermodynamiques Mesurées, 2009.

[35] S. Otles, Handbook of Food Analysis Instruments, in: 2008. https://api.semanticscholar.org/CorpusID:59053574.

[36] V. Pessey, Élaboration de poudres inorganiques nanostructurées en milieux fluides supercritiques Vincent, 2003.

[37] R.C. Reid, J.M. Prausnitz, B.E. Poling, The properties of gases and liquids, (1987).

[38] M. PERRUT, Extraction par fluide supercritique, Tech. l'ingénieur. Génie Des Procédés 2 (1999) J2770-1.

[39] S.J. Lehotay, Supercritical fluid extraction of pesticides in foods, J. Chromatogr. A 785 (1997) 289–312.

[40] K. Mishima, Biodegradable particle formation for drug and gene delivery using supercritical fluid and dense gas, Adv. Drug Deliv. Rev. 60 (2008) 411–432.

[41] Z. Knez, E. Weidner, Particles formation and particle design using supercritical fluids, Curr. Opin. Solid State Mater. Sci. 7 (2003) 353–361. https://doi.org/10.1016/j.cossms.2003.11.002.

[42] Y. Shimoyama, Y. Ogata, R. Ishibashi, Y. Iwai, Drying processes for preparation of titania aerogel using supercritical carbon dioxide, Chem. Eng. Res. Des. 88 (2010) 1427–1431.

[43] O. Tomioka, Y. Enokida, I. Yamamoto, T. Takahashi, Cleaning of materials contaminated with metal oxides through supercritical fluid extraction with CO2 containing TBP, Prog. Nucl. Energy 37 (2000) 417–422.

[44] B. Bouillot, S. Teychené, B. Biscans, An evaluation of thermodynamic models for the

prediction of drug and drug-like molecule solubility in organic solvents, Fluid Phase Equilib. 309 (2011) 36–52.

[45] M. EL HADJ NAAS, Modélisation de la cinétique de désorption du charbon activé granulaire par solvant supercritique., (2011).

[46] P.G. Jessop, Homogeneously-catalyzed syntheses in supercritical fluids, Top. Catal. 5 (1998) 95–103.

[47] L. Vázquez, C.F. Torres, T. Fornari, N. Grigelmo, F.J. Señoráns, G. Reglero, Supercritical fluid extraction of minor lipids from pretreated sunflower oil deodorizer distillates, Eur. J. Lipid Sci. Technol. 108 (2006) 659–665.

[48] B. Guan, B. Han, H. Yan, Effect of acetic acid+ acetonitrile and ethanol+ acetonitrile mixed cosolvents on the solubility of stearic acid in supercritical CO2, Fluid Phase Equilib. 149 (1998) 277–286.

[49] D. RICHON, Equilibres Multiphasiques dans les Fluides Supercritiques, Fluides supercritiques et matériaux, Château du Thil Saint Boil, Fr. Ed Fcansell JP Petitet (1995) 4–7.

[50] M. Sahihi, H.S. Ghaziaskar, M. Hajebrahimi, Solubility of maleic acid in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 55 (2010) 2596–2599. https://doi.org/10.1021/je9008393.

[51] A.B.S. Rosa, S. Marceneiro, M.E.M. Braga, A.M.A. Dias, H.C. De Sousa, Solubility of all-trans retinoic acid in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 98 (2015) 70–78. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2014.12.027.

[52] A. Galia, A. Argentino, O. Scialdone, G. Filardo, A new simple static method for the determination of solubilities of condensed compounds in supercritical fluids, J. Supercrit. Fluids 24 (2001) 7–17. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(02)00009-8.

[53] B. Calvignac, Mise Au Point De Méthodes De Caractérisation De Binaires En Milieu Co2 Supercritique Et Modélisation Des Propriétés Physiques Et Thermodynamiques Mesurées, Sci. York (2009) 292.

[54] S. Bristow, B.Y. Shekunov, P. York, Solubility analysis of drug compounds in supercritical carbon dioxide using static and dynamic extraction systems, Ind. Eng. Chem. Res. 40 (2001) 1732–1739.

[55] M. Sauceau, J. Fages, J.-J. Letourneau, D. Richon, A novel apparatus for accurate measurements of solid solubilities in supercritical phases, Ind. Eng. Chem. Res. 39 (2000) 4609–4614.

[56] B.F. Graham, A.F. Lagalante, T.J. Bruno, J.M. Harrowfield, R.D. Trengove, Solubility of pt-

butylcalixarenes in supercritical carbon dioxide: a comparison of static and dynamic measurement techniques, Fluid Phase Equilib. 150 (1998) 829–838.

[57] B. Faller, S. Desrayaud, J. Berghausen, M. Laisney, S. Dodd, 4. How solubility influences bioavailability, in: Solubility Pharm. Chem., 2019: pp. 113–132. https://doi.org/10.1515/9783110559835-004.

[58] Y. Zhang, B.A. Lorsbach, S. Castetter, W.T. Lambert, J. Kister, N.X. Wang, C.J.R. Klittich, J. Roth, T.C. Sparks, M.R. Loso, Physicochemical property guidelines for modern agrochemicals, Pest Manag. Sci. 74 (2018) 1979–1991. https://doi.org/10.1002/ps.5037.

[59] S. El Deeb, Enhancing Sustainable Analytical Chemistry in Liquid Chromatography: Guideline for Transferring Classical High-Performance Liquid Chromatography and Ultra-High-Pressure Liquid Chromatography Methods into Greener, Bluer, and Whiter Methods, Molecules 29 (2024). https://doi.org/10.3390/molecules29133205.

[60] J.M. Smith, Introduction to chemical engineering thermodynamics, 1950. https://doi.org/10.1021/ed027p584.3.

[61] J. Vidal, Thermodynamique: Application au Génie chimique et à l'industrie pétrolière, Editions Technip, 1997.

[62] K. Hemissi Nora, Contribution à l'étude de l'enveloppe de phase de quelques composes d'huile essentielle au voisinage de CO2 supercritique, 2007.

[63] J.C. De Hemptinne, E. Behar, Thermodynamic properties of acid gas containing systems: literature review; Proprietes thermodynamiques de systemes contenant des gaz acides: etude bibliographique, Oil Gas Sci. Technol. 55 (2000).

[64] O.BENDAOUD, Contribution à l'Etude de l'Equilibre Liquide-Vapeur du Mélange Binaire CO2 –C2H5OH au Voisinage du CO2 Supercritique. Thèse de Magister, ENP, Dépt .Génie Chimique, 1997.

[65] V.K. M.McHugh, Phase Diagrams for Supercritical Fluid-Solute Mixtures, Fluid Extraction Practice and Principles Butterworths, 33 (1986).

[66] C. SI-MOUSSA, Modélisation des équilibres de phases a pressions élevées par les réseaux de neurones artificiels, These Dr. (2003).

[67] M. PERRUT, L'extraction par fluide supercritique, L'Actualité Chim. (Paris. 1973) (1988) 165–169.

[68] M.K. Hadj-Kali, Application De La Simulation Moleculaire Pour Le Calcul Des Equilibres Liquide – Vapeur Des Nitriles Et Pour La Prediction Des Azeotropes, 2004.

Chapitre II

Classification des modèles d'estimation de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique

II.1. Introduction

La mesure expérimentale de la solubilité est un outil indispensable pour l'étude des équilibres de phases et pour la conception et l'optimisation de nombreux procédés industriels, tels que l'extraction. Cependant, cette démarche présente des limitations majeures : elle nécessite des installations complexes, elle est à la fois longue et coûteuse, nécessitant une quantité importante de soluté pur. Ces contraintes rendent impraticable la mesure systématique de la solubilité sur une large gamme de conditions de température et de pression pour un grand nombre de composés.

Par conséquent, il devient crucial d'explorer des alternatives pour pallier ces contraintes. Dans ce contexte, les modèles théoriques et empiriques de prédiction et de corrélation de la solubilité ont émergé comme des outils indispensables pour surmonter ces défis. Ces modèles permettent de réduire les coûts et les délais associés aux mesures expérimentales, tout en offrant des estimations fiables des propriétés d'équilibre. En particulier, une modélisation précise de la solubilité est cruciale pour les applications industrielles. Les développements dans ce domaine au cours des trois dernières décennies ont permis une compréhension accrue des interactions soluté-solvant et des comportements non idéaux des fluides supercritiques.

Ce chapitre présente une revue bibliographique complète examinant les différentes approches utilisées pour modéliser la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques. Cette revue inclut les modèles basés sur les équations d'état, les approches modernes d'intelligence computationnelle et les corrélations empiriques centrées sur la densité du solvant. Les deux premières approches sont brièvement introduites, tandis qu'une attention particulière est portée à la troisième méthode, qui constitue le cœur de ce projet.

L'objectif est de fournir une vue d'ensemble des outils disponibles et de leurs évolutions, en explorant les avantages et limites de chaque approche, et en soulignant leur pertinence pour résoudre des problématiques complexes dans le domaine des fluides supercritiques.

II.2. Classification des modèles d'estimation de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique

La modélisation de la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques repose sur trois grandes approches scientifiques largement utilisées pour la prédiction ou la corrélation des données expérimentales.

La première approche, basée sur les équations d'état (EdE), s'appuie sur des relations thermodynamiques fondamentales pour décrire les équilibres de phases.

La seconde approche utilise les techniques de calcul computationnel, incluant les simulations moléculaires et les méthodes d'intelligence artificielle, pour explorer les interactions complexes entre le soluté et le solvant supercritique.

Enfin, les équations semi-empiriques basées sur la densité constituent une troisième approche qui exploite les relations entre la densité du fluide supercritique et la solubilité pour proposer une modélisation flexible adaptée à diverses applications industrielles.

Toutefois, ces trois approches reposent, dans une certaine mesure, sur des données expérimentales, rendant leur extrapolation hors des plages initiales incertaine et limitant leur application dans des conditions éloignées de celles calibrées.

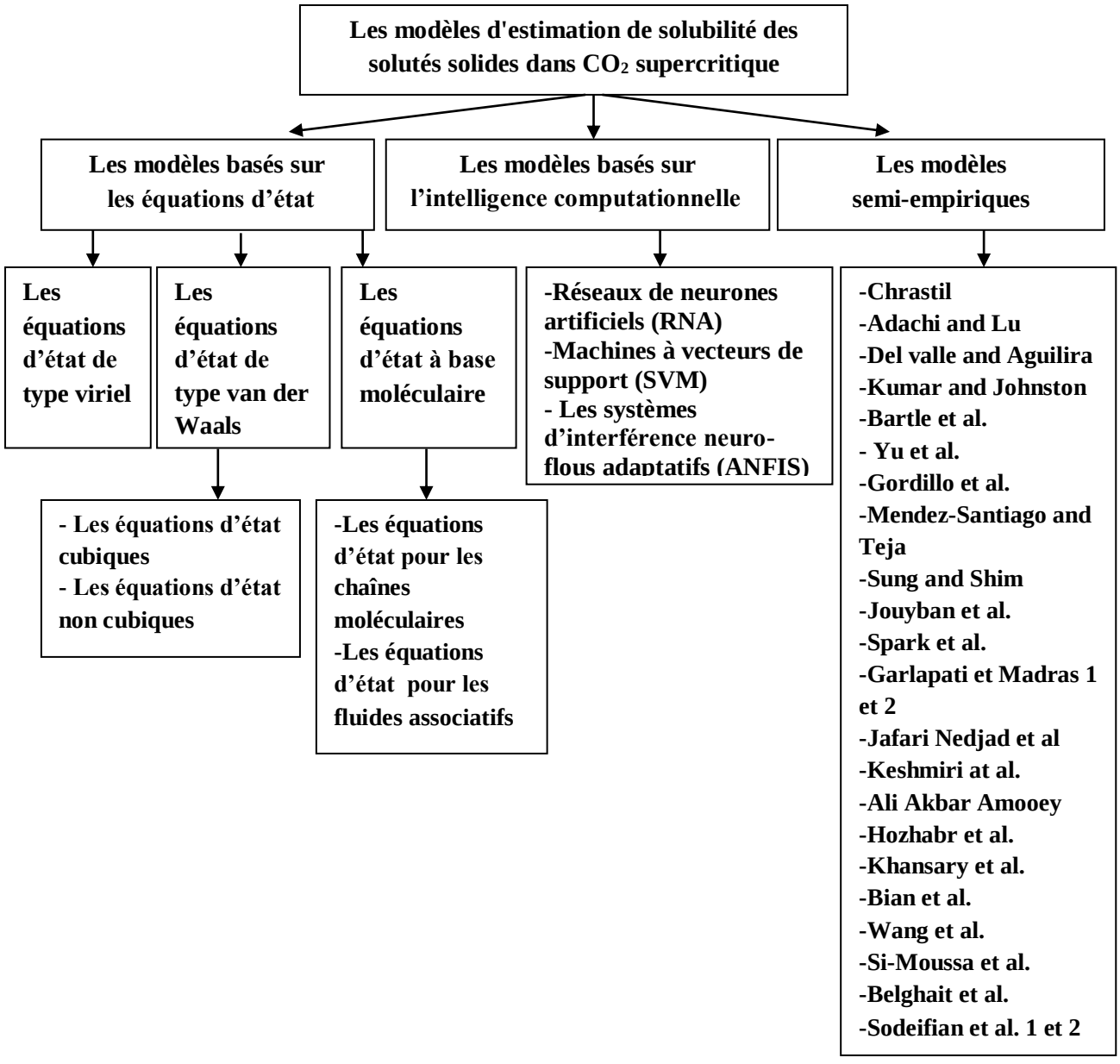


Figure II.1. *Classification des modèles pour la prédiction de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.*

II.2.1. Modélisation par les équations d'état (EdE)

En raison de leur origine historique, les équations d'état occupent une place centrale dans la conception des unités de génie des procédés. Les équations d'état se définissent comme des expressions mathématiques reliant la température, la pression, le volume occupé et la quantité de matière pour un corps pur ou un mélange. Elles constituent un outil fondamental pour la prédiction des équilibres de phases à partir d'approches thermodynamiques.

Depuis plus d'un siècle, les thermodynamiciens s'efforcent de concevoir des équations d'état capables de représenter avec précision les propriétés volumétriques et thermodynamiques des corps purs et de leurs mélanges. En effet, depuis la célèbre équation d'état cubique proposée par van der Waals en 1873 [1], d'importants travaux scientifiques ont été réalisés. Parallèlement, le développement de l'informatique a permis l'élaboration d'expressions analytiques toujours plus sophistiquées, capables de prédire avec une grande précision les propriétés thermodynamiques, contribuant ainsi à l'optimisation de procédés.

La figure II.2 représente la classification des différents types d'équations d'état (EdE) en fonction de leur approche pour modéliser les interactions intermoléculaires. Cette figure met en évidence les interconnexions et distinctions entre ces différentes approches fondamentales. Trois catégories principales sont identifiées : les EdE de type Viriel, les EdE de type van der Waals et les EdE à base moléculaire.

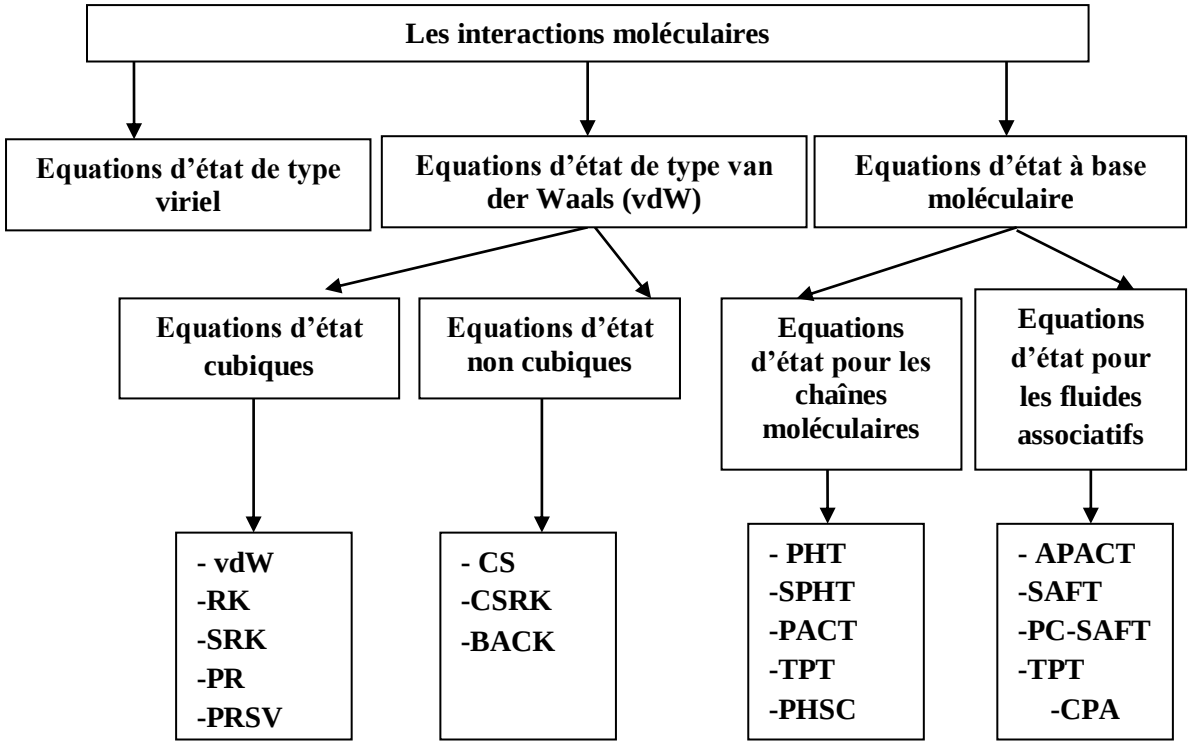


Figure II.2. *Classification des différents types d'équations d'état (EdE)* [1].

a) Equations d'état de type viriel

Parmi les nombreuses équations d'état proposées, l'équation de viriel [2] se distingue comme étant la seule reposant sur des bases théoriques solides. Initialement proposée par Thiesen en 1885 [3], elle décrit le comportement volumétrique des fluides réels faiblement denses en prenant le gaz parfait comme référence. Elle s'exprime sous la forme d'un développement en série de puissances du facteur de compressibilité Z, en fonction de la pression (P) ou de la densité (ρ), inverse du volume ($\frac{1}{V}$), dont les coefficients dépendent uniquement de la température (T) pour un fluide pur. Ce développement est établi autour du point où le comportement du fluide réel et celui du gaz parfait coïncident, c'est-à-dire à une masse volumique nulle, et s'écrit :

$$Z = \frac{PV}{RT} = 1 + \frac{B}{V} + \frac{C}{V^2} + \cdots \quad \text{(II.1)}$$

où B, C, etc.… sont appelés respectivement le second, troisième, etc., coefficient de Viriel.

Le théorème du Viriel, proposé par Kammerlingh Onnes en 1901 [4], établit que les coefficients de viriel sont directement liés aux interactions moléculaires entre particules. Ainsi : le second coefficient de Viriel représente les interactions moléculaires binaires (deux à deux), le troisième coefficient de Viriel représente les interactions ternaires (trois à trois) etc.

L'équation peut également être exprimée en fonction de la pression :

$$Z = 1 + B'P + C'P^2 + \cdots \quad \text{(II.2)}$$

Avec les relations suivantes entre les coefficients :

$$B' = \frac{B}{RT} \quad \text{(II.3)}$$

$$C' = \frac{C - B^2}{R^2T^2} \quad \text{(II.4)}$$

Ces développements en série ne peuvent être considérés comme de véritables équations d'état, car ils incluent un nombre infini de termes, dont la valeur exacte est inconnue et dont la sommation est irréalisable. Toutefois, leur troncature a permis l'élaboration des équations d'état du viriel, définies par le niveau de troncature adopté et la forme du développement, qu'il soit basé sur le volume ou la pression. De ce même développement découlent également certaines équations d'état, combinant une troncature avec des termes empiriques. Ces ajustements leur confèrent une validité étendue, comme en témoigne l'équation d'état bien connue de Benedict Webb et Rubin et l'équation de Beatty Brigemann [5].

b) Equations d'état de type van der Waals (vdW)

b.1) Equations d'état cubiques

L'équation d'état de van der Waals (vdW) a servi de fondement à une famille de modèles thermodynamiques connus sous le nom d'équations d'état cubiques, ou équations d'état dérivées de van der Waals, largement utilisées pour décrire le comportement des fluides réels**.** Le terme « équation d'état cubique » désigne une classe d'équations caractérisées par leur expression sous la forme d'un polynôme de degré trois en fonction du volume molaire.

Schmidt et Wenzel [6] ont démontré que la plupart des équations d'état cubiques peuvent être généralisées sous une forme mathématique standard, facilitant ainsi leur application à divers systèmes thermodynamiques :

$$P = \frac{RT}{V-b} + \frac{a}{V^2+ubV+wb^2} = P^{rep} + P^{att} \quad \text{(II.5)}$$

Ou en fonction de facteur de compressibilité $Z = \frac{V\,P}{R\,T}$

$$Z = \frac{V}{V-b} + \frac{aV}{RT(V^2+ubV+wb^2)} = Z^{rep} + Z^{att} \quad \text{(II.6)}$$

Cette forme générale intègre deux termes principaux :

- Le premier terme de répulsion $\left(\frac{RT}{V-b}\right)$, représente la contribution de la répulsion intermoléculaire, décrite par le modèle de « sphères dures », est une modification de la loi des gaz parfaits qui tient compte du covolume b. Ce terme corrige ainsi le volume disponible pour le mouvement moléculaire.
- Le second terme d'attraction $\left(\frac{a}{V^2+ubV+wb^2}\right)$, représente l'effet des interactions attractives entre molécules, modélisées par le paramètre a, qui caractérise quantitativement l'intensité des forces attractives, telles que les forces de van der Waals, présentes dans le système. Les paramètres u et w, compris entre −2 et 0, ajustent la forme mathématique de l'équation pour mieux décrire différentes substances [7].

Les paramètres a et b sont intrinsèquement liés aux interactions moléculaires : a représente les forces attractives, qui augmentent avec la polarité ou la taille des molécules, tandis que b, appelé covolume, correspond aux forces répulsives et est proportionnel à la taille des molécules. Ces deux paramètres sont calculés à partir des propriétés critiques des substances (T_c, P_c, et V_c), qui décrivent l'état où les phases liquide et gazeuse deviennent indistinguables.

$$a = \Omega_a \frac{(\mathrm{RT_c})^2}{\mathrm{P_c}} \quad \text{(II.7)}$$

$$b = \Omega_b \frac{\mathrm{RT_c}}{\mathrm{P_c}} \quad \text{(II.8)}$$

Avec :

Une forme équivalente d'équation (II.6) peut être exprimée comme suit :

$$Z^3-(1+B-uB)\,Z^2+(A+wB^2-uB-uB^2)\,Z-AB-wB^2-wB^3=0 \quad \text{(II.9)}$$

Les paramètres A et B sont des formes sans dimension qui dépendent des caractéristiques thermodynamiques de la substance et des conditions opératoires, définies comme suit :

$$A=\frac{aP}{(RT)^2} \quad \text{(II.10)}$$

$$B=\frac{bP}{RT} \quad \text{(II.11)}$$

De nombreuses recherches ont été menées pour améliorer l'équation d'état de van der Waals (vdW), aboutissant à la proposition de près d'une centaine de variantes. Parmi les contributions les plus notables figurent celles de Redlich et Kwong (RK) [8], Soave (SRK) [9][10], Peng et Robinson (PR) [11], Hermens et Knapp [12], Stryjek et Vera (SV)[13], Sheng et Lu [14], ainsi que Twu et collaborateurs [15]. Dans la section suivante, nous nous concentrerons exclusivement sur les équations d'état les plus couramment utilisées et les plus représentatives dans le domaine de l'étude des fluides supercritiques.

b.1.1) Equation d'état de van der Waals (vdW)

En 1873, van der Waals soutint sa thèse intitulée (The Continuity of the Liquid and Gaseous States) [16] à l'Université de Leyde, où il présenta une solution améliorée au problème capillaire ainsi qu'une nouvelle équation d'état [17], fondée sur des hypothèses très générales, le théorème viriel de Clausius et la théorie cinétique des gaz. Dans cette thèse, il proposa de modifier l'équation des gaz parfaits en tenant compte du volume propre des molécules et des forces d'attraction intermoléculaires.

En première approximation, lors d'une compression isotherme, la pression du gaz tend vers l'infini lorsque son volume approche du volume propre des molécules. Cette condition est exprimée par le remplacement du volume molaire V par $(V-b)$, où b est le covolume.

De plus, les forces d'attraction entre les molécules influencent la pression interne $P_i$qui est proportionnelle au carré du nombre de molécules, donc inversement proportionnelle au carré du volume molaire V. On modélise cette pression interne par $P_i=\frac{a}{V^2}$, où a est une constante liée aux interactions moléculaires. Cette pression interne réduit l'effet statistique des chocs des molécules contre les parois, d'où la nécessité de remplacer dans l'équation d'état la pression P par $(P+P_i)$ [18].

Ainsi, l'équation d'état de van der Waals (vdW) intègre ces considérations, fournissant une meilleure description du comportement des gaz réels.

À partir de ces considérations, l'équation d'état de van der Waals (vdW) s'écrit :

$$\left(P+\frac{a}{V^2}\right)(V-b)=RT \quad \text{(II.12)}$$

Ou

$$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a}{V^2} \quad \text{(II.13)}$$

En fonction de Z facteur de compressibilité :

$$Z = \frac{V}{V-b} - \frac{a}{RTV} \quad \text{(II.14)}$$

Les paramètres a et b de l'équation de van der Waals (II.12) ont été déterminés à partir d'une observation clé faite par van der Waals concernant la forme de l'isotherme critique dans le diagramme $P{-}V$. Cette isotherme critique présente une pente horizontale (dérivée première nulle) et un point d'inflexion (dérivée seconde nulle) au point critique (P_c, V_c) [19]. Ces conditions peuvent être exprimées mathématiquement par :

$$\left(\frac{\partial \mathrm{P}}{\partial \mathrm{V}}\right)_{T=T_c} = 0 \quad \text{(II.15)}$$

$$\left(\frac{\partial^2 \mathrm{P}}{\partial \mathrm{V}^2}\right)_{T=T_c} = 0 \quad \text{(II.16)}$$

En résolvant ces deux équations, contraintes au point critique, on obtient les expressions des paramètres a et b :

$$a = \frac{27}{64}\frac{R^2 T_c^2}{P_c} \quad \text{(II.17)}$$

$$b = \frac{1}{8}\frac{RT_c}{P_c} \quad \text{(II.18)}$$

b.1.2) Equation d'état de Redlich et Kwong (RK)

En 1949, Redlich et Kwong (RK) [8] ont modifié le terme attractif de l'équation de van der Waals (vdW) en introduisant une dépendance du paramètre a à la température, dans le but d'améliorer la représentation des propriétés volumétriques des fluides. Cette modification permet une meilleure estimation des masses volumiques de la phase vapeur et améliore la prédiction du facteur de compressibilité critique (Z_c), bien que les performances pour la phase liquide et les tensions de vapeur demeurent limitées.

L'expression de l'équation de Redlich-Kwong (RK) s'écrit :

$$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a}{\sqrt{T}\,V(V+b)} \quad \text{(II.19)}$$

En fonction de Z facteur de compressibilité :

$$Z = \frac{V}{V-b} - \frac{a}{RT^{1.5}(V+b)} \quad \text{(II.20)}$$

De manière similaire à l'équation vdW, les paramètres a et b sont déterminés en fonction des conditions au point critique, selon les équations (II.15) et (II.16) :

$$a = 0.42748\frac{R^2 T_c^{2.5}}{P_C} \quad \text{(II.21)}$$

$$b = 0.0867\frac{RT_c}{P_C} \quad \text{(II.22)}$$

L'équation de Redlich-Kwong prend une forme cubique :

$$Z^3 - Z^2 + (A - B - B^2)\,Z - AB = 0 \quad \text{(II.23)}$$

Les coefficients A et B sont définis respectivement par les équations (II.10) et (II.11).

b.1.3) Equation d'état de Soave-Redlich et Kwong (SRK)

Le succès de l'équation de Redlich-Kwong (RK) a motivé de nombreux chercheurs, dont Soave (1972) [9], qui a apporté une amélioration significative en affinant sa précision et en étendant son domaine d'application à la prédiction des propriétés thermodynamiques de la phase liquide. Cette amélioration repose sur l'introduction d'un facteur α, qui prend en compte l'influence de la température sur le paramètre *a*. De plus, l'influence de la nature du fluide est intégrée à travers(m) , une fonction du facteur acentrique Pitzer (ω).

L'introduction de ce terme correctif a considérablement favorisé l'utilisation des équations d'état dans l'industrie des hydrocarbures. L'équation de Soave-Redlich-Kwong (SRK) est ainsi considérée comme l'une des modifications les plus performantes de l'équation de Redlich-Kwong (RK), en particulier pour la modélisation des comportements thermodynamiques des fluides.

Son expression est:

$$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a(T)}{V(V+b)} \quad \text{(II.24)}$$

Avec

$$a(T) = a(T_c)\alpha(T_r, \omega) = 0.42748\frac{R^2T_c^2}{P_C}\alpha \quad \text{(II.25)}$$

$$\alpha = [1 + \mathrm{m}(1 - \mathrm{T_r^{0.5}})]^2 \quad \text{(II.26)}$$

$$T_r = \frac{T}{T_c} \qquad \text{Température réduite} \quad \text{(II.27)}$$

$$\mathrm{m} = 0.48 + 1.574\omega - 0.176\omega^2 \quad \text{(II.28)}$$

$$b = 0.0867\frac{RT_c}{P_C} \quad \text{(II.22)}$$

En fonction de Z facteur de compressibilité :

$$Z = \frac{V}{V-b} - \frac{a(T)}{RT(V+b)} \quad \text{(II.29)}$$

L'équation de Soave-Redlich-Kwong prend une forme cubique :

$$Z^3 - Z^2 + (A - B - B^2)\,Z - AB = 0 \quad \text{(II.30)}$$

b.1.4) Equation d'état de Peng et Robinson (PR)

En 1976, Peng et Robinson [11] ont développé une nouvelle équation d'état à deux constantes, apportant des modifications significatives au paramètre α et au terme d'attraction

de l'équation semi-empirique de van der Waals (vdW), ainsi qu'une nouvelle expression pour le terme de répulsion b[7]. Ces améliorations ont permis des progrès notables dans la prédiction des tensions de vapeur, des masses volumiques en phase liquide et du comportement volumétrique des fluides.

L'équation d'état de Peng et Robinson (PR) est de la forme :

$$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a(T)}{V(V+b)+b(V-b)} \quad \text{(II.31)}$$

Avec

$$a(T) = a(T_c)\alpha(T_r, \omega) = 0.45724\frac{R^2T_c^2}{P_C}\alpha \quad \text{(II.32)}$$

$$\alpha = [1 + \mathrm{k}(1 - \mathrm{T_r^{0.5}})]^2 \quad \text{(II.33)}$$

$$\mathrm{k} = 0.37464 + 1.54226\omega - 0.26992\omega^2 \quad \text{(II.34)}$$

$$b = 0.07780\frac{RT_c}{P_c} \quad \text{(II.35)}$$

En fonction de Z facteur de compressibilité :

$$Z = \frac{V}{V-b} - \frac{a(T)}{RT[V(V+b)+b(V-b)]} \quad \text{(II.36)}$$

Et sous forme cubique

$$Z^3 - (1-B)\,Z^2 + (A - 2B - 3B^2)\,Z - (AB - B^2 - B^3) = 0 \quad \text{(II.37)}$$

Tableau II.1. *Formes et paramètres des équations d'état cubiques.*

Equation	**La forme**	u	w	a	b
Van der waals (VDW)	$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a}{V^2}$	0	0	$a = \frac{27}{64}\frac{R^2T_c^2}{P_c}$	$b = \frac{1}{8}\frac{RT_c}{P_c}$
Redlich-Kwong (RK)	$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a}{\sqrt{T}\,V(V+b)}$	1	0	$a = 0.42748\frac{R^2T_c^{2.5}}{P_C}$	$b = 0.0867\frac{RT_c}{P_c}$
Soave-Redlich-Kwong (SRK)	$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a(T)}{V(V+b)}$	1	0	$a(T) = 0.42748\frac{R^2T_c^2}{P_C}\alpha$	$b = 0.0867\frac{RT_c}{P_c}$
Peng robinson (PR)	$P = \frac{RT}{V-b} - \frac{a(T)}{V(V+b)+b(V-b)}$	2	-1	$a(T) = 0.45724\frac{R^2T_c^2}{P_C}\alpha$	$b = 0.0778\frac{RT_c}{P_c}$

b.2) Equations d'état non cubiques

Une autre approche pour modifier l'équation de van der Waals (vdW) consiste à affiner le terme de répulsion en s'appuyant sur le comportement des fluides de type « sphère dure ». De nombreuses représentations précises ont été développées pour modéliser les interactions répulsives des sphères dures, et celles-ci ont été intégrées dans diverses équations d'état.

Il est important de noter que la majorité des modifications apportées au terme de répulsion aboutissent à des équations d'état non cubiques [20], car les modèles de sphère

dure, plus complexes, dépassent la structure cubique de l'équation originale de van der Waals (vdW).

Ainsi, de nombreuses modifications des équations d'état de type van der Waals (vdW) consistent à remplacer l'expression initiale du terme de répulsion par des formulations alternatives, améliorant ainsi leur capacité à prédire les comportements des fluides, notamment dans des conditions de forte densité ou d'interactions répulsives dominantes. Certaines de ces alternatives pour le terme de répulsion des sphères dures sont résumées dans le tableau II.2 :

Tableau II.2. *Formes des équations d'état non cubiques.*

Equation	**La forme**
Thiele (1963) [21]	$Z = \frac{1+\eta+\eta^2}{(1-\eta)^3} - \frac{a}{RTV}$ (II.38)
Guggenheim(1965)[22]	$Z = \frac{1}{(1-\eta)^4} - \frac{a}{RTV}$ (II.39)
Carnahan-Starling(1969) [23]	$Z = \frac{1+\eta+\eta^2-\eta^3}{(1-\eta)^3} - \frac{a}{RTV}$ (II.40)
Scott et al. (1971) [24]	$Z = \frac{(V+b)}{(V-b)} - \frac{a}{RTV}$ (II.41)
Boublik (1981) [25]	$Z = \frac{1+(3\alpha-2)\eta+(3\alpha^2-3\alpha+1)\eta^2-\alpha^2\eta^3}{(1-\eta)^3} - \frac{a}{RTV}$ (II.42)

b.2.1) Equation d'état de Carnahan-Starling (CS)

L'une des alternatives les plus largement adoptées pour remplacer le terme de sphère dure dans l'équation d'état de van der Waals (vdW) est celle développée par Carnahan et Starling [23] [26]. Ils ont dérivé une expression pour le facteur de compressibilité des fluides de type sphère dure, qui s'accorde remarquablement bien avec les données de dynamique moléculaire [27].

L'équation de Carnahan–Starling (CS) s'exprime comme suit :

$$Z_{cs} = \frac{1+\eta+\eta^2-\eta^3}{(1-\eta)^3} \quad \text{(II.43)}$$

Où Z est le facteur de compressibilité, et η est la fraction de compacité, définie par $\eta=\frac{b}{4V}$ avec b représentant le covolume moléculaire.

En 1972, pour améliorer la précision de l'équation de van der Waals (vdW), Carnahan et Starling [26] ont remplacé le terme traditionnel $\frac{V}{V-b}$ dans l'équation (II.14) par leur expression du facteur de compressibilité pour les sphères dures. Cette substitution a donné lieu à une équation d'état modifiée, connue sous le nom de Carnahan -Starling van der Waals, (CSvdW) [28], formulée comme suit :

$$P = \frac{RT(1+\eta+\eta^2-\eta^3)}{V(1-\eta)^3} - \frac{a}{V^2} \quad \text{(II.44)}$$

En fonction de Z facteur de compressibilité :

$$Z = \frac{1+\eta+\eta^2-\eta^3}{(1-\eta)^3} - \frac{a}{RTV} \quad \text{(II.40)}$$

Avec

$$a = 0.4963\frac{R^2T_c^2}{P_c} \quad \text{(II.45)}$$

$$b = 0.18727\frac{RT_c}{P_c} \quad \text{(II.46)}$$

b.2.2) Equation d'état de Carnahan -Starling Redlich-Kwong (CSRK) et BACK

D'autres équations d'état non-cubiques ont été développées en modifiant à la fois les termes attractifs et répulsifs, ou en combinant un modèle précis de répulsion des sphères dures avec une contribution attractive empirique dépendant de la température. Carnahan et Starling [26] ont proposé une modification en associant leur terme répulsif basé sur les sphères dures au terme attractif de l'équation de Redlich-Kwong (RK). Cette combinaison a montré une amélioration notable des prédictions concernant les densités des hydrocarbures et les équilibres de phase en conditions supercritiques.

L'expression de l'équation de Carnahan -Starling Redlich-Kwong (CSRK) s'écrit :

$$P = \frac{RT(1+\eta+\eta^2-\eta^3)}{V(1-\eta)^3} - \frac{a}{\sqrt{T}\,V(V+b)} \quad \text{(II.47)}$$

En fonction de Z facteur de compressibilité :

$$Z = \frac{1+\eta+\eta^2-\eta^3}{(1-\eta)^3} - \frac{a}{RT^{1.5}(V+b)} \quad \text{(II.48)}$$

Une autre modification, combinant les deux termes de l'équation d'état de van der Waals (vdW), a été introduite par Chen et Kreglewski [29] sous la forme de l'équation BACK (Boublik-Alder-Chen-Kreglewski). Bien que cette modification ait suscité un intérêt considérable, la complexité du terme attractif limite son utilisation dans les calculs courants des équilibres de phases, malgré ses avantages théoriques.

c) Equations d'état à base moléculaire

c.1) Equations d'état pour les chaînes moléculaires

c.1.1) Théorie de la chaîne dure perturbée (PHCT)

La théorie de la chaîne dure perturbée (PHCT), développée par Beret et Prausnitz [30], étend les travaux de Prigogine [31] et Flory [32] pour modéliser les propriétés des fluides contenant des molécules en chaîne. Elle combine la théorie des sphères dures perturbées, applicable à toutes densités, et la théorie de Prigogine, limitée aux hautes densités, pour corriger leurs limitations, notamment en atteignant la limite des gaz parfaits à faible densité.

L'équation d'état générale de la PHCT s'écrit :

$$Z = Z_{hard\ chain} - \frac{a}{RTV} \quad \text{(II.49)}$$

Où $Z_{hard\ chain}$est le facteur de compressibilité des chaînes dures, et a la contribution des interactions attractives.

c.1.2) Théorie de la chaîne anisotrope perturbée (PACT)

La théorie de la chaîne anisotrope perturbée (PACT), développée par Vimalchand et Donohue [33] et étendue par Vimalchand et al. [34], intègre explicitement les interactions multipolaires anisotropes dans l'équation d'état de la chaîne dure perturbée (PHCT). Cette méthode permet de modéliser des molécules simples ou complexes, qu'elles soient polymériques, polaires ou non, et d'inclure les forces dipolaires et quadripolaires.

L'équation de compressibilité de la PACT s'exprime comme suit :

$$Z = 1 + Z^{rep} + Z^{iso} + Z^{ani} \quad \text{(II.50)}$$

Z^{rep}: interactions de répulsion (identique à la PHCT).

Z^{iso}: interactions attractives isotropes calculées à partir de la théorie de perturbation de Barker et Henderson pour les molécules en chaîne.

Z^{ani}: interactions multipolaires anisotropes évaluées selon le cadre théorique de Gubbins et Twu.

c.2) Equations d'état pour les fluides associatifs

c.2.1) Théorie statistique des fluides associatifs (SAFT)

La théorie statistique des fluides associatifs (SAFT), développée par Chapman et al. [35,36], et étendue par Huang et Radosz [36], modélise les interactions spécifiques des fluides associatifs. L'équation d'état SAFT intègre plusieurs contributions : les interactions répulsives des sphères dures, les forces dispersives, la formation de chaînes covalentes et les interactions associatives. Huang et Radosz ont également présenté l'équation SAFT en termes de facteur de compressibilité :

$$Z = 1 + Z^{hs} + Z^{disp} + Z^{chain} + Z^{assoc} \quad \text{(II.51)}$$

où chaque terme représente une interaction spécifique. Appliquée avec succès à des systèmes simples et complexes, SAFT permet de prédire les équilibres liquide-vapeur et liquide-liquide, notamment pour des molécules associatives, polydisperses ou asymétriques [28]. Elle a démontré une excellente précision sur une large gamme de densités et de mélanges, tout en réduisant le nombre de paramètres nécessaires. Cependant, la complexité des calculs et les

ajustements requis pour les règles de mélange des forces dispersives peuvent constituer des limites pour certaines applications.

c.2.2) Equation d'état cubic plus association (CPA)

L'équation d'état cubic plus association (CPA), proposée par Kontogeorgis et al. [37], combine la simplicité d'une équation cubique, comme celle de Soave-Redlich-Kwong (SRK), avec le cadre théorique de la théorie des perturbations pour traiter les interactions associatives, inspirée de l'équation SAFT de Huang et Radosz. Kontogeorgis et al. [37] ont appliqué cette équation à des composants purs, obtenant de bonnes corrélations pour les pressions de vapeur et les volumes des liquides saturés, notamment pour les alcools primaires, le triéthylène glycol et l'eau. Voutsas et al. [38] ont utilisé l'équation CPA pour des calculs d'équilibres liquide-liquide dans des mélanges alcool-hydrocarbures. Les résultats obtenus étaient satisfaisants et comparables à ceux de l'équation SAFT, tout en offrant une amélioration par rapport à l'équation SRK.

c.2.3) Equation d'état de la théorie statistique de la chaîne perturbée de fluides associatifs (PC-SAFT)

L'équation d'état de la théorie statistique de la chaîne perturbée de fluides associatifs (PC-SAFT) est une extension de la théorie SAFT, qui intègre à la fois les interactions classiques et associatives. Gross et Sadowski [39] ont modifié cette équation en appliquant la théorie des perturbations à un fluide de chaînes dures, ce qui a amélioré la prédiction des propriétés thermodynamiques pour une large gamme de substances, y compris les mélanges de molécules petites et grandes, et permettant ainsi une meilleure modélisation des systèmes complexes où les interactions associatives jouent un rôle important. Bien que la PC-SAFT soit particulièrement efficace pour modéliser des systèmes complexes, elle nécessite des simulations avancées en raison de sa complexité de calcul.

D'autres modifications du modèle SAFT ont été proposées, telles que les versions Lennard-Jones SAFT (LJ-SAFT) [40][41], où les sphères de Lennard-Jones servent de référence pour la formation des chaînes, et Variable Range SAFT (VR-SAFT) [42], dans laquelle les potentiels attractifs peuvent avoir des largeurs variables.

d) Revue sur les travaux de modélisation par les EdE de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique

La recherche bibliographique réalisée montre une augmentation continue des travaux consacrés à la modélisation de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique, notamment entre les années 1986 et 2025. Ces études concernent principalement les équilibres

liquide-vapeur (ELV) et solide-vapeur (ESV), mais une attention croissante est accordée à l'équilibre solide-fluide supercritique (ESF) pour des systèmes binaires.

Dès les premières études, l'accent était mis sur des molécules simples, avec l'utilisation d'équations d'état classiques comme Peng-Robinson (PR) et Soave-Redlich-Kwong (SRK) pour prédire la solubilité de composés tels que l'acide benzoïque et l'anthracène. Ces modèles thermodynamiques de base étaient efficaces pour des systèmes relativement simples, mais les avancées dans la recherche ont conduit à une adoption croissante de modèles plus complexes à mesure que la diversité des composés étudiés s'élargissait.

A partir des années 2000, on constate une diversification et une spécialisation des modèles utilisés, avec l'introduction de modèles modifiés, tels que le PR modifié ou PRSV, pour s'adapter à des molécules plus complexes, y compris les médicaments pharmaceutiques, les stéroïdes et d'autres composés organiques. L'évolution vers des modèles hybrides et modifiés témoigne d'une recherche de plus grande précision, en particulier pour les composés de plus en plus spécifiques, comme les produits pharmaceutiques et les composés solides. Cette évolution démontre non seulement la flexibilité croissante des modèles d'équations d'état, mais aussi l'amélioration de la capacité à traiter des données complexes à l'aide de nouvelles approches théoriques.

Enfin, l'utilisation de modèles plus complexes à partir des années 2010, tels que le modèle PC-SAFT et PR-COSMOSAC, souligne l'importance de l'innovation dans le domaine, permettant une meilleure modélisation des propriétés thermodynamiques des systèmes chimiques complexes. Cela marque un tournant dans la recherche, où la capacité de prédiction devient non seulement plus précise, mais aussi plus applicable à des domaines industriels variés, notamment dans la formulation pharmaceutique et les applications environnementales.

Tableau II.3. *Compilation des travaux de modélisation par les EdE de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.*

Système étudie	**L'EdE utilisée**	**L'année**	**Référence**
1,10-Décanediol, Acide benzoïque	Peng–Robinson (PR)	1986	[43]
Anthracène, Phénanthrène	Peng–Robinson (PR)	1987	[44]
Acides gras, Triglycérides	L'équation d'état du modèle de réseau (lattice [45])	1988	[46]
Indole, Skatole, 5-Méthoxyindole	Soave-Redlich-Kwong (SRK) et l'équation de Viriel	1989	[47]
2,5-Xylénol, 2,6-Xylénol	équation d'état cubique à trois constantes [48]	1990	[49]
Pénicilline V	Peng–Robinson (PR)	1991	[50]
19 composés de types chimiques variés	Peng–Robinson (PR)	1992	[51]
2,6-Diméthylnaphtalène, 2,7-Diméthylnaphtalène	équation d'état cubique à trois constantes [48]	1993	[52]
O-méthoxyphénylacétique	Peng–Robinson (PR)	1994	[53]

Tableau II.3. *suite*

M-méthoxyphénylacétique P-méthoxyphénylacétique			
Anthracène ,1-Naphtol et Hydroquinone	Peng-Robinson modifiée et traduite (t-mPR [54])	1995	[55]
6-Caprolactame	Peng–Robinson (PR)	1996	[56]
p-Quinone, 9,10-Anthraquinone	Peng-Robinson modifiée et traduite (t-mPR [54])	1997	[57]
Acide o-hydroxybenzoïque Acide m-hydroxybenzoïque Acide p-hydroxybenzoïque	Peng-Robinson modifiée (mPR [58])	1998	[59]
Pénicilline G	Redlich–Kwong (RK) Soave–Redlich–Kwong (SRK)	1999	[60]
Ketoprofène, Acide vanillique	Peng–Robinson (PR)	2000	[61]
Phénanthrène, Naphtalène, Acide benzoïque, 2,3-Diméthylnaphtalène, 2,6-Diméthylnaphtalène, 1,10-Décanediol	Peng–Robinson (PR)	2001	[62]
Benzoin, Propyl 4-hydroxybenzoate, Acide mandélique	Soave–Redlich–Kwong et Peng–Robinson.	2002	[63]
1,4-diméthylaminoanthraquinone (Disperse Blue 14)	Redlich–Kwong (RK), Soave–Redlich–Kwong (SRK), et Peng–Robinson (PR).	2003	[64]
Cholestérol, cholestéryl acétate, cholestéryl butyrate et cholestéryl benzoate.	Peng–Robinson (PR)	2004	[65]
Composés aromatiques.	SAFT et Peng–Robinson-Stryjek –Vera (PRSV [66])	2005	[67]
Flurbiprofène, kétoprofène, naproxène et ibuprofène.	Peng–Robinson (PR), Soave–Redlich–Kwong (SRK) et Patel–Teja–Valderrama (PTV [68])	2006	[69]
N-phénylacétamide, 2-méthyl-N-phénylacétamide et 4-méthyl-N-phénylacétamide.	Peng–Robinson (PR), Soave–Redlich–Kwong (SRK)	2007	[70]
Méthimazole, phénazopyridine et propranolol	Peng–Robinson (PR) l'équation d'état de Pazuki [71], et une équation d'état PR modifiée (MPR [72])	2008	[73]
Acide cinnamique, acide phénoxyacétique et acide 4-méthoxyphénylacétique.	Peng–Robinson (PR), Soave–Redlich–Kwong (SRK)	2009	[74]
Cannabigérol et le cannabidiol	Peng–Robinson (PR),	2010	[75]
Composés aromatiques, acides gras et alcools lourds.	Peng–Robinson (PR) et Esmaeilzadeh-Roshanfekr (ER [76])	2011	[77]
34 composés solides	Soave–Redlich–Kwong (SRK), Peng–Robinson (PR), Patel–Teja–Valderrama (PTV), Esmaeilzadeh–Roshanfekr (ER) et Esmaeilzadeh–Roshanfekr modifiée (m-ER [78]).	2012	[79]
Spironolactone	Peng–Robinson (PR).	2013	[80]
20 composés organiques solides	SAFT-VR.	2014	[81]
1-amino-4-hydroxyanthraquinone(Disperse Red 15) et 1-hydroxy-4-nitroanthraquinone	Peng–Robinson–Stryjek–Vera (PRSV).	2015	[82]
Acide protocatéchique, acide sinapique et	Peng–Robinson (PR).	2016	[83]

Tableau II.3 *suite*

chrysin.			
Aprépitant	Soave–Redlich–Kwong (SRK), Peng–Robinson (PR).	2017	[84]
Le fumarate de kétotifène	Peng-Robinson (PR) et (PCP-SAFT)	2018	[85]
Ésoméprazole	Soave–Redlich–Kwong (SRK), Peng–Robinson (PR).	2019	[86]
99 composés solides	PR-COSMOSAC	2020	[87]
Gliclazide et captopril	Peng-Robinson (PR) et PR-COSMOSAC	2021	[88]
L'acétate de fludrocortisone	PC-SAFT	2022	[89]
Clonazépam	Soave–Redlich–Kwong (SRK) et (PC-SAFT),	2023	[90]
Oxazépam	Peng-Robinson (PR) et Pazuki modifiée.	2024	[91]
10 médicaments anticancéreux	PC-SAFT	2025	[92]

Malgré les avantages des équations d'état (EdE) et les travaux qu'elles ont permis dans la modélisation de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique, ces modèles rencontrent des limites. Ils nécessitent de choisir l'équation et les règles de mélange appropriées, ainsi que de connaître les propriétés thermophysiques des composés purs. La détermination expérimentale de certaines de ces propriétés, comme les facteurs acentriques et les caractéristiques critiques, est souvent impossible, rendant nécessaires des méthodes prédictives telles que la méthode des contributions de groupes [93] qui peuvent entraîner des erreurs importantes.

De plus, certaines propriétés du soluté, comme la pression de sublimation ne peuvent souvent pas être mesurées. Toute erreur dans la mesure de cette propriété peut entraîner une grande divergence entre les solubilités expérimentales et calculées [94]. Outre ces défis principaux, d'autres difficultés apparaissent lors de l'utilisation des EdE, notamment l'approximation des interactions moléculaires, la non-prise en compte de l'hétérogénéité du système et les difficultés liées à la modélisation de systèmes multicomposants complexes.

Ces limites rendent l'application des EdE moins fiable dans des contextes complexes, souligner l'intérêt des modèles basés sur l'intelligence artificielle, qui permettent de capturer des relations complexes au sein de grands ensembles de données, offrant ainsi des prédictions robustes et une meilleure modélisation des phénomènes étudiés.

II.2.2. Modélisation par les modèles basés sur l'intelligence artificielle

Les méthodes intelligences, se révèlent être des outils performants pour l'analyse et la modélisation de données complexes, en particulier dans des contextes de régression et de classification. En s'appuyant sur des modèles entraînés sur des ensembles de données représentatifs, elles permettent de modéliser avec précision des relations non linéaires

complexes entre les paramètres d'entrée et de sortie [95], tout en réduisant les taux d'erreur, les coûts computationnels et les délais de calcul.

Dans le domaine de la chimie et du génie de procédés, ces techniques trouvent des applications majeures, comme la prédiction de la solubilité des composés, l'optimisation des conditions de réaction [96] et l'automatisation des laboratoires [97]. Grâce à leur robustesse et à leur adaptabilité, les méthodes intelligences s'imposent comme des outils incontournables pour résoudre des problèmes complexes, consolidant ainsi leur utilité dans la recherche scientifique et les applications industrielles.

Ces techniques se répartissent en trois catégories principales : les réseaux de neurones artificiels (RNA), les machines à vecteurs de support (SVM) et les systèmes d'inférence neuro-flous adaptatifs (ANFIS). Une revue détaillée de l'application de ces méthodes a été récemment publiée par Baum et al.[98].

a) Modélisation par les réseaux de neurones artificiels (RNA)

Les réseaux de neurones artificiels (RNA) s'inspirent des mécanismes de traitement de l'information du cerveau humain. Dans ce dernier, l'apprentissage repose sur un réseau de neurones interconnectés par des axones et des dendrites (figue II.3). La zone de contact entre l'axone d'un neurone et la dendrite d'un autre neurone, appelée synapse, joue un rôle clé dans la transmission des signaux.

De manière analogue, un RNA est constitué de nombreux nœuds simples (neurones formels) interconnectés, qui agissent comme des unités de traitement, et de connexions pondérées, les équivalents des axones et synapses dans le cerveau. Chaque neurone dans un réseau de neurones artificiels contient plusieurs éléments essentiels, tels que des valeurs d'entrée, des valeurs de sortie, des facteurs de pondération, un biais ou seuil interne, ainsi qu'une fonction de transfert (figure II.3). Il remplit deux fonctions principales : il calcule la somme pondérée des entrées reçues en utilisant les poids associés, puis applique une fonction de transfert qui peut être (sigmoïde, tangente ou hyperbolique, etc.) à cette somme. La sortie ainsi générée est ensuite propagée à d'autres neurones à travers des connexions sortantes, permettant la transmission de l'information à travers le réseau.

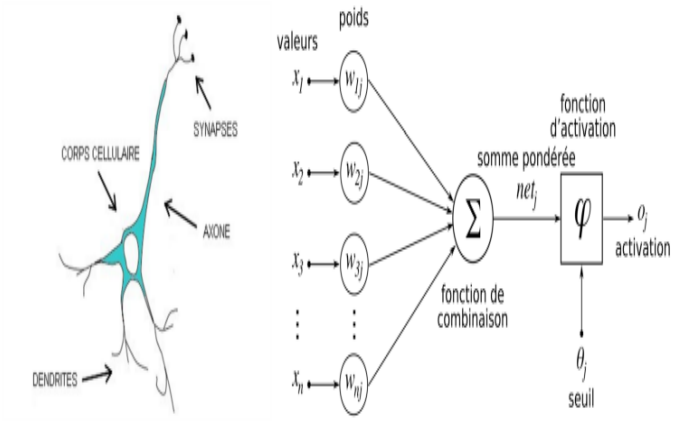


Figure II.3. *Structure d'un neurone biologique à gauche et artificiel à droite* [99].

Le tableau II.4 résume les analogies entre structures d'un neurone biologique et d'un neurone artificiel :

Tableau II.4. *Analogies entre les structures d'un neurone biologique et d'un neurone artificiel*.

Neurone biologique	**Neurone artificiel**
Dendrites	Somme pondérée
Corps cellulaire (soma)	Fonction d'activation
Axone	Fonction de sortie
Synapse	Poids de connexion

La topologie d'un réseau de neurones désigne l'agencement des neurones individuels dans diverses configurations, formant ainsi différentes architectures adaptées à des tâches spécifiques. Ces topologies influencent directement l'efficacité et la compatibilité des algorithmes d'apprentissage utilisés pour entraîner les réseaux.

Parmi les principales structures, on distingue le perceptron mono-couche [100], le perceptron multi-couches (PMC) [101], les réseaux récurrents et les réseaux à connexion complète. Le plus couramment utilisé, le perceptron multi-couches (PMC).

Comme le montre la figure II.4, le réseau (PMC) se compose généralement de trois principales couches : une couche d'entrée qui reçoit les données provenant de sources externes, une ou plusieurs couches cachées qui traitent ces données à travers des connexions pondérées et des transformations, et une couche de sortie qui produit les résultats finaux du calcul. Chaque couche successive reçoit les sorties pondérées de la couche précédente.

Ce processus constitue un réseau à propagation avant, où les informations sont transmises d'une couche à l'autre. Les paramètres du réseau, tels que les poids et les biais, sont ajustés de manière itérative lors d'un processus d'apprentissage [102]. Ce processus compare la sortie générée par le réseau à la sortie cible et modifie les paramètres jusqu'à ce qu'une correspondance soit atteinte. Ainsi, les réseaux de neurones artificiels (RNA) sont formés

grâce à des algorithmes d'apprentissage et des bases de données spécifiques, qui optimisent les poids et les biais des connexions pour améliorer la précision.

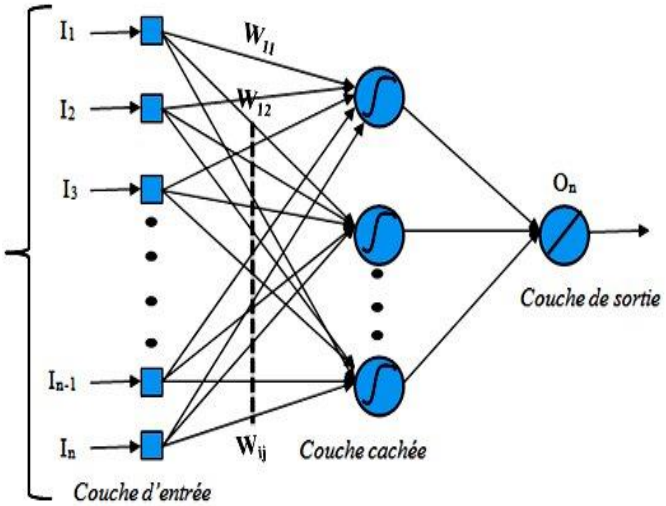


Figure II.4. *Structure d'un réseau de neurones de type perceptron multicouches (PMC)*[103].

Grâce à cette capacité à ajuster dynamiquement les paramètres, les RNA peuvent modéliser des relations complexes et non linéaires entre les données d'entrée et de sortie et accomplir des tâches diverses telles que la classification, la régression et la reconnaissance de modèles.

Ils peuvent acquérir, stocker et exploiter des connaissances issues de données expérimentales sous forme d'états stables ou de mappings. De plus, ils sont moins sensibles aux données bruyantes ou incomplètes et grâce à leur architecture, ils exploitent le traitement parallèle, ce qui les rend performants pour l'analyse de grandes quantités de données en temps réel [104].

Ces caractéristiques font d'eux des outils puissants pour traiter des problèmes complexes dans des domaines variés, tels que la reconnaissance vocale [105], la classification d'images [106], la détection de fraudes [107] et l'optimisation des processus industriels [108].

b) Modélisation par les machines à vecteurs de support (SVM)

Contrairement aux approches traditionnelles des réseaux neuronaux artificiels (RNA), qui sont confrontées à des problèmes tels que la présence de minimum locaux multiples et la sélection du nombre de couches cachées [109,110], les machines à vecteurs de support (SVM) offrent une solution plus robuste dans le domaine de l'intelligence artificielle et de la modélisation non linéaire.

En effet, les SVM permettent d'identifier une solution globale optimisée, réduisant ainsi le risque de surajustement [129] et améliorant la capacité de généralisation des modèles.

Proposée en 1995 par Vapnik et Cortes et al. [111], cette technique a rapidement gagné en popularité grâce à ses nombreux avantages et à ses performances exceptionnelles.

Cette méthode d'apprentissage supervisé, appartenant à la catégorie des classificateurs linéaires, a été initialement introduite comme une approche novatrice pour résoudre des problèmes de classification (SVC) [112]. Récemment, elle a été étendue à l'analyse de régression en raison de ses nombreuses caractéristiques intéressantes, appelée régression par vecteurs de support (SVR) [113,114].

Cette approche repose sur la théorie de l'apprentissage statistique (SLT) et les concepts de minimisation du risque structurel (SRM) [111,115] qui constituent un cadre théorique essentiel dans le domaine de l'apprentissage automatique (Machine Learning ML). Le principe fondamental des SVM consiste à transformer l'espace d'entrée non linéaire en un espace de caractéristiques de plus grande dimension, tout en cherchant un hyperplan via un mappage non linéaire, en appliquant une fonction appropriée, appelée noyau (ou kernel). Ainsi, le mapping permet de rendre le problème de classification ou de régression linéairement résolvable dans cet espace transformé, même si les données originales sont complexes ou non linéaires.

Les SVM utilisent la programmation quadratique (QP) [116] pour obtenir des solutions, garantissant un résultat global ou même unique, tout en évitant les limitations liées à la présence de multiples minima locaux. Contrairement à d'autres méthodes de régression, telles que les réseaux neuronaux, les SVM formulent les problèmes de QP comme des tâches d'optimisation convexe, impliquant la détermination d'un petit nombre d'hyperparamètres supplémentaires [117].

Parmi les paramètres essentiels des SVM, le paramètre de régularisation C, également connu sous le nom de facteur ou paramètre de pénalité, joue un rôle déterminant dans les performances du modèle. Ce paramètre permet de trouver un équilibre entre la minimisation de l'erreur d'entraînement et la gestion de la complexité du modèle. Une sélection précise de sa valeur est cruciale pour éviter le surajustement ou le sous-ajustement, garantissant ainsi une performance optimale des SVM.

Cependant, cette approche peut être coûteuse en termes de temps et complexe, car elle repose sur la résolution d'équations non linéaires (programmation quadratique). Pour pallier cette difficulté, Suykens et Vandewalle [118] ont introduit le modèle de machine à vecteurs de support à moindres carrés (LSSVM), qui conserve les avantages des SVM tout en utilisant la programmation linéaire au lieu de la programmation quadratique, ce qui simplifie les calculs et facilite la résolution du problème.

Figure II.5 illustre la structure d'un modèle (SVM) :

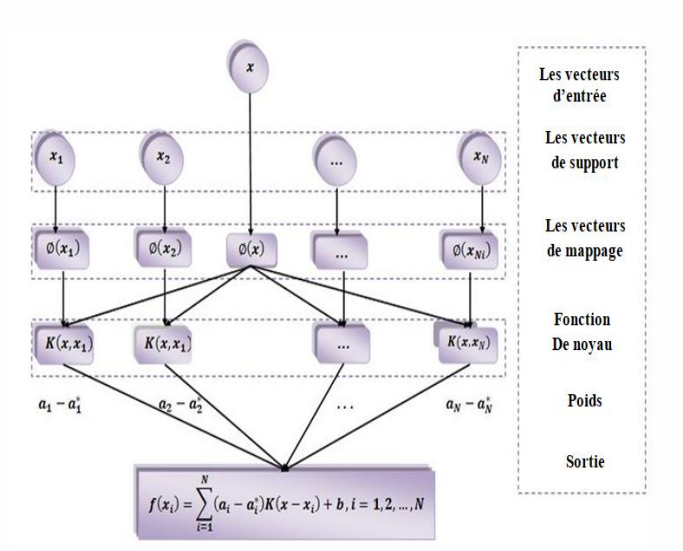


Figure II.5. *Structure d'un d'un modèle (SVM)* [119].

Comme montre la figure II.5, les données d'entrée (les vecteurs d'entrée x et les vecteurs de support (x_1, x_2,..., x_N)) sont transformées dans un espace de caractéristiques plus élevé via une fonction de mappage $\phi(x)$, facilitant leur séparation. La fonction noyau $K(x,x_i)$ simplifie ce calcul en évitant la transformation explicite. Les vecteurs de support, pondérés par les coefficients $ai-ai^*$, déterminent la frontière de décision. La classification se fait grâce à la fonction :

$$f(x_i) = \sum_{i=1}^{N}(a_i - a_i^*)K(x - x_i) + b,\ i = 1,2,\dots\dots N \qquad \text{(II.52)}$$

Ce mécanisme permet au SVM de séparer efficacement les données en maximisant la marge entre les classes, assurant ainsi une classification précise et robuste.

Le succès des SVM s'explique par plusieurs caractéristiques fondamentales. D'abord, leur capacité à apprendre efficacement avec un nombre limité de paramètres libres permet de construire des modèles à la fois simples et performants. Les SVM se distinguent également par leur forte robustesse face aux valeurs aberrantes et aux imperfections des données [120]. Leur efficacité de calcul est renforcée par l'utilisation de fonctions noyau (linéaire, polynomial, gaussien RBF), qui facilitent la gestion des données non linéaires sans nécessiter de transformation explicite, ce qui réduit la complexité computationnelle. De plus, la résolution du problème d'optimisation par programmation quadratique garantit l'obtention d'une solution globale optimale, renforçant la fiabilité du modèle.

Grâce à ces avantages, les SVM sont largement utilisés dans divers domaines d'application, notamment la reconnaissance de motifs et faciale [121] et la modélisation prédictive [122].

c) Modélisation par les systèmes d'inférence neuro-flous adaptatifs (ANFIS)

Les approches hybrides [123] connaissent un essor considérable dans de nombreux domaines scientifiques en raison de leur capacité à s'adapter efficacement aux problèmes complexes du monde réel et à intégrer diverses techniques dans les processus de modélisation et d'optimisation. Un exemple notable de cette combinaison est l'ANFIS, qui associe les réseaux de neurones artificiels (RNA) et la logique floue (FL) pour améliorer les processus d'apprentissage et de raisonnement dans des environnements complexes.

Bien que les RNA soient efficaces, ils sont freinés par un apprentissage lent et une difficulté d'interprétation de leurs paramètres optimisés. Pour surmonter cette contrainte, la logique floue (FL) se révèle être une solution pertinente, car elle permet d'expliciter le comportement des modèles à travers des règles floues de type "si-alors" [124], compensant ainsi le manque de transparence des RNA. Toutefois, la logique floue reste limitée dans l'acquisition automatique de connaissances, un domaine où les RNA excellent. Afin de combiner les avantages des deux approches, Jang [125] a conçu l'ANFIS.

Ce système intelligent intègre apprentissage adaptatif, raisonnement complexe et traitement cognitif avancé, constituant une solution optimale pour l'analyse de données complexes et ambiguës. L'approche d'apprentissage hybride [126] qui combine les avantages de la descente de gradient par rétropropagation et de la méthode des moindres carrés, constitue le fondement du processus d'entraînement de l'algorithme ANFIS. Cet algorithme s'appuie sur une architecture feedforward, intégrant les réseaux de neurones artificiels (RNA) et la logique floue (FL) pour établir une correspondance entre les entrées et les sorties.

Cette synergie exploite la capacité descriptive de la logique floue et la puissance de calcul numérique des RNA, conférant à l'ANFIS une grande efficacité dans la résolution et la modélisation de problèmes non linéaires complexes. Cet algorithme se distingue par ses capacités avancées en matière d'apprentissage, de structuration, de génération et d'enrichissement des connaissances. Grâce à sa structure basée sur des règles, il permet l'extraction de règles floues à partir de données numériques ou la création de règles adaptées aux spécificités des ensembles de données analysés. Toutefois, une limite majeure réside dans la durée souvent conséquente requise pour le processus d'entraînement et l'évaluation des paramètres associés, ce qui constitue un inconvénient notable [127].

L'architecture de l'ANFIS, illustrée dans la figure II.6, est composée de cinq couches distinctes, chacune ayant une fonction précise.

- La première couche, appelée couche de fuzzification, ou les entrées sont converties en entrées floues à l'aide de fonctions d'appartenance.

- La deuxième couche, la couche de produit (des règles), calcule l'activation d'une règle en effectuant une multiplication, à l'aide de nœuds stables chargés de déterminer l'intensité de déclenchement des règles.
- La troisième couche, la couche normalisée, normalise les forces de déclenchement des règles, en ajustant les valeurs issues de la couche précédente.
- La quatrième couche, dédiée à la défuzzification, évalue la contribution de chaque règle à la sortie finale et convertit la sortie floue en une sortie normale.
- Enfin, la cinquième couche, la couche de sortie, génère la sortie globale du système en effectuant une sommation des signaux entrants, produisant ainsi la valeur de sortie finale.

Le nombre de nœuds dans chaque couche est déterminé en fonction des besoins de la recherche. Chaque nœud représente une fonction spécifique qui reçoit les signaux de la couche précédente et les manipule pour produire les signaux de sortie. Les nœuds au sein d'une même couche partagent des fonctions similaires.

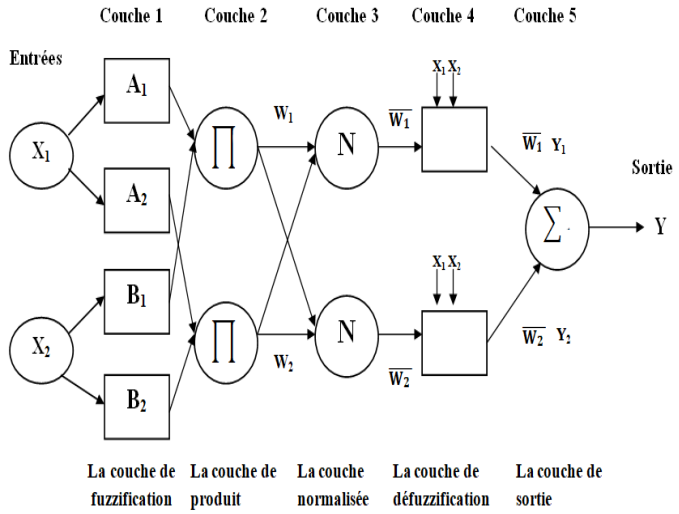


Figure II.6. *Architecture d'un modèle ANFIS* [128].

L'ANFIS combine les avantages des réseaux neuronaux et des systèmes flous, ce qui lui permet de modéliser efficacement des systèmes complexes et non linéaires. Parmi ses principaux atouts, on retrouve sa grande flexibilité, sa capacité d'apprentissage à partir de données, ainsi que sa gestion efficace de l'incertitude et de l'imprécision. Ces caractéristiques rendent cette méthode particulièrement adaptée aux situations où les données sont incomplètes ou imprécises. Ainsi, cette approche est utilisée pour concevoir des contrôleurs adaptatifs dans des systèmes tels que les robots [129], les systèmes CVC [130,131], De plus,

cette technologie est appliquée dans la prévision météorologique [132] et la gestion des ressources en eau [133].

d) Revue sur les travaux de modélisation par les modèles basés sur l'intelligence artificielle de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique

La revue bibliographique, dont les résultats sont résumés dans le tableau II.5, met en évidence l'utilisation de différentes méthodes d'intelligence artificielle (IA) pour prédire la solubilité des molécules et composés chimiques dans CO_2 supercritique.

En 1994, les RNA ont été utilisés pour prédire les propriétés de 40 molécules chimiques, marquant le début de l'utilisation de l'IA dans ce domaine. Cependant, jusqu'au début des années 2000, l'application de l'IA à la prédiction de la solubilité dans le CO_2 supercritique est restée limitée en raison de plusieurs facteurs, tels que les capacités informatiques restreintes, des ordinateurs moins puissants, et un stockage de données coûteux. Parallèlement, les modèles thermodynamiques traditionnels, comme les équations d'état, étaient privilégiés pour prédire la solubilité des composés dans les fluides supercritiques. De plus, le manque de bases de données complètes pour entraîner les modèles d'IA était également un obstacle majeur.

Néanmoins, les progrès technologiques, tels que les avancées récentes en apprentissage automatique, l'amélioration des capacités de calcul et l'accès à des bases de données plus complètes, ont permis de surmonter les limitations précédentes, facilitant ainsi l'adoption de méthodes plus avancées et hybrides dans ce domaine à partir des années 2010. Il est aussi notable que certains modèles tels que RNA dominent les études jusqu'à 2017, ce qui témoigne de leur efficacité et de leur popularité dans le domaine de la prédiction des propriétés physico-chimiques.

Cependant, à partir de 2018, d'autres techniques comme le système de support de vecteurs (SVR), le KNN, ou encore des méthodes hybrides comme le PMC-RNA et ANFIS-PSO, commencent à se faire une place, suggérant un désir de combiner les forces de différentes approches pour obtenir de meilleurs résultats.

Le tableau souligne également une diversification des types de composés étudiés. Dans un premier temps, les recherches se concentraient sur des molécules simples ou des groupes de molécules, mais elles se sont progressivement étendues pour inclure des médicaments pharmaceutiques, des molécules complexes telles que les statines, ainsi que divers composés organiques solides. Cela permet d'obtenir des modèles d'IA plus robustes et généralisables. Ces travaux mettent en évidence les progrès réalisés dans l'amélioration des outils et des méthodologies utilisés pour prédire la solubilité des composés dans le dioxyde de carbone

supercritique, soulignant ainsi l'importance croissante de l'IA dans la modélisation des propriétés physico-chimiques complexes.

Tableau II.5. *Compilation des travaux de modélisation par les modèles base sur l'IA de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.*

Système étudie	Le modèle utilisé	L'année	Référence
40 molécules chimiques	RNA	1994	[134]
Les hydrocarbures aromatiques polycycliques	RNA (WNN)	2004	[135]
25 colorantes anthraquinones	RNA (WNN)	2005	[136]
21 colorants azoïques	RNA (WNN)	2006	[137]
40 composés pharmaceutiques	RNA	2007	[138]
Les dérivés de l'anthraquinone, de l'anthrone et de la xanthone.	RNA et MLR	2008	[139]
145 composés solides	RNA et LSSVM	2010	[122]
23 composés solides	PMC-RNA	2011	[140]
2-naphthol	RNA	2012	[141]
8 composés aromatiques solides	PMC-RNA	2013	[142]
14 composés organiques solides	RNA et MLR	2014	[143]
Les colorants dispersés	RNA	2015	[144]
17 composés solides	RNA direct et inverse	2015	[145]
5 médicaments statines (Rosuvastatine, Simvastatine, Atorvastatine, Lovastatine, et Fluvastatine)	CART-ANFIS	2016	[128]
15 composés solides	RNA	2017	[146]
6 composés pharmaceutiques (anti-VIH, anti-inflammatoires et anticancéreux)	RNA	2018	[147]
Les alcanes	CSA-LSSVM	2019	[148]
145 composés solides	RNA et SVR	2020	[149]
213 composés solides	Neuro-équation d'état [150]	2021	[150]
Salsalate et Décitabine	RNA	2022	[151]
19 composés solides	ANFIS-PSO	2022	[123]
Nystatine, l'Acide niflumique, l'Acide tolfénamique, Glibenclamide et Rivaroxaban.	KNN, PMC-RNA et PR	2023	[152]
Busulfan, Décitabine, Témozolomide et Tamoxifène	PMC-RNA	2024	[153]
Baclofène	PMC-RNA	2025	[154]

Les modèles d'intelligence artificielle (IA) présentent plusieurs limitations malgré leur potentiel dans la modélisation chimique. Tout d'abord, ces modèles nécessitent de grandes quantités de données de qualité pour être efficaces, et l'absence de bases de données complètes et fiables peut affecter la précision des prédictions. De plus, un problème courant est le surapprentissage (overfitting), où les modèles deviennent trop spécialisés aux données d'entraînement, ce qui réduit leur capacité à généraliser sur de nouvelles données. Un autre défi majeur des modèles d'intelligence artificielle, notamment les réseaux de neurones, est leur manque d'interprétabilité [155], car ils sont souvent perçus comme des « boîtes noires»,

ce qui rend difficile l'analyse des mécanismes sous-jacents. De plus, ces modèles présentent une limitation notable : l'absence de signification physique explicite des paramètres optimisés, tels que les biais et les poids, ce qui peut restreindre leur interprétation dans des contextes scientifiques précis. En outre, ces modèles exigent une grande puissance de calcul, ce qui peut être un obstacle pour les laboratoires ou institutions disposant de ressources limitées. Enfin, l'intégration des modèles IA avec les modèles thermodynamiques traditionnels, comme les équations d'état, peut être complexe, car ces deux approches reposent sur des principes différents.

Ainsi, bien que les IA offrent des perspectives intéressantes pour la prédiction des propriétés chimiques, elles nécessitent de surmonter ces défis pour être pleinement efficaces et fiables. Dans ce contexte, les modèles semi-empiriques émergent comme une alternative ou un complément aux approches purement théoriques et empiriques..

II.2.3. Modélisation par les modèles semi-empiriques (modèles à base de densité)

Les modèles semi-empiriques appelés « modèles à base de densité », sont des approches utilisées pour prédire ou corréler la solubilité des solutés dans des fluides supercritiques, sans nécessiter de connaissances détaillées sur les propriétés moléculaires des solutés, ce qui en fait des modèles simples et largement utilisés en raison de leur capacité d'extrapolation en plus de leur capacité de corrélation.

Ces modèles reposent principalement sur la connaissance du comportement du solvant supercritique plutôt que sur celle du soluté [156], ils sont basés sur des observations expérimentales directes, établissent une corrélation entre les données de solubilité et des paramètres mesurables, tels que la température, la pression et la densité du solvant, en utilisant des équations simples avec des constantes ajustables empiriquement pour chaque composé considéré.

Plusieurs modèles semi-empiriques, intégrant entre trois à huit paramètres ajustables, ont été proposés dans la littérature, chacun étant généralement dérivé ou optimisé à partir d'un modèle précédent. Parmi ces modèles, ceux de Chrastil [157], Kumar et Johnston [158], Bartle [159] , Belghait [160] et Sodeifian al [161], qui ont démontré leur efficacité dans la modélisation de la solubilité des solutés dans les fluides supercritiques.

Toutefois, les études comparatives disponibles restent limitées, tant par le nombre de systèmes étudiés que par la diversité des modèles évalués. Ces lacunes entravent l'identification d'un modèle optimal et l'analyse approfondie de l'impact du nombre de paramètres ajustables sur la performance et la qualité des corrélations prédictives.

a) Classification des approches semi-empiriques pour la prédiction de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique

Comme mentionné précédemment dans le premier chapitre, l'expression de la solubilité du soluté solide est donnée par l'équation suivante :

$$y_2 = \frac{P_2^{sub}}{P\,\phi_2^{SC}}\, exp\left[\frac{V_2^S}{RT}\,(P - P_2^{sub})\right] \quad \text{(I.49)}$$

En prenant le logarithme de l'équation (I.47), on obtient :

$$ln y_2 = ln\, P_2^{sub} - ln\, P - ln\, \phi_2^{SC} + \frac{V_2^S}{R}\frac{P}{T} - \frac{V_2^S P_2^{sub}}{R}\frac{1}{T} \quad \text{(II.53)}$$

Les propriétés volumétriques (P, T, ρ) à l'état supercritique sont régies par la règle de phase, et la relation correspondante est :

$$Z = \frac{PV}{RT} = \frac{P}{RT\rho} \quad \text{(II.54)}$$

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

$$P=ZRT\rho \quad \text{(II.55)}$$

En combinant les équations (II.49) et (II.51), la solubilité du soluté solide à une pression et température données peut être exprimée en fonction de la densité et du coefficient de compressibilité du solvant pur :

$$ln y_2 = ln\, P_2^{sub} - ln(ZRT\rho) - ln\, \phi_2^{SC} + V_2^S Z\rho - \frac{V_2^S P_2^{sub}}{R}\frac{1}{T} \quad \text{(II.56)}$$

Les modèles basés sur la densité proposés peuvent être considérés comme une approximation empirique simplifiée du terme du côté droit de l'équation (II.52), sans nécessiter les propriétés du soluté. La section suivante examine l'évolution des modèles semi-empiriques relatifs à la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques au cours des quatre dernières décennies.

a.1) Modèle de Chrastil

Le modèle de Chrastil [157], est l'un des premiers modèles proposés pour relier la solubilité des solutés à la densité du solvant dans les fluides supercritiques. Il repose sur l'hypothèse que la solvatation peut être décrite par la formation de complexes entre le soluté dissous et k molécules du solvant (où k est le nombre d'associations (le paramètre a_1 est équivalent au k). Cette hypothèse mène à une relation a trois paramètres ajustables :

$$ln\, y_2 = a_0 + a_1 ln\rho + \frac{a_2}{T} \quad \text{(II.57)}$$

Chrastil a appliqué cette relation à 14 solutés dans le CO_2 supercritique, en ajustant les constantes a_0, a_1, et a_2 sur des données expérimentales. Ce modèle a été et reste largement utilisé, que ce soit pour représenter simplement des données expérimentales, ou pour étudier

un ensemble de composés similaires. Cependant, certains chercheurs ont apporté des modifications à ce modèle afin d'en optimiser les performances [162].

a.2) Modèle d'Adachi et Lu

Adachi et Lu [163]ont modifié l'équation de Chrastil pour mieux modéliser la solubilité de certains composés dans le CO_2 supercritique. Contrairement au modèle initial, où le nombre d'association est constant, ils ont constaté qu'il varie avec la densité. Ils ont donc introduit une correction sous forme d'un polynôme du second ordre, améliorant ainsi la précision pour certains systèmes. Ils ont dérivé l'expression suivante :

$$ln\, y_2 = a_0 + (a_1 + a_2\rho + a_3\rho^2) ln\rho + \frac{a_4}{T} \quad \text{(II.58)}$$

a.3) Modèle de Del Valle et Aguilira

Del Valle et Aguilera [164] ont étudié la solubilité des huiles végétales dans le CO_2 supercritique et ont observé une relation linéaire entre $(a_0 + \frac{a_2}{T})$ et $(\frac{1}{T})$, mettant en évidence le lien avec les enthalpies de dissolution et de vaporisation du soluté [123]. Pour intégrer la variation de l'enthalpie de vaporisation ΔH^{vap} en fonction de la température, ils ont modifié l'équation de Chrastil en introduisant une dépendance thermique:

$$ln\, y_2 = a_0 + a_1 ln\rho + \frac{a_2}{T} + \frac{a_3}{T^2} \quad \text{(II.59)}$$

a.4) Modèle de Kumar et Johnston

Kumar et Johnston [162] ont développé un formalisme thermodynamique pour modéliser la solubilité d'un soluté non volatil dans un fluide supercritique en fonction de la densité du fluide. Leur approche met en évidence la relation quasi linéaire entre $(ln\, y_2)$ et $(ln\rho)$près du point critique. Cette linéarité dépend du système étudié et sa pente est influencée par le volume molaire partiel du soluté et la compressibilité isotherme du fluide. leur modèle s'exprime sous la forme suivante :

$$ln\, y_2 = a_0 + a_1\rho + \frac{a_2}{T} \quad \text{(II.60)}$$

a.5) Modèle de Bartle et al.

Bartle et al. [159] ont proposé un modèle empirique innovant destiné à établir une relation quantitative entre la solubilité d'un soluté solide dans un solvant supercritique et la densité de ce dernier. Leur approche repose sur l'hypothèse de Tsekhanskaya et al [165] qu'une dépendance linéaire existe entre le logarithme du facteur d'amélioration de la solubilité (E) et la densité du solvant, formulée comme suit :

$$\ln E = k_0 + k_1\rho \quad \text{(II.61)}$$

Le facteur d'amélioration (E) est défini, conformément à l'expression (I.45), comme le rapport entre la solubilité réelle (y_2P) et la solubilité idéale (P_2^{sub}) :

$$y_2 = \frac{P_2^{sub}}{P}\ E \rightarrow E = \frac{y_2 P}{P_2^{sub}} \qquad \text{(II.62)}$$

Bartle et al. ont démontré que ce modèle permet de décrire efficacement la solubilité du soluté à différentes températures à l'aide d'une seule équation. Cependant, ce modèle est limité aux systèmes pour lesquels la pression de sublimation du soluté (P_2^{sub}) est disponible, ce qui constitue une contrainte dans de nombreux cas. Pour surmonter cette limitation, les auteurs ont introduit une pression de référence ($P^{réf}$=1 bar) et une densité de référence ($\rho^{réf}$=700kg/m^3), ces valeurs étant généralement représentatives des conditions expérimentales courantes :

$$ln(\frac{y_2\ P}{P^{ref}}) = a_0 + a_1(\rho - \rho^{ref}) + \frac{a_2}{T} \qquad \text{(II.63)}$$

a.6) Modèle de Yu et al.

Yu et al. [166]ont développé un modèle semi-empirique du second ordre pour corréler la solubilité des esters d'acides gras, des acides gras et des triglycérides dans le CO_2 supercritique. Ce modèle prend en compte le comportement curviligne de la solubilité en fonction de la pression et de la température, ainsi que leurs interactions complexes.

$$y_2 = a_0 + a_1P + a_2P^2 + a_3PT(1-y) + a_4T + a_5T^2 \qquad \text{(II.64)}$$

a.7) Modèle de Gordillo et al.

Afin d'améliorer la performance du modèle de Yu et al.[166], Gordillo et al. [60] ont proposé une modification empirique pour prédire la solubilité de pénicilline G dans le CO_2 supercritique, formulée comme suit :

$$ln\, y_2 = a_0 + a_1P + a_2P^2 + a_3PT + a_4T + a_5T^2 \qquad \text{(II.65)}$$

a.8) Modèle de Mendez-Santiago et Teja

Méndez-Santiago et Teja [167] ont proposé un modèle linéaire simple, fondé sur la théorie des solutions diluées, pour corréler les données de solubilité de 39 systèmes (solide/CO_2 supercritique). Ce modèle est exprimé par l'équation (2.63), qui représente une simplification de l'équation de Harvey (II.62) :

$$T\ ln\, E = -[A + B(\rho - \rho_c)] + \frac{V_2(P - P_2^{sub})}{R} - Tln\varphi_1 \qquad \text{(II.66)}$$

$$Tln\, E = A + B\rho \qquad \text{(II.67)}$$

L'équation proposée pour la solubilité des solides reposes sur la connaissance de la pression de sublimation du solide en question. Cependant, comme les pressions de

sublimation des solides requis pour l'évaluation du facteur d'amélioration sont souvent indisponibles. Une autre relation a été développée par Mendez-Santiago et Teja, intégrant l'équation de Clausius–Clapeyron pour estimer cette pression de sublimation. Bien que l'expression résultante nécessite trois paramètres, ces derniers se montrent indépendants de la température et de la pression. L'équation peut s'écrire comme suit :

$$T\,ln(y_2 P) = a_0 + a_1\rho + a_2 T \quad \text{(II.68)}$$

a.9) Modèle de Sung et Shim

Sung et Shim [168] ont ajusté l'équation de Kumar et Johnston [158] pour modéliser la solubilité de deux colorants dispersés dans le CO_2 supercritique, en intégrant l'effet de la température. Ils ont observé que les isothermes de solubilité étaient linéaires et parallèles par rapport à la densité du fluide, mais avec des pentes décroissantes à mesure que la température augmentait. Le modèle modifié est présenté sous la forme suivante.

$$ln\,y_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + \left(a_2 + \frac{a_3}{T}\right) ln\rho \quad \text{(II.69)}$$

a.10) Modèle de Jouyban et al.

Suite à une revue approfondie des données expérimentales et des modèles existants concernant la solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques, Jouyban et al. [169] ont observé que le logarithme de la solubilité présentait une relation non linéaire avec la pression en conditions isothermes et avec la température en conditions isobares. De plus, une relation linéaire a été établie entre le logarithme de la solubilité et celui de la densité dans une plage spécifique de pression et de température. En tenant compte de ces phénomènes, ils ont proposé un modèle empirique pour corréler la solubilité de 106 données de solubilité de divers composés dans le CO_2 supercritique, en modifiant celui proposé par Gordillo et al. [60], intégrant ces effets :

$$lny_2 = a_0 + a_1 P + a_2 P^2 + a_3 PT + a_4 \frac{T}{P} + a_5 ln\rho \quad \text{(II.70)}$$

a.11) Modèle de Spark et al.

Sparks et al. [170] ont combiné l'équation complète d'Adachi et Lu [163] avec l'équation de del Valle Aguilera [164], créant ainsi un modèle amélioré avec six paramètres ajustables pour corréler la solubilité des différents composés solides dans le CO_2 supercritique (le naphtalène, l'anthracène, le fluorène, l'hydroquinone, la 1,5-naphtalène diamine et le cholestérol) :

$$lny_2 = a_0 + (a_1 + a_2\rho + a_3\rho^2) ln\rho + \frac{a_4}{T} + \frac{a_5}{T^2} \quad \text{(II.71)}$$

a.12) Modèle de Garlapati et Madras 1

Garlapati et Madras [171] ont reformulé le modèle de Chrastil [157] pour corréler les solubilités dans 13 systèmes binaires, mettant en évidence une relation linéaire entre ln(y_2) et ln(ρT) dans une plage définie de densité et de température. Ils ont ainsi établi une corrélation entre la solubilité des solutés dans les fluides supercritiques, la densité et la température :

$$ln\, y_2 = a_0(ln\rho T) + \frac{a_1}{T} + a_2 \quad \text{(II.72)}$$

a.13) Modèle de Garlapati et Madras 2

Dans une recherche ultérieure, Garlapati et Madras [172] ont modifié le modèle de Jouyban et al. [169] pour corréler la solubilité de solides à poids moléculaire élevé dans le CO_2 supercritique. Leur modèle est le suivant **:**

$$ln\, y_2 = a_0 + (a_1 + a_2\rho)ln\rho + \frac{a_3}{T} + a_4 ln(\rho T) \quad \text{(II.73)}$$

a.14) Modèle de Jafari Nedjad et al.

Jafari-Nedjad et al. [173] ont également fondé leur approche sur les travaux de Jouyban et al. [169] pour développer un modèle empirique à quatre paramètres permettant de corréler la solubilité de 16 composés solides dans le CO_2 supercritique:

$$ln\, y_2 = a_0 + a_1 P^2 + a_2 T^2 + a_3 ln\rho \quad \text{(II.74)}$$

a.15) Modèle de Keshmiri et al.

Afin d'améliorer la précision des calculs de solubilité tout en réduisant le nombre de paramètres ajustables, Keshmiri et al. [174] ont développé une équation empirique en s'appuyant notamment sur les recherches de Jouyban et al. [169]. Cette équation a été utilisée pour corréler les données de solubilité issues de 25 ensembles publiés. Le modèle peut être exprimé comme suit :

$$lny_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + a_2 P^2 + \left(a_3 + \frac{a_4}{T}\right) ln\rho \quad \text{(II.75)}$$

a.16) Modèle d'Ali Akbar Amooey

Ali Akbar Amooey [175] a constaté que la corrélation des données expérimentales de solubilité en utilisant les équations précédentes produisait des résultats relativement insatisfaisants. En réponse, il a proposé une approche permettant de corréler la solubilité des solutés solides dans le CO_2 avec une grande précision, en utilisant un nombre minimal de données d'entrée, à savoir la température et la densité :

$$lny_2 = \frac{a_1 + a_2/\rho + a_3/\rho^2 + a_4 lnT + a_5 (lnT)^2}{1 + a_6/\rho + a_7 lnT + a_8 (lnT)^2 + a_9 (lnT)^3} \quad \text{(II.76)}$$

a.17) Modèle de Hozahabr et al.

Hozhabr et al. [176] ont réajusté l'équation de Mendez-Santiago et Teja [167] en y introduisant une nouvelle constante. Cette modification a permis de développer une nouvelle

corrélation semi-empirique pour ajuster les données expérimentales de solubilité de 24 composés dans le CO_2 supercritique. La nouvelle équation est formulée comme suit :

$$ln y_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + \frac{a_2 \rho}{T} - a_3 \ln P \quad \text{(II.77)}$$

a.18) Modèle de Khansary et al.

Khansary et al. [177] ont conclu, après une revue approfondie des modèles existants, que plusieurs relations fondamentales régissent la solubilité des solutés dans les fluides supercritiques. Ces relations peuvent être considérées comme des principes directeurs pour le développement de nouveaux modèles. En prenant en compte ces relations, et dans le but de fournir des calculs de solubilité plus précis, un nouveau modèle a été proposé pour décrire la solubilité des 100 colorants et des médicaments dans le CO_2 supercritique, en s'appuyant sur plus de 2400 points de données de solubilité extraits de la littérature :

$$ln y_2 = \frac{a_0}{T} + a_1 P + a_2 \frac{P^2}{T} + (a_3 + a_4 P) ln\rho \quad \text{(II.78)}$$

a.19) Modèle de Bian et al.

Pour explorer les relations entre y_2 et ρ, trois ensembles de données expérimentales ont été analysés par Bian et al .[178]. Les résultats ont révélé des corrélations linéaires dans les trois cas: lny_2 en fonction de lnρ, lny_2 en fonction de ρ/T et lny_2 en fonction de ρlnρ, selon le système. Afin de développer un modèle capable de décrire ces comportements, une équation empirique a été proposée, qui permet de corréler la solubilité de 45 composés solides dans le CO_2 supercritique, en utilisant 1130 points de données collectés au cours des cinq dernières années :

$$ln\, y_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + \frac{a_2 \rho}{T} + (a_3 + a_4 \rho) ln\rho \quad \text{(II.79)}$$

a.20) Modèle de Wang et al.

Wang et al.[179] ont développé un modèle semi-empirique avancé pour calculer et prédire la solubilité de 40 composés solides dans le CO_2. Ce modèle est fondé sur une adaptation de l'équation de Chrastil [157], prend en compte les influences conjointes de la température et de la densité sur le nombre moyen d'association ainsi que sur les enthalpies de solvatation et de vaporisation, permettant une meilleure précision dans la description des interactions thermodynamiques :

$$ln y_2 = \left(a_0 + \frac{a_1}{\rho}\right) ln\rho + a_2 \frac{\rho}{T} + a_3 \quad \text{(II.80)}$$

a.21) Modèle de Si-Moussa et al.

Si-Moussa et al. [180] ont proposé une modification du modèle de Jouyban et al. [169], en substituant la pression par la densité, afin de corréler la solubilité de 100

médicaments dans le CO_2 supercritique. Cette approche repose sur les principes suivants : la modélisation basée sur la densité est fondée sur des observations empiriques antérieures ; une relation linéaire existe entre la pression et la densité à température constante dans une plage de pression spécifique ; et, conformément à la règle des phases, seuls deux paramètres volumétriques (P, T, ρ) doivent être fixés pour décrire le comportement du CO_2 supercritique. Ainsi, le modèle proposé peut être formulé comme suit :

$$lny_2 = a_0 + a_1\rho + a_2\rho^2 + a_3\rho T + a_4\frac{T}{P} + a_5 ln\rho \quad \text{(II.81)}$$

a.22) Modèle de Belghait et al.

Le modèle de Belghait et al. [160], conçu pour décrire la solubilité de 210 solutés solides dans le CO_2 supercritique et s'appuyant sur 5550 points de données expérimentales, résulte d'une modification du modèle de Gordillo et al. [60]. Cette modification consiste à substituer la pression par la densité du solvant, tout en intégrant la relation linéaire entre lny_2 et $ln\rho$ dans des conditions isothermes, ainsi que l'effet inverse de la température sur lny_2. L'ajout de deux termes supplémentaires ($a_6 ln\rho + \frac{a_7}{T}$) a permis de formuler le modèle selon l'équation suivante :

$$lny_2 = a_0 + a_1\rho + a_2\rho^2 + a_3\rho T + a_4 T + a_5 T^2 + a_6 ln\rho + \frac{a_7}{T} \quad \text{(II.82)}$$

a.23) Modèle de Sodeifian et al. 1

Sodeifian et al. [161] ont proposé un nouveau modèle empirique conçu pour analyser les données expérimentales de solubilité de 26 médicaments distincts dans le CO_2 supercritique. S'appuyant sur une analyse approfondie des modèles précédemment développés, cette nouvelle approche prend en compte l'influence globale des variables indépendantes sur la fonction de solubilité, offrant ainsi une représentation plus précise des phénomènes sous-jacents :

$$lny_2 = a_0 + a_1\frac{P^2}{T} + a_2\, ln(\rho T) + a_3(\rho ln\rho) + a_4 P\, lnT + a_5\frac{ln\rho}{T} \quad \text{(II.83)}$$

a.24) Modèle de Sodeifian et al. 2

Sodeifian et al. [181], en suivant les mêmes étapes que celles adoptées pour le premier modèle, ont proposé un modèle empirique visant à améliorer la précision des calculs de solubilité de 27 composés solides dans le CO_2 supercritique. Ce modèle repose sur les mêmes observations fondamentales, tout en intégrant une représentation globale de l'impact des variables indépendantes sur la fonction de solubilité, renforçant ainsi la continuité dans l'approche méthodologique et les fondements scientifiques du développement des modèles empiriques :

$$lny_2 = a_0 + a_1\frac{P^{-0.5}}{T} + a_2\frac{ln\rho}{T^2} + a_3\frac{ln(\rho^{-3})}{T} \quad \text{(II.84)}$$

Dans tous les modèles semi-empiriques décrits précédemment, les paramètres ajustables du modèle (a_i) sont déterminés par régression à partir des données expérimentales.

b) Revue sur les travaux de modélisation par les modèles semi-empiriques de solubilité des solutés solides dans CO_2 supercritique

Après une revue exhaustive des modèles basés sur la densité du solvant développés entre 1982 et 2025 pour modéliser la solubilité des solutés solides dans le dioxyde de carbone supercritique, un récapitulatif des approches de modélisation est présenté dans le tableau (II.4). Ce tableau synthétise les systèmes étudiés, les méthodes de modélisation employées ainsi que l'année de publication des travaux, offrant ainsi une vue globale de l'évolution dans ce domaine.

En ce qui concerne les systèmes analysés, la majorité des recherches se concentrent sur des applications dans l'industrie chimique, avec une prédominance marquée pour le domaine pharmaceutique. Les solutés solides étudiés sont majoritairement des molécules d'intérêt pharmaceutique, reflétant leur importance pour le développement de procédés innovants et de formulations spécifiques.

Par ailleurs, les travaux recensés privilégient principalement les mesures expérimentales, la modélisation étant souvent considérée comme un aspect complémentaire. Les modèles les plus simples et les plus répandus, tels que Chrastil [157], Mendez-Santiago et Teja [167], Kumar et Johnston [158] et Bartle et al [159], sont fréquemment utilisés, car ils requièrent un nombre limité de données sur les corps purs. Chaque modèle nouvellement proposé est confronté aux approches existantes, consolidant ainsi la notoriété des modèles traditionnels.

Concernant l'évaluation des performances des modèles semi-empiriques, peu de travaux offrent une analyse statistique approfondie basée sur des bases de données communes. Toutefois, plusieurs études notables ont contribué à cette évaluation :Jouyban et al. [169], Sparks et al.[170], Si-Moussa et al. [180] et Belghait et al [160]. Ces études comparatives montrent qu'aucun modèle ne garantit la meilleure corrélation pour tous les solutés solides dans le CO_2 supercritique. Chaque modèle présente des performances variées en fonction des types de solutés et des conditions expérimentales. Cela met en évidence les défis de la modélisation de la solubilité dans ce système complexe et souligne la nécessité de développer des modèles plus flexibles et adaptés à des conditions variées.

Tableau II.6. *Compilation des travaux de modélisation par les modèles semi empiriques de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.*

Système étudie	Le modèle utilisé	L'année	Référence
Acide stéarique, Acide oléique, Acide béhénique, Tripalmitine, Trioleine Trilinoléine, Béhénate de palmityle Béhénate de béhényle, α-Tocophérol Cholestérol	Chrastil	1982	[157]
Les hydrocarbures aromatiques, les acides gras, et les phytostérols	Chrastil, Adachi et Lu	1983	[163]
11 composés solides	Kumar et Johnston	1988	[158]
L'acide phénylacétique et la vanilline	Chrastil.	1990	[182]
Différents composés solides de faible volatilité	Bartle et al.	1991	[159]
Les acides gras	Chrastil.	1992	[183]
Octacosane, Triacontane	Chrastil.	1993	[184]
Les esters d'acides gras, les acides gras et les triglycérides	Chrastil, Del Valle et Aguilera, et Yu et al.	1994	[166]
Les isomères de l'acide méthoxybenzoïque	Chrastil.	1995	[185]
Ketoprofen, Piroxicam, et Nimesulide	Kumar et Johnston	1996	[186]
		1997	
Les isomères du dihydroxybenzène	Chrastil	1998	[187]
Pénicilline G	Chrastil, Del Valle et Aguilera Yu et al. et Gordillo et al.	1999	[60]
Naphtalène	Chrastil	2000	[188]
Carbamazépine, Diazépam, Codéine, Atropine et Lorazépam	Bartle et al.	2001	[189]
Les dérivés du nitrophénol	Chrastil	2002	[190]
Les dérivés de thioxanthone	Bartle et al.	2003	[191]
Aspirine	Chrastil, Kumar et Johnston	2004	[192]
Beclométhasone, Dipropionate et Budesonide	Bartle et al.	2005	[193]
Arémisinine	Chrastil, Bartle et al. et Mendez-Santiago–Teja	2006	[194]
1,5-naphthalenediamine et 4,4'-diaminodiphenylmethane	Chrastil et Mendez-Santiago–Teja	2007	[195]
2,2′-Oxybis(N,N-diethylacetamide), 2,2′-oxybis(N,N-dibutylacetamide) et 2,2′-oxybis(N,N-dihexylacetamide)	Bartle et al.	2008	[196]
Antipyrine, 4-Aminoantipyrine et 4-Diméthylaminoantipyrine	Chrastil et Mendez-Santiago–Teja	2009	[197]
15 composés solides	Chrastil, Adachi et Lu, Garlapati et Madras 1, Jouyban et al., et Garlapati et Madras 2	2010	[172]
5-hydroxyméthylfurfural	Chrastil	2011	[198]
Benzoate d'ammonium	Chrastil, Kumar et Johnston, Mendez-Santiago–Teja et Yu et al.	2012	[199]
Carvédilol	Chrastil, Kumar et Johnston, Mendez-Santiago et Teja et Bartle et al.	2013	[200]
27 composés solides	Chrastil, Sung et Shim, Adachi	2014	[174]

Tableau II.6. *suite*

	et Lu, Spark et al., Gordillo et al., Méndez-Santiago et Teja, et Keshmiri et al.		
100 composés solides	Chrastil, Kumar et Johnston Del Valle et Aguilera, Méndez-Santiago et Teja, Bartle et al., Yu et al., Sung et Shim, Gordillo et al., Jouyban et al., Adachi et Lu, Garlapati et Madras 1 et 2 , Jafari Nejad et al. et khansary et al .	2015	[177]
45 composés solides	Chrastil, Adachi et Lu, Del Valle et Aguilera, Sparks et al. Gordillo et al., Jouyban et al. Garlapati et Madras 2, Ch et Madras, Kumar et Johnston, Méndez Santiago et Teja, Hozhabr et al., Keshmiri et al. , Khansary et al. et Bian et al.	2016	[178]
100 composés solides	Adachi et Lu, Jouyban et al., Spark et al., Garlapati et Madras 2, Bian et al. 1 et 2, Keshmiri et al., Khansary et al., et Si-Moussa et al.	2017	[180]
210 composés solides	Chrastil, Adachi et Lu, Del Valle et Aguilera, Kumar et Johnston, Bartle et al., Gordillo et al., Méndez-Santiago et Teja Sung et Shim, Jouyban et al. Sparks et al., Garlapati et Madras 1 et 2 , Jafari Nedjad et al., Ch et Madras, Bian et al. Keshmiri et al., Ali Akbar Amooey, Hozhabr et al., Khansary et al., Bian et al., Si-Moussa et al, Belghait et al .	2018	[160]
26 composés solides	Chrastil, Sparks et al., Bartle et al., Méndez-Santiago et Teja, Jouyban et al., Bian et al., et Sodeifian et al. 1	2019	[161]
Sorafénib tosylate	Chrastil, Kumar et Johnston, Garlapati et Madras 2, Bian et al., Bartle et al., Méndez-Santiago et Teja, Jouyban et al., et Sodeifian et al 1.	2020	[201]
Témozolomide	Chrastil, Bartle et al., Kumar et Johnston, Méndez-Santiago et Teja, et Garlapati et Madras 1.	2021	[202]
Fébuxostat	Chrastil, Bartle et al., Sung et Shim, Hozhabr et al., Adachi et Lu, et Keshmiri et al.	2022	[203]
Chlorothiazide	Chrastil, Méndez-Santiago et Teja, Kumar et Johnston (K-J), Bartle et al., et Garlapati et	2023	[204]

Tableau II.6. *suite*

	Madras 1		
Chlorhydrate de tramadol	Chrastil, Kumar et Johnston, Sung-Shim, Garlapati et Madras 1, Bian et al., Bartle et al., et Sodeifian et al 1.	2024	[205]
Niclosamide pipérazine	Chrastil, Garlapati et Madras 1, Kumar et Johnston, Sodeifian et al. 1 et 2, Bartle et al., Bian et al., Sung et Shim, Méndez-Santiago et Teja.	2025	[206]

II.3. Conclusion

À la lumière des données issues de la littérature scientifique, il est évident que la modélisation constitue une approche essentielle et incontournable pour tous les domaines, en particulier celui de l'industrie pharmaceutique. Elle permet de réduire de manière significative les coûts et les délais associés aux études expérimentales, tout en offrant des prédictions précises des propriétés d'équilibre. Les modèles basés sur les équations d'état, l'intelligence computationnelle, et les approches semi-empiriques se sont imposés comme des outils performants pour établir des corrélations fiables entre les paramètres expérimentaux et les caractéristiques des systèmes étudiés. Bien que chaque méthode présente ses propres limitations, ces approches permettent une exploration virtuelle étendue des conditions expérimentales, avantageuses ainsi l'optimisation des processus industriels tout en minimisant le recours à des investigations expérimentales longues et coûteuses.

Dans les chapitres suivants, deux contributions majeures seront exposées pour la prédiction de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique : une approche semi-empirique fondée sur des corrélations spécifiques et une méthode avancée reposant sur l'intelligence computationnelle.

[1] J.O. Valderrama, The state of the cubic equations of state, Ind. Eng. Chem. Res. 42 (2003) 1603–1618. https://doi.org/10.1021/ie020447b.

[2] M.K. Hadj-Kali, Application De La Simulation Moleculaire Pour Le Calcul Des Equilibres Liquide – Vapeur Des Nitriles Et Pour La Prediction Des Azeotropes, 2004.

[3] O.H. Sandler S.I., Equations of State, Models for thermodynamic and Phase Equilibria Calculations, Ed. Sandler S. I., University of Delaware, 2, 87., (1992).

[4] W.C. Edmister, B.K. Lee, Applied hydrocarbon thermodynamics. Vol. 1, (1984).

[5] J. Vidal, Thermodynamique: Application au Génie chimique et à l'industrie pétrolière, Editions Technip, 1997.

[6] G. Schmidt, H. Wenzel, A modified van der Waals type equation of state, Chem. Eng. Sci. 35 (1980) 1503–1512.

[7] A.Belghait, These de doctorat "contribution à la modélisation de la solubilité des solutes solides dans les fluides supercritiques.," 2019.

[8] O. Redlich, J.N.S. Kwong, On the thermodynamics of solutions. V. An equation of state. Fugacities of gaseous solutions., Chem. Rev. 44 (1949) 233–244.

[9] G. Soave, Equilibrium constants from a modified Redlich-Kwong equation of state, Chem. Eng. Sci. 27 (1972) 1197–1203.

[10] G. Soave, Improvement of the van der Waals equation of state, Chem. Eng. Sci. 39 (1984) 357–369.

[11] D.-Y. Peng, D.B. Robinson, A new two-constant equation of state, Ind. Eng. Chem. Fundam. 15 (1976) 59–64.

[12] A. Harmens, H. Knapp, Three-parameter cubic equation of state for normal substances, Ind. Eng. Chem. Fundam. 19 (1980) 291–294.

[13] P. Proust, J.H. Vera, PRSV: The stryjek-vera modification of the peng-robinson equation of state. Parameters for other pure compounds of industrial interest, Can. J. Chem. Eng. 67 (1989) 170–173.

[14] W. Sheng, B.C.-Y. Lu, A modified volume-translated Peng-Robinson equation with temperature dependent parameters, Fluid Phase Equilib. 56 (1990) 71–80.

[15] C.H. Twu, J.E. Coon, J.R. Cunningham, A new generalized alpha function for a cubic equation of state Part 1. Peng-Robinson equation, Fluid Phase Equilib. 105 (1995) 49–59.

[16] J.D. Van der Waals, Over de Continuiteit van den Gas-en Vloeistoftoestand, Sijthoff, 1873.

[17] J. Wisniak, Heike Kamerlingh---the virial equation of state, Indian J. Chem. Technol. 10 (2003) 564–572.

[18] L. Borel, Thermodynamique et Energétique, Presses Polytechniques Romandes, Lausanne, in: Thermodyn. Energétique, Elsevier, 1984.

[19] S. Sator, These de magister Elaboration d'equation d'etat et application a l'etude de petroles bruts algeriens, 1997.

[20] M.M. Papari, J. Moghadasi, S.M. Hosseini, F. Akbari, Modification of van der Waals family equations of state, J. Mol. Liq. 158 (2011) 57–60. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2010.10.009.

[21] E. Thiele, Equation of state for hard spheres, J. Chem. Phys. 39 (1963) 474–479.

[22] E.A. Guggenheim, Variations on van der Waals' equation of state for high densities, Mol. Phys. 9 (1965) 199–200. https://doi.org/10.1080/00268976500100261.

[23] N.F. Carnahan, K.E. Starling, Equation of state for nonattracting rigid spheres, J. Chem. Phys. 51 (1969) 635–636. https://doi.org/10.1063/1.1672048.

[24] D. Henderson, Physical Chemistry, An Advanced Treatise, Volume VIIIA: Liqiud State, Academic Press, 1971.

[25] T. Boublík, Equations of state of hard body fluids, Mol. Phys. 59 (1986) 371–380.

[26] N.F. Carnahan, K.E. Starling, Intermolecular repulsions and the equation of state for fluids, AIChE J. 18 (1972) 1184–1189.

[27] B.J. Alder, T.E. Wainwright, Studies in molecular dynamics. II. Behavior of a small number of elastic spheres, J. Chem. Phys. 33 (1960) 1439–1451.

[28] Y.S. Wei, R.J. Sadus, Equations of State for the Calculation of Fluid-Phase Equilibria, AIChE J. 46 (2000) 169–196. https://doi.org/10.1021/i260059a013.

[29] S.S. Chen, A. Kreglewski, Applications of the augmented van der Waals theory of fluids.: I. Pure fluids, Berichte Der Bunsengesellschaft Für Phys. Chemie 81 (1977) 1048–1052.

[30] S. Beret, J.M. Prausnitz, Perturbed hard-chain theory: An equation of state for fluids containing small or large molecules, AIChE J. 21 (1975) 1123–1132.

[31] I. Prigogine, V. Mathot, A. Bellemans, Molecular theory of solutions, (1957).

[32] P.J. d Flory, Statistical thermodynamics of liquid mixtures, J. Am. Chem. Soc. 87 (1965) 1833–1838.

[33] P. Vimalchand, M.D. Donohue, Thermodynamics of quadrupolar molecules: the perturbed-anisotropic-chain theory, Ind. Eng. Chem. Fundam. 24 (1985) 246–257.

[34] C. Kim, P. Vimalchand, M.D. Donohue, S.I. Sandler, Local composition model for chainlike molecules: a new simplified version of the perturbed hard chain theory, AIChE J. 32 (1986) 1726–1734.

[35] W.G. Chapman, G. Jackson, K.E. Gubbins, Phase equilibria of associating fluids: chain molecules with multiple bonding sites, Mol. Phys. 65 (1988) 1057–1079.

[36] W.G. Chapman, K.E. Gubbins, G. Jackson, M. Radosz, New reference equation of state for associating liquids, Ind. Eng. Chem. Res. 29 (1990) 1709–1721.

[37] G.M. Kontogeorgis, E.C. Voutsas, I. V Yakoumis, D.P. Tassios, An equation of state for associating fluids, Ind. Eng. Chem. Res. 35 (1996) 4310–4318.

[38] E.C. Voutsas, G.M. Kontogeorgis, I. V Yakoumis, D.P. Tassios, Correlation of liquid-liquid equilibria for alcoholhydrocarbon mixtures using the CPA equation of state, Fluid Phase Equilib. 132 (1997) 61–75.

[39] J. Gross, G. Sadowski, Perturbed-chain SAFT: An equation of state based on a perturbation theory for chain molecules, Ind. Eng. Chem. Res. 40 (2001) 1244–1260.

[40] T. Kraska, K.E. Gubbins, Phase equilibria calculations with a modified SAFT equation of state. 1. Pure alkanes, alkanols, and water, Ind. Eng. Chem. Res. 35 (1996) 4727–4737.

[41] T. Kraska, K.E. Gubbins, Phase equilibria calculations with a modified SAFT equation of state. 2. Binary mixtures of n-alkanes, 1-alkanols, and water, Ind. Eng. Chem. Res. 35 (1996) 4738–4746.

[42] A. Gil-Villegas, A. Galindo, P.J. Whitehead, S.J. Mills, G. Jackson, A.N. Burgess, Statistical associating fluid theory for chain molecules with attractive potentials of variable range, J. Chem. Phys. 106 (1997) 4168–4186.

[43] K.J. Pennisi, E.H. Chimowitz, Solubilities of solid 1,10-decanediol and a solid mixture of 1,10-decanediol and benzoic acid in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 31 (1986) 285–288. https://doi.org/10.1021/je00045a008.

[44] E. Kosal, G.D. Holder, Solubility of anthracene and phenanthrene mixtures in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 32 (1987) 148–150. https://doi.org/10.1021/je00048a005.

[45] S.K. Kumar, U.W. Suter, R.C. Reid, A statistical mechanics based lattice model equation of state, Ind. Eng. Chem. Res. 26 (1987) 2532–2542.

[46] T. Bamberger, J.C. Erickson, C.L. Cooney, S.K. Kumar, Measurement and model prediction of solubilities of pure fatty acids, pure triglycerides, and mixtures of triglycerides in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 33 (1988) 327–333. https://doi.org/10.1021/je00053a029.

[47] S. Sako, K. Shibata, K. Ohgaki, T. Katayama, Solubilities of indole, skatole, and 5-Methoxyindole in supercritical fluids, J. Supercrit. Fluids 2 (1989) 3–8. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0896-8446(89)90003-X.

[48] J.-M. Yu, B.C.-Y. Lu, A three-parameter cubic equation of state for asymmetric mixture density calculations, Fluid Phase Equilib. 34 (1987) 1–19. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-3812(87)85047-1.

[49] Y. Iwai, H. Yamamoto, Y. Tanaka, Y. Arai, Solubilities of 2,5- and 2,6-xylenols in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 35 (1990) 174–176. https://doi.org/10.1021/je00060a023.

[50] M. Ko, V. Shah, P.R. Bienkowski, H.D. Cochran, Solubility of the antibiotic penicillin V in supercritical CO2, J. Supercrit. Fluids 4 (1991) 32–39. https://doi.org/10.1016/0896-8446(91)90028-5.

[51] D. Bartle, A. Clifford, F. Shilstone, Estimation of Solubilities in Supercritical Carbon Dioxide : A Correlation for the Peng-Robinson Interaction Parameters, (1992) 220–225.

[52] Y. Iwai, Y. Mori, N. Hosotani, H. Higashi, T. Furuya, Y. Arai, K. Yamamoto, Y. Mito, Solubilities of 2,6- and 2,7-dimethylnaphthalenes in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 38 (1993) 509–511. https://doi.org/10.1021/je00012a006.

[53] H.K. Lee, C.H. Kim, S. Kim, C.S. Choi, Solid solubilities of methoxyphenylacetic acid isomer compounds in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 39 (1994) 163–165. https://doi.org/10.1021/je00013a046.

[54] K. Magoulas, D. Tassios, Thermophysical properties of n-alkanes from C1 to C20 and their prediction for higher ones, Fluid Phase Equilib. 56 (1990) 119–140.

[55] P. Coutsikos, K. Magoulas, D. Tassios, Solubilities of Phenols in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 40 (1995) 953–958. https://doi.org/10.1021/je00020a049.

[56] A. Laitinen, M. Jäntti, Solubility of 6-Caprolactam in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 41 (1996) 1418–1420. https://doi.org/10.1021/je9600313.

[57] P. Coutsikos, K. Magoulas, D. Tassios, Solubilities of p-Quinone and 9,10-Anthraquinone in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 42 (1997) 463–466. https://doi.org/10.1021/je960309r.

[58] G.A. Melhem, R. Saini, B.M. Goodwin, A modified Peng-Robinson equation of state, Fluid Phase Equilib. 47 (1989) 189–237. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-3812(89)80176-1.

[59] F.P. Lucien, N.R. Foster, Solubilities of Mixed Hydroxybenzoic Acid Isomers in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 43 (1998) 726–731. https://doi.org/10.1021/je980026u.

[60] M.D. Gordillo, M.A. Blanco, A. Molero, E. Martinez De La Ossa, Solubility of the antibiotic Penicillin G in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 15 (1999) 183–190. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(99)00008-X.

[61] A. Stassi, R. Bettini, A. Gazzaniga, F. Giordano, A. Schiraldi, Assessment of Solubility of Ketoprofen and Vanillic Acid in Supercritical CO2 under Dynamic Conditions, J. Chem. Eng. Data 45 (2000) 161–165. https://doi.org/10.1021/je990114u.

[62] G.N. Escobedo-Alvarado, S.I. Sandler, A.M. Scurto, Modeling of solid–supercritical fluid phase equilibria with a cubic equation of state—Gex model, J. Supercrit. Fluids 21 (2001) 123–134. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-8446(01)00092-4.

[63] K.-W. Cheng, M. Tang, Y.-P. Chen, Solubilities of benzoin, propyl 4-hydroxybenzoate and mandelic acid in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 201 (2002) 79–96. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0378-3812(02)00070-5.

[64] M.D. Gordillo, C. Pereyra, E.J. Martínez de la Ossa, Measurement and correlation of solubility of Disperse Blue 14 in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 27 (2003) 31–37. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-8446(02)00215-2.

[65] Z. Huang, S. Kawi, Y.C. Chiew, Solubility of cholesterol and its esters in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents, J. Supercrit. Fluids 30 (2004) 25–39. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0896-8446(03)00116-5.

[66] R. Stryjek, J.H. Vera, C. Engineering, C. Ha, PRSV : An Improved Peng- Robinson Equation of State for Pure Compounds and Mixtures, 64 (1986).

[67] H. Yang, C. Zhong, Modeling of the solubility of aromatic compounds in supercritical carbon dioxide–cosolvent systems using SAFT equation of state, J. Supercrit. Fluids 33 (2005) 99–106.

[68] J.O. Valderrama, A generalized Patel-Teja equation of state for polar and nonpolar fluids and their mixtures, J. Chem. Eng. Japan 23 (1990) 87–91.

[69] P. Coimbra, C.M.M. Duarte, H.C. de Sousa, Cubic equation-of-state correlation of the solubility of some anti-inflammatory drugs in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 239 (2006) 188–199. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fluid.2005.11.028.

[70] S. Huang, M. Tang, S.L. Ho, Y. Chen, Solubilities of N -phenylacetamide , 2-methyl- N -phenylacetamide and 4-methyl- N -phenylacetamide in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 42 (2007) 165–171. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.04.001.

[71] A. Dashtizadeh, G.R. Pazuki, V. Taghikhani, C. Ghotbi, A new two-parameter cubic equation of state for predicting phase behavior of pure compounds and mixtures, Fluid Phase Equilib. 242 (2006) 19–28.

[72] K.A.M. Gasem, W. Gao, Z. Pan, R.L. Robinson Jr, A modified temperature dependence for the Peng–Robinson equation of state, Fluid Phase Equilib. 181 (2001) 113–125.

[73] M.R. Housaindokht, M.R. Bozorgmehr, Calculation of solubility of methimazole , phenazopyridine and propranolol in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 43 (2008) 390–397. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.07.013.

[74] Y. Chen, Y. Chen, M. Tang, Fluid Phase Equilibria Solubilities of cinnamic acid , phenoxyacetic acid and 4-methoxyphenylacetic acid in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 275 (2009) 33–38. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2008.09.009.

[75] H. Perrotin-brunel, M.C. Kroon, M.J.E. Van Roosmalen, J. Van Spronsen, C.J. Peters, G. Witkamp, The Journal of Supercritical Fluids Solubility of non-psychoactive cannabinoids in supercritical carbon dioxide and comparison with psychoactive cannabinoids, J. Supercrit. Fluids 55 (2010) 603–608. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2010.09.011.

[76] F. Esmaeilzadeh, M. Roshanfekr, A new cubic equation of state for reservoir fluids, Fluid Phase Equilib. 239 (2006) 83–90.

[77] M. Yazdizadeh, A. Eslamimanesh, F. Esmaeilzadeh, Thermodynamic modeling of solubilities of various solid compounds in supercritical carbon dioxide: Effects of equations of state and mixing rules, J. Supercrit. Fluids 55 (2011) 861–875. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2010.10.019.

[78] M. Bonyadi, F. Esmaeilzadeh, A modification of the alpha function (α), and the critical compressibility factor (ζc) in ER (Esmaeilzadeh–Roshanfekr) equation of state, Fluid Phase Equilib. 273 (2008) 31–37.

[79] M. Yazdizadeh, A. Eslamimanesh, F. Esmaeilzadeh, Applications of cubic equations of state for determination of the solubilities of industrial solid compounds in supercritical carbon

dioxide: A comparative study, Chem. Eng. Sci. 71 (2012) 283–299. https://doi.org/10.1016/j.ces.2011.10.055.

[80] A.Z. Hezave, S. Shahnazar, H. Rajaei, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Solubility of spironolactone in supercritical carbon dioxide: Experimental and modeling approaches, Fluid Phase Equilib. 355 (2013) 130–134. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.07.003.

[81] M.H. Anvari, G. Pazuki, A study on the predictive capability of the SAFT-VR equation of state for solubility of solids in supercritical CO2, J. Supercrit. Fluids 90 (2014) 73–83. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2014.03.005.

[82] K. Tamura, R.S. Alwi, Solubility of anthraquinone derivatives in supercritical carbon dioxide, Dye. Pigment. 113 (2015) 351–356. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.09.003.

[83] J.T. Paula, I.M.O. Sousa, M.A. Foglio, F.A. Cabral, Solubility of protocatechuic acid, sinapic acid and chrysin in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 112 (2016) 89–94. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.supflu.2016.02.014.

[84] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, N.S. Ardestani, Determination of solubility of Aprepitant (an antiemetic drug for chemotherapy) in supercritical carbon dioxide: empirical and thermodynamic models, J. Supercrit. Fluids 128 (2017) 102–111. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.05.019.

[85] G. Sodeifian, N. Saadati Ardestani, S.A. Sajadian, H.S. Panah, Measurement, correlation and thermodynamic modeling of the solubility of Ketotifen fumarate (KTF) in supercritical carbon dioxide: Evaluation of PCP-SAFT equation of state, Fluid Phase Equilib. 458 (2018) 102–114. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.11.016.

[86] G. Sodeifian, R. Detakhsheshpour, S. Ali, The Journal of Supercritical Fluids Experimental study and thermodynamic modeling of Esomeprazole (proton-pump inhibitor drug for stomach acid reduction) solubility in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 154 (2019) 104606. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.104606.

[87] Z.-Z. Cai, H.-H. Liang, W.-L. Chen, S.-T. Lin, C.-M. Hsieh, First-principles prediction of solid solute solubility in supercritical carbon dioxide using PR+COSMOSAC EOS, Fluid Phase Equilib. 522 (2020) 112755. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112755.

[88] S.W. Wang, S.Y. Chang, C.M. Hsieh, Measurement and modeling of solubility of gliclazide (hypoglycemic drug) and captopril (antihypertension drug) in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 174 (2021) 105244. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105244.

[89] M. Amani, N. Saadati, A. Jouyban, S. Ali, The Journal of Supercritical Fluids Solubility measurement of the fludrocortisone acetate in supercritical carbon dioxide : Experimental and modeling assessments, J. Supercrit. Fluids 190 (2022).

[90] N. Saadati Ardestani, S.A. Sajadian, A. Rojas, R.S. Alwi, L.A. Estévez, Solubility of famotidine in supercritical carbon dioxide: Experimental measurement and thermodynamic

modeling, J. Supercrit. Fluids 201 (2023) 106031. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.supflu.2023.106031.

[91] A. Rojas, S.A. Sajadian, F. Razmimanesh, G. Aguila, N. Esfandiari, A. Jouyban, Solubility of oxazepam in supercritical carbon dioxide: Experimental and modeling, Fluid Phase Equilib. 585 (2024) 114165. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fluid.2024.114165.

[92] C. Zhang, Y. Sun, H. Ning, L. Zhang, R. Shahriari, Thermodynamic modeling of anticancer drugs solubilities in supercritical CO2 using the PC-SAFT equation of state, Fluid Phase Equilib. 587 (2025) 114202. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.fluid.2024.114202.

[93] S.A. Sajadian, N.S. Ardestani, N. Esfandiari, M. Askarizadeh, A. Jouyban, Solubility of favipiravir (as an anti-COVID-19) in supercritical carbon dioxide: An experimental analysis and thermodynamic modeling, J. Supercrit. Fluids 183 (2022) 105539. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105539.

[94] S. Garnier, E. Neau, P. Alessi, A. Cortesi, I. Kikic, Modelling solubility of solids in supercritical fluids using fusion properties, Fluid Phase Equilib. 158 (1999) 491–500.

[95] M.J. Kamali, M. Mousavi, Analytic, neural network, and hybrid modeling of supercritical extraction of α-pinene, J. Supercrit. Fluids 47 (2008) 168–173. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2008.08.005.

[96] F. Strieth-Kalthoff, F. Sandfort, M.H.S. Segler, F. Glorius, Machine learning the ropes: principles, applications and directions in synthetic chemistry, Chem. Soc. Rev. 49 (2020) 6154–6168.

[97] R. Mullin, The lab of the future is now, Chem. Eng. News 99 (2021) 11.

[98] Z.J. Baum, X. Yu, P.Y. Ayala, Y. Zhao, S.P. Watkins, Q. Zhou, Artificial Intelligence in Chemistry: Current Trends and Future Directions, J. Chem. Inf. Model. 61 (2021) 3197–3212. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00619.

[99] T. Lacombe, Exploitation d'une information multiéclairages pour une approche générique de l'inspection automatique de la qualité visuelle des produits en industrie. , Thesis Sept.2018 (2018).

[100] F. Rosenblatt, The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain., Psychol. Rev. 65 (1958) 386.

[101] M. Minsky, S. Papert, Perceptron: an introduction to computational geometry, MIT Press. Cambridge, Expand. Ed. 19 (1969) 2.

[102] F. An, B.T. Sayed, R.M.R. Parra, M.H. Hamad, R. Sivaraman, Z. Zanjani Foumani, A.A. Rushchitc, E. El-Maghawry, R.M. Alzhrani, S. Alshehri, K. M. AboRas, Machine learning model for prediction of drug solubility in supercritical solvent: Modeling and experimental validation, J. Mol. Liq. 363 (2022) 119901. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119901.

[103] H. El Badaoui, A. Abdallaoui, S. Chabaa, Etude des effets des algorithmes d'apprentissage et

des fonctions de transfert sur la performance des modèles statistiques neuronaux: Application dans le domaine météorologique, Int. J. Eng. Res. Dev. 9 (2013) 15–26.

[104] S. Haykin, Neural networks and learning machines, 3/E, Pearson Education India, 2009.

[105] M.M. Kasar, D. Bhattacharyya, T.H. Kim, Face recognition using neural network: a review, Int. J. Secur. Its Appl. 10 (2016) 81–100.

[106] N.A. Mahmon, N. Ya'acob, A review on classification of satellite image using Artificial Neural Network (ANN), in: 2014 IEEE 5th Control Syst. Grad. Res. Colloq., IEEE, 2014: pp. 153–157.

[107] Y. Sahin, E. Duman, Detecting credit card fraud by ANN and logistic regression, in: 2011 Int. Symp. Innov. Intell. Syst. Appl., IEEE, 2011: pp. 315–319.

[108] L.A.C. De Filippis, L.M. Serio, F. Facchini, G. Mummolo, ANN modelling to optimize manufacturing process, Adv. Appl. Artif. Neural Networks (2018) 201–226.

[109] C.M. Bishop, Neural networks for pattern recognition, Clarendon Press Google Sch. 2 (1995) 223–228.

[110] K. Hornik, M. Stinchcombe, H. White, Multilayer feedforward networks are universal approximators, Neural Networks 2 (1989) 359–366.

[111] C. Cortes, V. Vapnik, Support-vector networks, Mach. Learn. 20 (1995) 273–297. https://doi.org/10.1007/BF00994018.

[112] V.N. Vapnik, The nature of statistical learning theory, (1995).

[113] M. Zhang, W.A. Mahdi, Development of SVM-based machine learning model for estimating lornoxicam solubility in supercritical solvent, Case Stud. Therm. Eng. 49 (2023) 103268.

[114] I. Euldji, A. Belghait, C. Si-Moussa, O. Benkortbi, A. Amrane, A new hybrid quantitative structure property relationships-support vector regression (QSPR-SVR) approach for predicting the solubility of drug compounds in supercritical carbon dioxide, AIChE J. 69 (2023). https://doi.org/10.1002/aic.18115.

[115] A.J. Smola, B. Schölkopf, A tutorial on support vector regression, Stat. Comput. 14 (2004) 199–222. https://doi.org/10.1023/B:STCO.0000035301.49549.88.

[116] B. Mehdizadeh, K. Movagharnejad, A comparative study between LS-SVM method and semi empirical equations for modeling the solubility of different solutes in supercritical carbon dioxide, Chem. Eng. Res. Des. 89 (2011) 2420–2427. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2011.03.017.

[117] J.A.K. Suykens, J. De Brabanter, L. Lukas, J. Vandewalle, Weighted least squares support vector machines: Robustness and sparce approximation, Neurocomputing 48 (2002) 85–105. https://doi.org/10.1016/S0925-2312(01)00644-0.

[118] J.A.K. Suykens, J. Vandewalle, Least squares support vector machine classifiers, Neural Process. Lett. 9 (1999) 293–300.

[119] Y. Ammi, S. Hanini, L. Khaouane, An artificial intelligence approach for modeling the

rejection of anti-inflammatory drugs by nanofiltration and reverse osmosis membranes using kernel support vector machine and Neural Networks, Comptes Rendus. Chim. 24 (2021) 243–254.

[120] M.Moussaoui, These de doctorat Etude et modélisation de quelques propriétés contrôlant des phénomènes chimiques et environnementales, 2021.

[121] A. Baghban, A. Jalali, A.H. Mohammadi, S. Habibzadeh, Efficient modeling of drug solubility in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 133 (2018) 466–478. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.10.032.

[122] M.H. Fatemi, A. Heidari, M. Ghorbanzade, Prediction of aqueous solubility of drug-like compounds by using an artificial neural network and least-squares support vector machine, Bull. Chem. Soc. Jpn. 83 (2010) 1338–1345. https://doi.org/10.1246/bcsj.20100074.

[123] A.A. El Hadj, M. Laidi, S. Hanini, New Method Based on Neuro-Fuzzy System and Pso Algorithm for Estimating Phase Equilibria Properties, Chem. Ind. Chem. Eng. Q. 28 (2022) 141–150. https://doi.org/10.2298/CICEQ201104024A.

[124] R. Kamali, A.R. Binesh, A comparison of neural networks and adaptive neuro-fuzzy inference systems for the prediction of water diffusion through carbon nanotubes, Microfluid. Nanofluidics 14 (2013) 575–581. https://doi.org/10.1007/s10404-012-1075-7.

[125] J.-S. Jang, ANFIS: adaptive-network-based fuzzy inference system, IEEE Trans. Syst. Man. Cybern. 23 (1993) 665–685.

[126] A. Bemani, A. Baghban, S. Shamshirband, A. Mosavi, P. Csiba, A.R. Varkonyi-Koczy, Applying ANN, ANFIS and LSSVM models for estimation of acid solvent solubility in supercritical CO2, Comput. Mater. Contin. 63 (2020) 1175–1204. https://doi.org/10.32604/CMC.2020.07723.

[127] F.J. Chang, Y.T. Chang, Adaptive neuro-fuzzy inference system for prediction of water level in reservoir, Adv. Water Resour. 29 (2006) 1–10. https://doi.org/10.1016/j.advwatres.2005.04.015.

[128] K. Zarei, F. Taheri, Prediction of solubility of some statin drugs in supercritical carbon dioxide using classification and regression tree analysis and adaptive neuro-fuzzy inference systems, Russ. Chem. Bull. 65 (2016) 1131–1138. https://doi.org/10.1007/s11172-016-1424-x.

[129] V. Bakırcıoğlu, M.A. Şen, M. Kalyoncu, Adaptive neural-network based fuzzy logic (ANFIS) based trajectory controller design for one leg of a quadruped robot, in: Proc. 5th Int. Conf. Mechatronics Control Eng., 2016: pp. 82–85.

[130] A.S. Hati, P. Kumar, An adaptive neural fuzzy interface structure optimisation for prediction of energy consumption and airflow of a ventilation system, Appl. Energy 337 (2023) 120879.

[131] S. Ardabili, B. Beszedes, L. Nadai, K. Szell, A. Mosavi, F. Imre, Comparative analysis of single and hybrid neuro-fuzzy-based models for an industrial heating ventilation and air conditioning control system, in: 2020 RIVF Int. Conf. Comput. Commun. Technol., IEEE,

2020: pp. 1–6.

[132] M. Tektaş, Weather forecasting using ANFIS and ARIMA models, Environ. Res. Eng. Manag. 51 (2010) 5–10.

[133] P.A. Adedeji, S.O. Masebinu, S.A. Akinlabi, N. Madushele, Adaptive neuro-fuzzy inference system (ANFIS) modelling in energy system and water resources, in: Optim. Using Evol. Algorithms Metaheuristics, CRC Press, 2019: pp. 117–133.

[134] P. Battersby, J.R. Dean, W.R. Tomlinson, S.M. Hitchen, P. Myers, Predicting solubility in supercritical fluid extraction using a neural network, Analyst 119 (1994) 925–928. https://doi.org/10.1039/AN9941900925.

[135] T. Khayamian, M. Esteki, Prediction of solubility for polycyclic aromatic hydrocarbons in supercritical carbon dioxide using wavelet neural networks in quantitative structure property relationship, J. Supercrit. Fluids 32 (2004) 73–78. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2004.02.003.

[136] R. Tabaraki, T. Khayamian, A.A. Ensafi, Wavelet neural network modeling in QSPR for prediction of solubility of 25 anthraquinone dyes at different temperatures and pressures in supercritical carbon dioxide, J. Mol. Graph. Model. 25 (2006) 46–54. https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2005.10.012.

[137] R. Tabaraki, T. Khayamian, A.A. Ensafi, Solubility prediction of 21 azo dyes in supercritical carbon dioxide using wavelet neural network, Dye. Pigment. 73 (2007) 230–238.

[138] A. Jouyban, S. Soltani, K.A. Zeynali, Solubility Prediction of Drugs in Supercritical Carbon Dioxide Using Artificial Neural Network, Iran. J. Pharm. Res. 6 (2007) 243–250.

[139] B. Hemmateenejad, M. Shamsipur, R. Miri, M. Elyasi, F. Foroghinia, H. Sharghi, Linear and nonlinear quantitative structure-property relationship models for solubility of some anthraquinone, anthrone and xanthone derivatives in supercritical carbon dioxide, Anal. Chim. Acta 610 (2008) 25–34. https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.01.011.

[140] M. Lashkarbolooki, B. Vaferi, M.R. Rahimpour, Comparison the capability of artificial neural network (ANN) and EOS for prediction of solid solubilities in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 308 (2011) 35–43. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.06.002.

[141] Y. Bakhbakhi, Neural network modeling of ternary solubilities of 2-naphthol in supercritical CO 2: A comparative study, Math. Comput. Model. 55 (2012) 1932–1941. https://doi.org/10.1016/j.mcm.2011.11.051.

[142] B. Vaferi, M. Karimi, M. Azizi, H. Esmaeili, Comparison between the artificial neural network, SAFT and PRSV approach in obtaining the solubility of solid aromatic compounds in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 77 (2013) 44–51. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.02.027.

[143] R. Tabaraki, A. Toulabi, Solubility modeling in three supercritical carbon dioxide, ethane and trifluoromethane fluids by one set of molecular descriptors, Fluid Phase Equilib. 383 (2014) 108–114. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.10.008.

[144] A. Khazaiepoul, M. Soleimani, S. Salahi, Solubility prediction of disperse dyes in supercritical carbon dioxide and ethanol as co-solvent using neural network, Chinese J. Chem. Eng. 24 (2015) 491–498. https://doi.org/10.1016/j.cjche.2015.11.027.

[145] A. Abdallah el hadj, M. Laidi, C. Si-Moussa, S. Hanini, Novel approach for estimating solubility of solid drugs in supercritical carbon dioxide and critical properties using direct and inverse artificial neural network (ANN), Neural Comput. Appl. 28 (2015) 87–99. https://doi.org/10.1007/s00521-015-2038-1.

[146] A. Aminian, Estimating the solubility of different solutes in supercritical CO2 covering a wide range of operating conditions by using neural network models, J. Supercrit. Fluids 125 (2017) 79–87. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.02.007.

[147] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, F. Razmimanesh, N.S. Ardestani, A comprehensive comparison among four different approaches for predicting the solubility of pharmaceutical solid compounds in supercritical carbon dioxide, Korean J. Chem. Eng. 35 (2018) 2097–2116. https://doi.org/10.1007/s11814-018-0125-6.

[148] X. Huang, T. Li, H. Yu, C. Wang, CSA-LSSVM model for the estimation of solubility of n-alkane in supercritical CO2, Energy Sources, Part A Recover. Util. Environ. Eff. 41 (2019) 1938–1948. https://doi.org/10.1080/15567036.2018.1544994.

[149] M. Moussaoui, M. Laidi, S. Hanini, M. Hentabli, Artificial Neural Network and Support Vector Regression Applied in Quantitative Structure-property Relationship Modelling of Solubility of Solid Solutes in Supercritical CO2, Kem. u Ind. 69 (2020) 611–630. https://doi.org/10.15255/kui.2020.004.

[150] A. Abdallah el hadj, M. Laidi, S. Hanini, AI-PCSAFT approach: New high predictive method for estimating PC-SAFT pure component properties and phase equilibria parameters, Fluid Phase Equilib. 555 (2022). https://doi.org/10.1016/j.fluid.2021.113297.

[151] H. Chinh Nguyen, F. Alamray, M. Kamal, T. Diana, A. Mohamed, M. Algarni, C.H. Su, Computational prediction of drug solubility in supercritical carbon dioxide: Thermodynamic and artificial intelligence modeling, J. Mol. Liq. 354 (2022) 118888. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118888.

[152] A.A. Almehizia, A.M. Naglah, H.M. Alkahtani, U. Hani, M. Ghazwani, Numerical optimization of drug solubility inside the supercritical carbon dioxide system using different machine learning models, J. Mol. Liq. 392 (2023) 123466. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.123466.

[153] M. Amani, N. Saadati Ardestani, Investigation of the solubility of anticancer drugs in the supercritical solvent for development of innovative drug delivery systems; artificial intelligence paradigms (MLP-ANN) and thermodynamic correlations, J. Mol. Liq. 394 (2024) 123701. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.123701.

[154] M.A. Khan, P. Rodrigues, S.A. Awad, A. Rajiv, C. Rodriguez-Benites, S. Singh, I.B. Sapaev,

S. Kaur, A.A. Ibrahim, A. Singh, Study of Baclofen Solubility in Supercritical CO2 with and without Cosolvents: Experimental Analysis, Thermodynamic Evaluation, and Machine Learning Methods, J. Chem. Eng. Data (2025). https://doi.org/10.1021/acs.jced.4c00407.

[155] C. Molnar, G. König, J. Herbinger, T. Freiesleben, S. Dandl, C.A. Scholbeck, G. Casalicchio, M. Grosse-Wentrup, B. Bischl, General Pitfalls of Model-Agnostic Interpretation Methods for Machine Learning Models, Lect. Notes Comput. Sci. (Including Subser. Lect. Notes Artif. Intell. Lect. Notes Bioinformatics) 13200 LNAI (2022) 39–68. https://doi.org/10.1007/978-3-031-04083-2_4.

[156] NASRI loubna, CONTRIBUTION À L'ÉTUDE DE LA SOLUBILITÉ DES SOLIDES DANS LES FLUIDES SUPERCRITIQUES : BASE DE DONNÉES ET MODÈLES À BASE DE DENSITÉ, 2014.

[157] J. Chrastil, Solubility of solids and liquids in supercritical gases, J. Phys. Chem. 86 (1982) 3016–3021. https://doi.org/10.1021/j100212a041.

[158] S.K. Kumar, K.P. Johnston, Modelling the solubility of solids in supercritical fluids with density as the independent variable, J. Supercrit. Fluids 1 (1988) 15–22. https://doi.org/10.1016/0896-8446(88)90005-8.

[159] K.D. Bartle, A.A. Clifford, S.A. Jafar, G.F. Shilstone, Solubilities of Solids and Liquids of Low Volatility in Supercritical Carbon Dioxide, J. Phys. Chem. Ref. Data 20 (1991) 713–756. https://doi.org/10.1063/1.555893.

[160] A. Belghait, C. Si-Moussa, M. Laidi, S. Hanini, Corrélation semi-empirique de solubilité des solutés solides dans le dioxyde de carbone supercritique: étude comparative et proposition d'un nouveau modèle basé sur la densité, Comptes Rendus Chim. 21 (2018) 494–513. https://doi.org/10.1016/j.crci.2018.02.006.

[161] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, Solubility measurement of a chemotherapeutic agent (Imatinib mesylate) in supercritical carbon dioxide: Assessment of new empirical model, J. Supercrit. Fluids 146 (2019) 89–99. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.01.006.

[162] M. Sauceau, Mesure et modélisation de la solubilité des composés solides dans des fluides supercritiques : application à la génération de poudres. Génie des procédés. Mines Paristech - Ecole des Mines de Paris, 2001, 2001.

[163] Y. Adachi, B.C.-Y. Lu, Supercritical fluid extraction with carbon dioxide and ethylene, Fluid Phase Equilib. 14 (1983) 147–156. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-3812(83)80120-4.

[164] J.M. del Valle, J.M. Aguilera, An Improved Equation for Predicting the Solubility of Vegetable Oils in Supercritical Co2, Ind. Eng. Chem. Res. 27 (1988) 1551–1553. https://doi.org/10.1021/ie00080a036.

[165] Y. V Tsekhanskaya, Solubility of naphthalene in ethylene and carbon dioxide under pressure, Russ. J. Phys. Chem. 38 (1964) 1173–1176.

[166] Z.-R. Yu, B. Singh, S.S.H. Rizvi, J.A. Zollweg, Solubilities of fatty acids, fatty acid esters, triglycerides, and fats and oils in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 7 (1994) 51–59. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0896-8446(94)90006-X.

[167] J. Méndez-Santiago, A.S. Teja, The solubility of solids in supercritical fluids, Fluid Phase Equilib. 158–160 (1999) 501–510. https://doi.org/10.1016/s0378-3812(99)00154-5.

[168] H. Do Sung, J.J. Shim, Solubility of C. I. Disperse Red 60 and C. I. Disperse Blue 60 in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 44 (1999) 985–989. https://doi.org/10.1021/je990018t.

[169] A. Jouyban, H.K. Chan, N.R. Foster, Mathematical representation of solute solubility in supercritical carbon dioxide using empirical expressions, J. Supercrit. Fluids 24 (2001) 19–35. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(02)00015-3.

[170] D.L. Sparks, R. Hernandez, L.A. Estévez, Evaluation of density-based models for the solubility of solids in supercritical carbon dioxide and formulation of a new model, Chem. Eng. Sci. 63 (2008) 4292–4301. https://doi.org/10.1016/j.ces.2008.05.031.

[171] C. Garlapati, G. Madras, Solubilities of solids in supercritical fluids using dimensionally consistent modified solvate complex models, Fluid Phase Equilib. 283 (2009) 97–101. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.05.013.

[172] C. Garlapati, G. Madras, New empirical expressions to correlate solubilities of solids in supercritical carbon dioxide, Thermochim. Acta 500 (2010) 123–127. https://doi.org/10.1016/j.tca.2009.12.004.

[173] S. Jafari Nejad, H. Abolghasemi, M.A. Moosavian, M.G. Maragheh, Prediction of solute solubility in supercritical carbon dioxide: A novel semi-empirical model, Chem. Eng. Res. Des. 88 (2010) 893–898. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2009.12.006.

[174] K. Keshmiri, A. Vatanara, Y. Yamini, Development and evaluation of a new semi-empirical model for correlation of drug solubility in supercritical CO2, Fluid Phase Equilib. 363 (2014) 18–26. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.11.013.

[175] A.A. Amooey, A simple correlation to predict drug solubility in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 375 (2014) 332–339. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.05.025.

[176] S.B. Hozhabr, S.H. Mazloumi, J. Sargolzaei, Correlation of solute solubility in supercritical carbon dioxide using a new empirical equation, Chem. Eng. Res. Des. 92 (2014) 2734–2739. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.01.026.

[177] M.A. Khansary, F. Amiri, A. Hosseini, A.H. Sani, H. Shahbeig, Representing solute solubility in supercritical carbon dioxide: A novel empirical model, Chem. Eng. Res. Des. 93 (2015) 355–365.

[178] X.Q. Bian, Q. Zhang, Z.M. Du, J. Chen, J.N. Jaubert, A five-parameter empirical model for correlating the solubility of solid compounds in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 411 (2016) 74–80. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.12.017.

[179] W. Wang, X. Gui, Z. Yun, New models for correlating and predicting the solubility of some compounds in supercritical CO2, Fluid Phase Equilib. 430 (2016) 135–142. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2016.09.028.

[180] C. Si-Moussa, A. Belghait, L. Khaouane, S. Hanini, A. Halilali, Novel density-based model for the correlation of solid drugs solubility in supercritical carbon dioxide, Comptes Rendus Chim. 20 (2017) 559–572. https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.09.009.

[181] G. Sodeifian, H. Nateghi, F. Razmimanesh, Measurement and modeling of dapagliflozin propanediol monohydrate (an anti-diabetes medicine) solubility in supercritical CO2: Evaluation of new model, J. CO2 Util. 80 (2024). https://doi.org/10.1016/j.jcou.2024.102687.

[182] P.A. Wells, R.P. Chaplin, N.R. Foster, Solubility of phenylacetic acid and vanillan in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 3 (1990) 8–14. https://doi.org/10.1016/0896-8446(90)90043-L.

[183] P. Maheshwari, Z.L. Nikolov, T.M. White, R. Hartel, Solubility of fatty acids in supercritical carbon dioxide, J. Am. Oil Chem. Soc. 69 (1992) 1069–1076. https://doi.org/10.1007/BF02541039.

[184] E. Reverchon, P. Russo, A. Stassi, Solubilities of Solid Octacosane and Triacontane in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 38 (1993) 458–460. https://doi.org/10.1021/je00011a034.

[185] J.W. Chen, F.N. Tsai, Solubilities of methoxybenzoic acid isomers in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 107 (1995) 189–200. https://doi.org/10.1016/0378-3812(95)02672-2.

[186] S.J. Macnaughton, I. Kikic, N.R. Foster, P. Alessi, A. Cortesi, I. Colombo, Solubility of anti-inflammatory drugs in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 41 (1996) 1083–1086. https://doi.org/10.1021/je960103q.

[187] Y. Yamini, M.R. Fat'Hi, N. Alizadeh, M. Shamsipur, Solubility of dihydroxybenzene isomers in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 152 (1998) 299–305. https://doi.org/10.1016/S0378-3812(98)00385-9.

[188] M. Sauceau, J. Fages, J.-J. Letourneau, D. Richon, A novel apparatus for accurate measurements of solid solubilities in supercritical phases, Ind. Eng. Chem. Res. 39 (2000) 4609–4614.

[189] Y. Yamini, J. Hassan, S. Haghgo, Solubilities of Some Nitrogen-Containing Drugs in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 46 (2001) 451–455. https://doi.org/10.1021/je000286n.

[190] M. Shamsipur, M.R. Fat'hi, Y. Yamini, A.R. Ghiasvand, Solubility determination of nitrophenol derivatives in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 23 (2002) 225–231. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(01)00143-7.

[191] M. Shamsipur, A.R. Karami, Y. Yamini, H. Sharghi, A.R. Salimi, Solubilities of some

thioxanthone derivatives in supercritical CO2, J. Chem. Eng. Data 48 (2003) 1088–1091. https://doi.org/10.1021/je020163y.

[192] Z. Huang, W.D. Lu, S. Kawi, Y.C. Chiew, Solubility of aspirin in supercritical carbon dioxide with and without Acetone, J. Chem. Eng. Data 49 (2004) 1323–1327. https://doi.org/10.1021/je0499465.

[193] A. Vatanara, A.R. Najafabadi, M. Khajeh, Y. Yamini, Solubility of some inhaled glucocorticoids in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 33 (2005) 21–25. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2004.05.002.

[194] P. Coimbra, M.R. Blanco, H.S.R. Costa Silva, M.H. Gil, H.C. de Sousa, Experimental determination and correlation of artemisinin's solubility in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 51 (2006) 1097–1104.

[195] K. Khimeche, P. Alessi, I. Kikic, A. Dahmani, Solubility of diamines in supercritical carbon dioxide. Experimental determination and correlation, J. Supercrit. Fluids 41 (2007) 10–19. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2006.09.004.

[196] J.F. Liu, H.J. Yang, W. Wang, Z. Li, Solubilities of amide compounds in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 2189–2192. https://doi.org/10.1021/je800434j.

[197] Y.M. Chen, Y.P. Chen, Measurements for the solid solubilities of antipyrine, 4-aminoantipyrine and 4-dimethylaminoantipyrine in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 282 (2009) 82–87. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.04.019.

[198] Y. Jing, Y. Hou, W. Wu, W. Liu, B. Zhang, Solubility of 5-Hydroxymethylfurfural in Supercritical Carbon Dioxide with and without Ethanol as Cosolvent at (314.1 to 343.2) K, J. Chem. Eng. Data 56 (2011) 298–302. https://doi.org/10.1021/je100985n.

[199] J. Jin, Y. Wang, H. Wu, J. Li, Z. Zhang, Equilibrium solubilities of ammonium benzoate, benzamide and their mixture in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 334 (2012) 152–156. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.05.031.

[200] S.A. Shojaee, H. Rajaei, A.Z. Hezave, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Experimental investigation and modeling of the solubility of carvedilol in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 81 (2013) 42–47. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.04.013.

[201] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, S.M. Hazaveie, Experimental data and thermodynamic modeling of solubility of Sorafenib tosylate, as an anti-cancer drug, in supercritical carbon dioxide: Evaluation of Wong-Sandler mixing rule, J. Chem. Thermodyn. 142 (2020) 105998. https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.105998.

[202] S. Zabihi, A. Khoshmaram, M. Pishnamazi, F. Borousan, A.Z. Hezave, A. Marjani, R. Pelalak, T.A. Kurniawan, S. Shirazian, Thermodynamic study on solubility of brain tumor drug in supercritical solvent: Temozolomide case study, J. Mol. Liq. 321 (2021) 114926. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114926.

[203] M.A.S. Abourehab, S. Alshehri, R.M. Alzhrani, M. Ahmed Algarni, A.H. Almalki, M. Alqarni,

A.M. Alsubaiyel, M.H. Abduljabbar, K.M. AboRas, Experimental evaluation and thermodynamic analysis of Febuxostat solubility in supercritical solvent, J. Mol. Liq. 364 (2022) 120040. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120040.

[204] M. Majrashi, A. Salah Al-Shati, M. Grishina, S.M. Sarkar, M.T. Nguyen-Le, S. Shirazian, Experimental measurement and thermodynamic modeling of Chlorothiazide solubility in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilibria JournalCase Stud. Therm. Eng. 41 (2023) 102621. https://doi.org/10.1016/j.csite.2022.102621.

[205] G. Sodeifian, H. Bagheri, F. Razmimanesh, M. Bargestan, Supercritical CO2 utilization for solubility measurement of Tramadol hydrochloride drug: Assessment of cubic and non-cubic EoSs, J. Supercrit. Fluids 206 (2024) 106185. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2024.106185.

[206] G. Sodeifian, H. Bagheri, F. Masihpour, N. Rajaei, M. Arbab Nooshabadi, Niclosamide piperazine solubility in supercritical CO2 green solvent: A comprehensive experimental and modeling investigation, J. CO2 Util. 91 (2025) 102995. https://doi.org/10.1016/j.jcou.2024.102995.

Chapitre III

Modélisation semi-empirique de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides dans le CO_2 supercritiques.

III.1. Introduction

La prédiction quantitative de la solubilité des composés pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique constitue un enjeu majeur pour la conception et l'optimisation des procédés basés sur les fluides supercritiques. L'examen critique des modèles d'estimation de la solubilité des solutés solides et des équilibres solide–fluide supercritique, présenté au chapitre précédent, a révélé les limites intrinsèques des corrélations semi-empiriques disponibles, dont les performances dépendent fortement de la nature des solutés ainsi que des conditions thermodynamiques considérées.

Dans ce contexte, la présente étude s'inscrit dans la continuité des travaux de Belghait et al. [1], avec pour objectif le développement d'une corrélation semi-empirique améliorée, spécifiquement dédiée à la prédiction de la solubilité des principes actifs pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique. Cette nouvelle formulation s'appuie sur une base de données particulièrement robuste, constituée de 282 composés pharmaceutiques et de 7469 données expérimentales extraites de la littérature scientifique couvrant la période 1994–2025.

Ce chapitre expose successivement : (i) la structuration et la validation de la base de données utilisée, (ii) la méthodologie de construction de la corrélation proposée, (iii) l'implémentation algorithmique sous MATLAB, et (iv) l'évaluation comparative des performances du modèle vis-à-vis des corrélations existantes, afin de démontrer sa robustesse et sa pertinence pour des applications industrielles et de recherche.

III.2. Méthodologie de l'élaboration du modèle

III.2.1. Conception et structuration de la base de données

L'un des objectifs principaux de cette étude est d'évaluer les performances corrélatives et prédictives de divers modèles d'estimation de la solubilité des solides dans le CO_2 supercritiques. Afin de tester ces modèles, il est essentiel de les valider à l'aide d'une vaste base de données de solubilité, représentant différentes familles de solutés solides à intérêt pharmaceutiques telles que les stéroïdes, les antioxydants, les statines et les antibiotiques et couvrant une gamme étendue de conditions opératoires, notamment en termes de température et de pression. Les critères déterminants pour le choix des données de solubilité incluent leur disponibilité, leur abondance et leur précision. Ainsi, la construction de cette base de données représente la première étape cruciale de notre travail.

Notre base de données de solubilité a été établie, englobant plus de 7469 points expérimentaux pour 282 solutés solides, extraites de publications scientifiques depuis 1994. Ces données ont été obtenues par divers auteurs à l'aide de différentes techniques expérimentales et couvrent une large gamme de conditions de température et de pression.

Cette base de données a été élaborée dans le mais d'être aussi exhaustive que possible, représentant ainsi la majorité des solutés solides étudiés dans la littérature, avec un accent particulier sur ceux d'intérêt pharmaceutique. Elle permet ainsi une évaluation rigoureuse des capacités de corrélation des modèles d'estimation de la solubilité des solides dans le CO_2 supercritique.

Les détails de ces données sur les solutés solides, y compris le poids moléculaire, la température, la pression, les plages de densité, le nombre de points de données, la solubilité des solutés, ainsi que les références pour chaque système, sont présentés dans le Tableau III.1. Les densités du CO_2 supercritique ont été obtenues à partir de la base de données en ligne de l'Institut National des Normes et de la Technologie (NIST) [2].

Tableau III.1. *Détails des données expérimentales de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique.*

N^O	Solute solide	Mw(g/mol)	T(K)	P(bar)	ρ(Kg m^{-3})	$y_2 \times 10^4$	N_i	Reference
1	(S)-Boc-piperazine	285.39	308-328	90-205	355-867	1.78-65.20	21	[3]
2	1.8-Dihydroxy-9-anthrone	226.22	308-348	101-355	238-956	0.31-4.87	54	[4]
3	10-Undecenoicacid	184.28	308-333	100-180	291-845	4.00-174.00	18	[5]
4	1-Chloro-2.4-dinitrobenzene	202.55	308-313	95-145	560-809	17.80-61.90	12	[6]
5	1-Hydroxy-2.4-dimethyl-9-anthrone	238.28	308-348	101-355	238-956	0.05-2.46	54	[4]
6	1-Hydroxy-2-ethyl-9-anthrone	238.28	308-348	101-355	238-956	0.28-9.78	54	[4]
7	1-Hydroxy-2-methyl-9-anthrone	224.25	308-348	101-355	238-956	0.09-7.86	54	[4]
8	1-Hydroxythioxanthone	228.26	308-348	121-354	327-955	0.33-4.24	45	[7]
9	1.5 Naphtalenediamine	158.20	313-333	110-200	357-840	0.02-0.16	27	[8]
10	2.2'-Oxybis(N.N-dibutylacetamide)	356.54	313-333	88-131	397-556	15.20-86.00	15	[9]
11	2.2'-Oxybis(N.N-diethylacetamide)	240.29	313-333	87-133	382-538	22.30-117.10	15	[9]
12	2.2'-Oxybis(N.N-dihexylacetamide)	468.75	313-333	90-164	421-667	10.60-53.60	15	[9]
13	2.4-Dinitrophenol	184.11	308-348	121-483	328-989	3.86-140.00	41	[10]
14	2,4,7-Triamino-6-phenylpteridine	253.26	308-338	120-270	384-914	0.003-0.30	24	[11]
15	2.5-Dinitrophenol	184.11	308-348	121-486	309-989	3.16-94.40	45	[10]
16	2-Hydroxyisobutyric acid	104.10	308-323	100-200	384-868	3.90-57.00	24	[12]
17	2-Methoxybenzoicacid	152.15	308-328	100-245	476-906	89.40-1110	23	[13]
18	2-Naphthol	144.17	308-328	100-300	340-929	1.16-12.30	18	[14]
19	2-Phenyl-4H-1.3-benzoxazin-one	223.22	308-328	40-300	76-929	0.80-4.50	26	[15]
20	2-Propenamide	71.08	308-323	90-400	284-972	1.19-16.31	28	[16]
21	2-Trifluoromethylbenzoic acid	190.11	308-323	93-226	370-883	2.60-85.50	21	[17]
22	3-Acetylpyridine	121.14	313-343	100-260	255-885	0.09-0.82	36	[18]
23	3-Aminobenzoic acid	137.13	308-328	100-210	326-874	0.018-0.07	15	[19]
24	3-Trifluoromethylbenzoic acid	190.11	308-323	94-225	345-883	55.10-469.00	21	[17]
25	4-Aminoantipyrine	203.24	308-328	100-220	338-879	0.10-3.67	21	[20]
26	4-Aminosalicylic acid	153.13	308-328	110-210	415-874	0.04-0.36	15	[21]
27	4.4-Diaminodiphenylmethane	198.26	313-323	110-200	357-840	0.09-1.60	27	[8]
28	4-Dimethylaminoantipyrine	231.29	308-328	100-220	337-879	0.65-25.50	21	[20]
29	4-Hydroxybenzaldehyde	122.12	308-328	110-210	415-874	0.07-1.37	15	[22]
30	4-Trifluoromethylbenzoic acid	190.11	308-323	96-224	364-882	0.31-4.56	21	[17]
31	5-Fluorouracil	130.07	308-328	125-250	72-836	0.04-0.15	18	[15]
32	5-hydroxymethylfurfural	126.11	314-343	97-195	50-823	5.06-23.84	22	[23]
33	Acenaphthene	154.20	308-338	121-354	397-957	14.92-98.98	36	[24]
34	Acetylferrocene	228.06	308-348	77-221	318-878	2.50-79.20	18	[25]
35	Alendronate	249.09	308-338	120-300	384-929	0.01-1.05	28	[26]
36	All-trans retinoic acid	300.43	308-318	102-303	341-929	0.002-0.18	15	[27]
37	Amical-48(diiodomethyl p-tolyl sulfone)	422.02	318-338	100-300	273-890	0.06-1.15	18	[28]

Tableau III.1. *(suite)*

38	Amiodarone hydrochloride	681.77	313.2-343.2	120-300	347-910	0.26-10.12	28	[29]
39	Amlodipine Besylate	567.05	308-338	120-270	388-914	0.041-0.23	24	[30]
40	Ammonium benzoate	139.15	308-328	110-210	417-874	0.08-0.53	15	[31]
41	Amoxicillin	365.40	308-338	160-400	585-972	0.108-72.30	28	[32]
42	Anastrozole	293.37	308-348	122-355	327-955	0.036-3.80	45	[33]
43	Anthracene	178.22	308-328	100-300	400-929	0.138-1.13	15	[14]
44	Antipyrine	188.22	308-328	100-220	337-776	0.192-7.17	21	[20]
45	Aprepitant	534.40	308-338	120-330	384-944	0.045-0.767	32	[34]
46	Aspirin	180.15	308-353	120-300	235-901	0.03-9.27	32	[35,36]
47	Atorvastatin	558.64	308-348	121-354	327-955	0.01-14.46	45	[37]
48	Atropine	289.37	308-348	122-355	327-955	0.60-16.70	45	[38]
49	Azadirachtin	720.71	308-333	100-260	294-922	0.012-0.149	54	[39]
50	Azathioprine	277.26	308-338	120-270	388-914	0.03-0.183	24	[40]
51	Azelaic acid	188.22	313-333	100-300	290-910	0.004-0.101	14	[41]
52	Azobenzene	182.22	308-318	91-253	396-902	29.9-98.40	10	[42]
53	Azodicarbonamide	116.07	308-328	100-300	70-929	0.091-0.26	25	[15]
54	Beclomethasone dipropionate	521.04	338-358	213-385	593-867	0.07-0.37	21	[43]
55	Benzamide	121.13	308-328	110-210	417-874	0.19-1.60	15	[31]
56	Benzene sulfonamide	172.20	308-328	110-210	415-874	0.27-2.89	15	[44]
57	Benzocaine	165.18	308-348	120-350	327-955	2.70-121.20	40	[45]
58	Benzoin	212.24	308-328	111-244	433-898	0.41-4.10	19	[46]
59	Bisacodyl	361.40	308-348	122-355	396-955	0.09-5.83	39	[47]
60	Budesonide	430.53	338-358	213-385	593-867	0.06-0.29	21	[43]
61	Buprenorphine hydrochloride	504.10	308-338	120-270	388-914	0.131-4.75	24	[48]
62	Busulfan	246.30	308-338	120-400	388-972	0.327-8.65	32	[49]
63	Caffeine	194.19	313-353	199-349	592-935	2.83-11.30	24	[50]
64	Captopril	217.29	308-328	100-186	326-852	0.039-0.93	18	[51]
65	Cannabinol	310.43	314-334	130-202	479-836	1.26-4.51	34	[52]
66	Capecitabine	359.35	308-348	152-354	477-955	0.027-1.59	40	[53]
67	Carbamazepine	236.26	308-348	122-355	286-955	0.03-0.94	39	[38]
68	Carvedilo	406.40	308-338	160-400	601-975	0.112-50.10	28	[54]
69	Carvone	150.22	333-353	50-300	155-746	1.64-67.03	9	[35]
70	Cefixime trihydrate	507.50	308-328	183-335	634-875	0.001-0.003	18	[55]
71	Celecoxib	381.37	323-343	150-300	510-870	0.015-0.15	18	[56]
72	Cetirizine	388.88	308-338	160-400	585-972	0.105-49.20	28	[57]
73	Chlormezanone	273.70	308-328	119-239	465-893	0.05-5.45	21	[58]
74	Chloroquine	319.87	308-338	120-400	388-972	0.164-8.92	32	[59]
75	Chlorothalonil	265.91	318-338	100-300	273-890	0.053-2.68	23	[28]
76	Chlorothiazide	295.73	308-338	130-290	499-924	0.042-0.101	20	[60]
77	Chlorpheniramine maleate	390.86	308-338	160-400	695-989	0.15-4.26	24	[61]
78	Cholesterol	386.65	313-333	100-250	384-878	0.023-1.45	24	[62]
79	Cholesteryl acetate	428.69	308-328	90-240	385-893	0.044-10.40	24	[62]
80	Cholesteryl benzoate	490.76	308-328	120-270	588-912	0.053-0.53	20	[62]
81	Cholesteryl butyrate	456.74	308-328	100-240	463-893	0.22-8.93	20	[62]
82	Cinnarizine	368.50	308-328	139-240	617-895	0.03-2.05	21	[63]
83	Clemastine fumarate	459.96	308-338	120-270	388-914	0.016-0.094	24	[64]
84	Climbazole	292.76	313-333	105-399	563-955	6.20-48.80	24	[65]
85	Clobetasol propionate	466.97	308-348	122-355	396-955	0.001-0.035	44	[66]
86	Clofenamic acid	247.68	313-333	120-360	416-939	0.015-0.35	24	[67]
87	Clofibric acid	214.60	308-328	100-220	337-879	0.32-8.56	21	[68]
88	Clotrimazole	344.84	308-348	122-355	327-955	0.002-1.06	45	[69]
89	Clozapine	326.82	318-348	121-354	327-919	0.012-0.42	27	[70]
90	Codeine	299.36	308-348	122-355	327-955	0.40-12.30	45	[38]
91	Codeine phosphate	397.40	308-338	120-270	388-914	0.13-0.65	24	[71]
92	Corosolic acid	472.70	308-333	80-300	192-929	3,28E-08-743	40	[72]
93	Cortisone acetate	402.48	308-373	84-231	150-888	0.001-0.041	30	[73]
94	Coumarine-7	333.38	308-338	90-330	221-944	0.0415-0.1	20	[74]
95	Crizotinib	450.30	308-338	120-270	388-914	0.0015-0.12	24	[75]

Tableau III.1. *(suite)*

96	Cyproheptadine	278.40	308-338	160-400	601-975	0.36-30.90	28	[76]
97	Cyproterone acetate	416.93	308-348	122-355	327-955	0.13-2.61	40	[77]
98	Dapagliflozin propanediol monohydrate	502.98	308-338	120-270	388-914	0.04-0.79	24	[78]
99	Dasatinib monohydrate	506.02	308-338	120-270	384-914	0.0045-0.09	24	[79]
100	Desoxycorticosterone acetate	372.49	308-348	122-355	327-955	0.01-1.39	45	[66]
101	Dexamethasone	392.46	313-323	100-150	384-880	0.01-0.02	15	[80]
102	Diazepam	284.74	308-348	122-355	327-955	1.60-11.10	45	[38]
103	Dichlone	227.04	313-333	70.-325	161-906	0.07-2.51	23	[81]
104	Diclofenac acid	331.34	308-338	120-400	387-972	0.23-19.80	32	[82]
105	Diflunisal	250.19	308-328	93-246	267-897	0.005-0.08	21	[83]
106	Diheptyl-2.2'-oxidiacetate	330.46	313-333	87-141	407-568	21.99-81.66	15	[84]
107	Dinonyl-2.2'-oxidiacetate	386.57	313-333	91-142	481-616	14.86-67.10	15	[84]
108	Dipentadecyl-2.2'-oxidiacetate	554.89	313-333	110-193	130-770	5.39-14.03	15	[84]
109	Dipentyl-2.2'-oxidiacetate	274.35	313-333	85-125	344-493	22.31-125.05	15	[84]
110	Ditridecyl-2.2'-oxydiacetate	498.78	313-333	99-156	563-704	5.57-18.22	15	[84]
111	Diundecyl-2.2'-oxidiacetate	442.67	313-333	92-145	507-606	7.44-24.34	15	[84]
112	Diuron	233.09	308-328	100-200	336-864	0.009-0.16	18	[85]
113	Docetaxel	807.87	308-338	152-354	477-955	0.37-7.02	40	[53]
114	Dutasteride	528.50	308-348	122-355	327-955	0.001-1.60	45	[86]
115	Empaglifozin	450.90	308-338	120-270	388-914	0.051-0.26	24	[87]
116	Epicatechin	290.26	313-343	120-260	342-896	0.007-0.18	60	[88]
117	Ergosterol	396.65	318-333	120-240	421-848	0.03-0.30	15	[89]
118	Esomeprazole	345.41	308-338	120-270	388-914	0.11-9.10	24	[90]
119	Ethanamide	59.07	308-323	90-400	284-972	2.38-31.62	30	[16]
120	Ethylene glycol	62.06	313-353	70-190	140-831	83-429	35	[91]
121	Exemestane	296.40	308-348	122-355	327-955	0.13-18.76	45	[33]
122	Favipiravir	157.10	308-338	120-300	384-929	0.03-9.05	28	[92]
123	Febuxostat	316.37	308-338	120-270	384-914	0.05-7.42	24	[93]
124	Fenofibrate	360.83	308-328	100-220	337-879	0.09-66.60	21	[68]
125	Ferrocene	186.03	308-348	80-244	174-897	4.1-31.20	22	[25]
126	Ferulic acid	194.18	301-333	120-280	586-901	0.02-0.12	18	[94]
127	Fexofenadine hydrochloride	538.10	308-338	120-270	388-914	0.073-0.85	24	[95]
128	Finasteride	372.50	308-348	122-355	327-955	0.34-3.33	45	[86]
129	Fludrocortisone	380.45	308-338	120-300	384-930	0.0021-0.065	28	[96]
130	Fluoranthene	202.25	308-338	122-355	397-954	0.52-15.73	36	[24]
131	Fluoxetine hydrochloride	345.79	308-338	160-400	585-972	0.27-8.12	28	[97]
132	Flurbiprofen	244.26	303-323	89-245	534-921	0.18-1.97	27	[98]
133	Flutamide	276.10	308-348	122-355	327-955	0.05-5.09	45	[86]
134	Fluvastatin	411.47	308-348	122-355	327-955	0.05-6.01	45	[37]
135	Gabapentin	171.24	308-338	160-400	587-972	0.897-73.60	28	[99]
136	Galantamine	287.35	308-338	120-270	384-914	0.006-0.266	24	[100]
137	Gemfibrozil	250.34	308-328	100-220	337-879	0.29-41.90	21	[68]
138	Geraniol	154.25	308-333	100-180	291-845	27.00-252.00	18	[5]
139	Glibenclamide	494.00	308-338	120-300	384-929	0.008-0.803	28	[101]
140	Gliclazide	323.41	308-328	100-185	326-853	0.0013-0.05	18	[51]
141	Haloperidol	375.90	313-333	120-220	437-857	0.0034-0.1418	15	[102]
142	Hinokitiol	164.20	313-333	101-358	523-946	5.91-24.90	30	[103]
143	Hydrocortisone	362.46	308-373	101-231	191-888	2.5E-05-0.009	26	[73]
144	Hydroxychloroquine sulfate	434.00	308-338	120-270	388-914	0.003-0.055	24	[104]
145	Hyoscine	303.36	308-348	170-410	544-976	0.79-2.83	45	[105]
146	Ibrutinib	440.50	308-338	120-270	388-914	0.012-0.13	24	[106]
147	Ibuprofen	206.28	308-318	80-220	318-880	0.30-68	29	[15,107]
148	Ipriflavone	280.20	308-328	100-200	336-864	0.054-2.20	18	[108]
149	Imatinib mesylate	589.71	308-338	120-270	388-914	0.01-0.44	24	[109]
150	Imipramine HCl	316.87	313-323	300-500	871-991	0.05-0.10	10	[110]
151	Iodopropynyl butylcarbamate	281.09	308-333	87-341	417-930	12.00-47.00	27	[111]
152	Isoniazid	137.13	308-313	130-185	744-853	0.005-0.06	18	[112]
153	Juglone	174.15	308-328	92.-244	267-896	0.20-15.90	18	[113]

Tableau III.1. *(suite)*

154	Ketoconazole	531.43	308-348	122-355	327-955	0.005-1.75	45	[69][114]
155	Ketoprofen	254.28	308-338	160-400	403-972	0.08-7.12	38	[35] [115]
156	Ketotifen fumarate	425.50	308-338	120-300	388-929	0.21-10.77	28	[116]
157	Lacosamide	250.29	308-338	120-300	384-929	0.01-2.29	28	[117]
158	Lamotrigine	256.09	318-348	121-354	327-919	0.003-0.059	36	[70]
159	Lansoprazole	369.36	308-338	120-270	388-914	0.12-7.36	24	[118]
160	Lenalidomide	259.26	308-338	120-300	384-929	0.02-1.08	28	[119]
161	Letrozole	285.31	308-348	122-355	327-955	0.01-0.83	45	[33][120]
162	Levonorgestrel	384.50	308-338	122-355	396-955	0.004-0.03	36	[121]
163	Levulinic acid	116.11	313-342	84-188	268-930	4.91-90.00	34	[122]
164	Loratadine	382.88	308-338	120-270	388-914	0.045-13.02	24	[123]
165	Losartan potassium	461.00	308-338	120-270	388-914	0.02-0.19	24	[124]
166	Lovastatin	404.55	308-348	121-354	327-955	0.11-1.14	45	[37]
167	Mandelic acid	152.15	308-328	101-230	357-893	0.27-29.04	21	[46]
168	m-Dinitrobenzene	168.11	308-328	95-145	299-803	1.90-55.40	18	[6]
169	Medroxyprogesterone acetate	386.24	308-348	122-355	327-955	0.16-4.13	40	[77]
170	Mefenamic acid	241.29	308-338	160-400	601-975	0.83-59.40	28	[125]
171	Megestrol acetate	312.50	308-338	122-355	396-955	0.03-0.87	36	[121]
172	Meloxicam sodium salt	373.38	303-323	149-255	704-922	0.04-0.13	15	[126]
173	Menadione	172.18	313-333	97-306	274-914	7.50-10.06	18	[81]
174	Montelukast	586.18	308-338	120-300	384-930	0.004-0.612	28	[127]
175	Metaxalone	221.30	308-328	119-240	461-893	0.006-1.48	21	[58]
176	Metformin	129.16	308-338	140-290	507-924	0.004-0.012	24	[128]
177	Methimazole	114.17	308-348	122-355	327-955	0.05-1.90	40	[129]
178	Methocarbamol	241.20	308-328	119-220	465-879	0.28-4.87	21	[58]
179	Methyl gallate	184.15	313-333	100-500	295-992	0.0002-0.042	27	[130]
180	Methyl salicylate	152.14	343-423	90-310	129-572	5.10-753.30	44	[131]
181	Methylparaben	152.14	308-348	122-355	327-955	1.08-12.13	40	[47]
182	Metoclopramide hydrochloride	336.26	308-338	120-270	388-914	0.015-0.556	24	[132]
183	Metoprolol	267.36	308-338	120-300	384-929	0.002-0.811	28	[133]
184	Metronidazole benzoate	275.76	308-348	122-355	327-955	0.70-45.50	40	[45]
185	Minoxidil	209.25	308-338	120-270	388-914	0.002-0.03	24	[134]
186	m-Nitrophenol	139.11	308-348	121-486	328-1003	1.32-44.50	49	[10]
187	Nabumetone	228.30	308-328	100-220	336-879	0.39-26.80	21	[135]
188	Naproxene	230.25	313-333	89-193	385-831	0.02-0.32	18	[136]
189	Nicotinamide	122.12	313-373	54-305	90-905	0.10-31.40	24	[137]
190	Nicotinic acid	123.11	313-373	45-301	78-908	0.003-0.104	22	[137]
191	Nifedipine	346.33	333-373	126-296	259-827	0.01-0.71	29	[138]
192	Niflumic acid	282.22	313-353	190-310	568-915	0.07-0.21	21	[56]
193	Nilotinib hydrochloride monohydrate	584.00	308-338	120-270	388-914	0.003-0.06	24	[139]
194	Nimodipine	418.44	313-333	100-250	291-880	0.006-0.42	21	[140]
195	Nitrendipine	360.36	308-373	80-300	204-866	0.01-1.06	57	[138][141]
196	Norfloxacin	319.33	313-323	99-303	90-910	0.01-0.24	15	[142]
197	Ofloxacin	361.37	318-323	101-300	407-890	0.004-0.013	10	[142]
198	O-Nitrobenzoic acid	167.12	308-328	100-210	326-874	0.015-0.36	15	[143]
199	O-Tolidine	212.29	308-328	110-210	417-874	0.05-0.48	15	[144]
200	Oxcarbazepine	252.27	308-338	120-270	388-914	0.001-0.27	24	[145]
201	Oxycodone hydrochloride	351.80	308-338	120-270	388-914	0.005-0.07	24	[146]
202	Oxymatrine	264.37	308-328	110-210	423-874	0.007-0.025	18	[147]
203	Oxymetholone	332.47	308-328	121-305	441-858	1.6E-04-0.001	20	[55]
204	Paclitaxel	853.91	308-328	32-220	62-880	0.012-0.062	21	[15]
205	Palbociclib	447.53	308-338	120-270	388-914	0.008-0.203	24	[148]
206	Pantoprazole sodium sesquihydrate	432.40	308-338	120-270	388-914	0.03-0.46	24	[149]
207	Paracetamol	151.16	311-358	95-265	196-898	0.003-0.163	40	[150]
208	Pazopanib hydrochloride	474.00	308-338	120-270	388-914	0.02-0.142	24	[151]
209	p-Dimethylaminoazobenzene	225.20	308-318	91-253	396-902	3.22-12.50	10	[42]
210	Penicillin G	334.39	313-333	100-350	290-933	0.04-0.63	18	[152]
211	Penicillin V	350.38	314-334	79-280	34-890	0.55-5.76	24	[153]

Tableau III.1. *(suite)*

212	Pentoxifylline	278.30	308-328	120-240	502-894	0.30-13.70	21	[63]
213	Phenazopyridine	213.23	308-348	122-355	327-955	0.44-2.02	45	[129]
214	Phenol	94.11	333-363	100-350	203-864	11.40-906.40	33	[154]
215	Phenylbutazone	317.44	308-328	100-220	336-879	0.20-26.50	21	[135]
216	Phenylephrine hydrochloride	203.66	308-338	160-400	585-972	1.01-28.90	28	[155]
217	Phenytoin	252.27	313-345	95-250	222-880	0.0068-0.157	32	[156]
218	Pholcodine	398.55	308-338	120-270	384-914	2.06-5.93	24	[157]
219	p-Hydroxyazobenzene	198.22	308-318	91-253	396-902	18.3-63.60	10	[42]
220	Picric acid	229.11	308-348	121-486	328-1003	0.22-26.50	50	[10]
221	Pindolol	248.32	298-318	80-275	242-956	0.27-2.24	30	[158]
222	Piracetam	142.20	308-328	120-240	463-893	0.08-0.37	21	[63]
223	Piroxicam	331.34	308-338	160-400	585-972	0.12-5.12	28	[159]
224	p-Methylbenzene sulfonic acid	172.20	308-328	80-210	203-873	0.20-0.74	15	[160]
225	p-Nitroaniline	183.13	308-328	110-210	414-873	0.06-0.43	15	[161]
226	p-Nitrophenol	139.11	308-348	121-486	328-1003	0.98-19.70	49	[10]
227	Prazosin hydrochloride	419.90	308-338	120-270	388-914	0.02-0.07	24	[162]
228	Prednisolone	360.44	308-373	84-231	227-888	1.2E-05-0.007	28	[73]
229	Prednisone	358.43	308-373	84-231	227-888	1.2E-05-0.008	28	[73]
230	Probenecid	285.36	313-353	150-310	314-915	0.0106-0.145	21	[163]
231	Progesterone	314.46	313-338	120-260	387-884	0.14-14.5	18	[164]
232	Propranolol	259.34	308-348	122-355	327-955	0.358-23.96	45	[129]
233	Propyl 4-Hydroxybenzoate	180.20	308-328	94-220	361-885	0.19-6.12	21	[46]
234	Propyl p-Hydroxybenzoate	180.20	308-328	80-230	203-889	0.038-6.175	18	[165]
235	Protocatechualdehyde	138.12	313-333	100-500	295-992	0.001-0.46	24	[130]
236	Protocatechuic acid	154.12	313-333	100-500	295-992	2.3E-04-0.03	24	[130]
237	p-Toluenesulfonamide	171.22	308-328	80-210	204-874	0.054-0.51	15	[166]
238	Pyrocatechol	110.11	333-363	100-350	203-864	1.22-45.83	22	[154]
239	Quetiapine hemifumarate	441.54	308-338	120-270	388-914	0.003-0.09	24	[167]
240	rac-Boc-piperazine	285.39	308-328	102-204	361-864	0.42-5.84	19	[3]
241	Racemic paroxetine	329.37	308-328	88-242	325-895	0.73-11.84	24	[168]
242	Raloxifene	473.59	313-343	100-240	247-873	0.08-0.81	28	[156]
243	Regorafenib monohydrate	500.83	308-338	120-270	388-914	0.003-0.06	24	[169]
244	Repaglinide	452.59	308-338	120-270	388-914	0.03-0.95	24	[170]
245	Resorcinol	110.11	308-338	120-400	296-975	1.10-9.73	32	[171]
246	Riluzole	234.20	308-338	120-270	386-914	0.495-1.495	24	[172]
247	Rivaroxaban	435.90	308-338	120-270	388-914	0.0104-0.2062	24	[173]
248	Rosuvastatin	481.54	308-348	121-354	327-955	0.03-2.44	45	[37]
249	Salicylamide	137.13	308-328	100-220	349-879	0.08-2.10	21	[135]
250	Salicylic acid	138.12	308-318	92-157	463-824	0.97-3.98	20	[174]
251	Sertraline hydrochloride	342.69	308-338	120-300	347-909	0.01-0.93	28	[175]
252	Sildenafil citrate	666.70	308-338	120-300	384-929	0.0024-0.0648	28	[176]
253	Simvastatine	418.56	308-348	121-354	327-955	0.02-5.35	45	[37]
254	Sodium Valproate	166.19	308-338	120-270	388-914	0.005-0.37	24	[177]
255	Sorafenib tosylate	637.03	308-338	120-270	388-914	0.007-0.13	24	[178]
256	Spironolactone	416.57	308-338	160-400	587-972	0.63-50.10	28	[179]
257	Sulfabenzamide	276.30	308-338	120-270	388-914	0.15-2.24	24	[180]
258	Sulindac	356.41	308-338	160-400	585-972	0.37-86.90	28	[181]
259	Sunitinib malate	532.56	308-338	120-270	388-914	0.05-0.90	24	[182]
260	T2MBP[tris(2-methylbutyl) phosphate]	308.39	313-333	100-200	289-839	255-895	18	[183]
261	TCMTB[2(thiocyanomethylthio)benzothiazole]	238.36	323-338	100-300	273-871	0.02-13.90	12	[28]
262	Tamsulosin	408.51	308-338	120-270	384-914	0.002-0.1	24	[184]
263	Tebuconazole	307.82	323-338	100-300	273-871	0.04-18.57	12	[28]
264	Temozolomide	270.21	308-338	120-400	388-972	4.30-52.80	32	[185]
265	Teriflunomide	194.15	308-338	120-270	384-914	0.88-5.42	24	[186]
266	Testosterone	288.42	308-373	84-231	150-888	0.004-0.90	30	[73]
267	Tetramethylpyrazine	136.20	318-338	100-300	268-891	100-1310	15	[187]
268	Theobromine	180.17	313-353	193-344	579-933	0.009-0.047	23	[50]
269	Theophylline	180.17	313-353	199-349	591-934	0.10-0.33	24	[50]

Tableau III.1. *(suite)*

270	Thymidine	242.22	308-328	100-300	338-929	0.01-0.08	25	[15]
271	Thymol	150.21	308-323	78-250	355-849	8.37-147	17	[188]
272	Tolmetin	257.29	308-338	120-400	388-972	0.19-25.9	32	[189]
273	Tolfenamic acid	461.71	313-333	120-360	416-939	0.01-0.18	24	[67]
274	Tramadol hydrochloride	263.38	308-338	100-270	266-914	0.309-1.384	28	[190]
275	Triamcinolone acetonide	434.50	308-338	120-270	388-914	0.07-2.13	24	[191]
276	Triclocarban	315.58	313-333	109-389	513-951	0.90-8.70	24	[65]
277	Triphenylene	228.28	308-338	121-354	474-954	0.02-1.24	36	[24]
278	Triphenylmethyl chloride	278.77	308-338	150-400	555-972	2.93-27	18	[192]
279	Triphenyltin chloride	385.45	308-328	150-300	653-929	2.71-10.96	12	[192]
280	Uracil	112.08	308-338	150-400	555-972	7,7E-05-0.001	23	[193]
281	Xanthohumol	354.39	328-358	350-950	771-1062	0.012-0.17	15	[194]
282	Zopiclone	388.80	313-333	100-250	291-880	0.015-0.22	21	[140]

III.2.2. Structure de la base de données

Afin d'assurer la fiabilité et la cohérence des informations exploitées, les données expérimentales relatives aux 282 composés sélectionnés ont été extraites des tableaux publiés dans la littérature scientifique et organisées dans des fichiers Excel structurés. Une procédure rigoureuse de validation et de contrôle qualité a ensuite été appliquée, incluant plusieurs étapes de relecture et de comparaison avec les sources originales, afin de minimiser les risques d'erreur. La base de données ainsi constituée regroupe les principaux paramètres thermodynamiques nécessaires à l'étude, à savoir la température T (K), la pression P (bar), la densité du dioxyde de carbone ρ (kg/m³) et la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique y_2 (exprimée en fraction molaire). La figure III.1 présente un exemple de la structure de cette base de données pour le cas du tramadol chlorhydrate (tramadol hydrochloride), construit à partir des valeurs publiées par Sodeifian et al. [190].

Compose	T (K)	P (Bar)	ρ (kg/m³)	y2	y2 10^5
Tramadol hyd	308	100	714	0,0000486	0,486
Tramadol hyd	308	120	769	0,0000538	0,538
Tramadol hyd	308	150	817	0,0000554	0,554
Tramadol hyd	308	180	849	0,0000588	0,588
Tramadol hyd	308	210	875	0,0000648	0,648
Tramadol hyd	308	240	896	0,0000654	0,654
Tramadol hyd	308	270	914	0,0000727	0,727
Tramadol hyd	318	100	502	0,0000414	0,414
Tramadol hyd	318	120	661	0,0000471	0,471
Tramadol hyd	318	150	744	0,0000538	0,538
Tramadol hyd	318	180	791	0,0000611	0,611
Tramadol hyd	318	210	824	0,0000719	0,719
Tramadol hyd	318	240	851	0,0000789	0,789
Tramadol hyd	318	270	872	0,000084	0,84
Tramadol hyd	328	100	326	0,0000375	0,375
Tramadol hyd	328	120	509	0,0000406	0,406
Tramadol hyd	328	150	656	0,0000499	0,499
Tramadol hyd	328	180	725	0,0000671	0,671
Tramadol hyd	328	210	769	0,0000822	0,822
Tramadol hyd	328	240	802	0,0000966	0,966
Tramadol hyd	328	270	829	0,0000992	0,992
Tramadol hyd	338	100	266	0,0000246	0,246
Tramadol hyd	338	120	388	0,0000309	0,309
Tramadol hyd	338	150	557	0,000034	0,34
Tramadol hyd	338	180	652	0,0000704	0,704
Tramadol hyd	338	210	710	0,0000991	0,991
Tramadol hyd	338	240	751	0,0001101	1,101
Tramadol hyd	338	270	783	0,0001384	1,384

Figure III.1. *Détails des données expérimentales de tramadol hydrochloride (fichier Excel).*

III.2.3. Logiciel de modélisation

Dans cette étude, MATLAB R2021a a été utilisé comme principal outil pour la modélisation de la solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique. Ce logiciel, grâce à ses puissantes capacités en calcul numérique et en traitement de données [195], a permis de développer des modèles mathématiques prédictifs puissants. Ses boîtes à outils spécialisées ont facilité l'optimisation des équations et le traitement des données expérimentales complexes. De plus, MATLAB intègre plusieurs algorithmes avancés améliorant ainsi la précision des prédictions et la robustesse des corrélations. Son approche matricielle, combinée à une exécution interactive des algorithmes, permet une calibration et la validation des modèles et une comparaison rigoureuse des différentes approches pour identifier les plus performantes. En résumé, MATLAB a constitué un outil essentiel pour une modélisation fiable et précise de la solubilité, contribuant à une meilleure compréhension des phénomènes influençant ce processus dans le CO_2 supercritique.

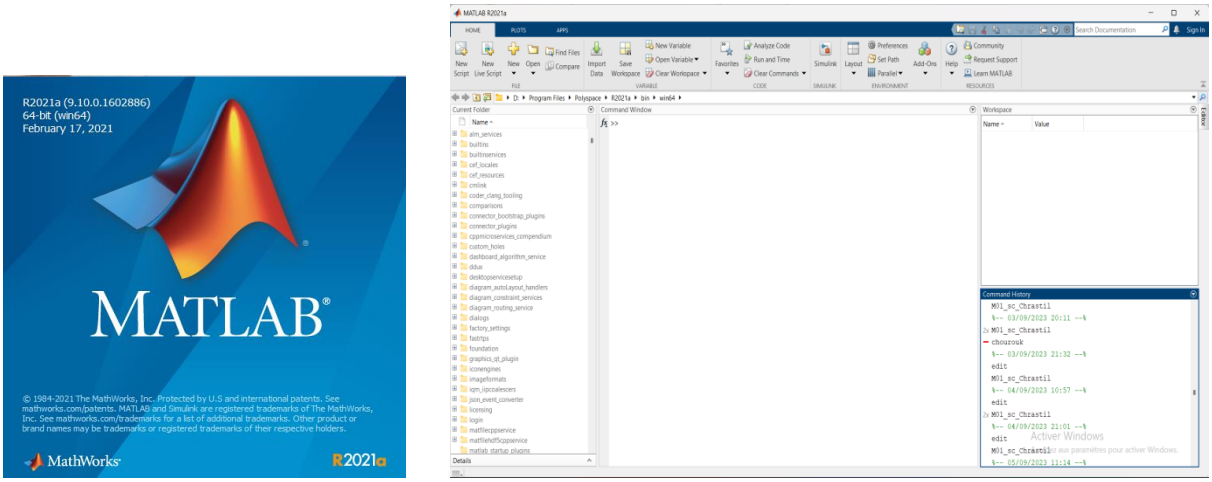


Figure III.2. *Interface de logiciel MATLAB 2021a.*

III.2.4. Les approches semi-empiriques pour l'estimation de la solubilité

Comme mentionné dans le chapitre précédent, il existe plusieurs modèles semi-empiriques pour estimer la solubilité des solides dans le CO_2 supercritique. Le tableau III.2 liste les équations des vingt modèles basés sur la densité, avec différents ensembles de constantes allant de trois à huit, utilisés dans ce travail :

Tableau III.2. *Les expressions des modèles basés sur la densité utilisés dans ce travail.*

Modèle	**Expression**	
Chrastil [196]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1 ln\rho + \frac{a_2}{T}$	(III.1)
Adachi et Lu [197]	$ln\, y_2 = a_0 + (a_1 + a_2\rho + a_3\rho^2) ln\rho + \frac{a_4}{T}$	(III.2)
Del valle et Aguilira [198]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1 ln\rho + \frac{a_2}{T} + \frac{a_3}{T^2}$	(III.3)
Kumar et Johnston [199]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1\rho + \frac{a_2}{T}$	(III.4)
Bartle et al. [200]	$ln(\frac{y_2 P}{P^{ref}}) = a_0 + a_1(\rho - \rho^{ref}) + \frac{a_2}{T}$	(III.5)
Gordillo et al. [152]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1 P + a_2 P^2 + a_3 PT + a_4 T + a_5 T^2$	(III.6)
Mendez-Santiago et Teja [201]	$T\, ln(y_2 P) = a_0 + a_1\rho + a_2 T$	(III.7)
Sung et Shim [202]	$ln\, y_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + \left(a_2 + \frac{a_3}{T}\right) ln\rho$	(III.8)
Jouyban et al. [203]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1 P + a_2 P^2 + a_3 PT + a_4 \frac{T}{P} + a_5 ln\rho$	(III.9)
Garlapati et Madras 2 [204]	$ln\, y_2 = a_0 + (a_1 + a_2\rho) ln\rho + \frac{a_3}{T} + a_4\, ln(\rho T)$	(III.10)
Jafari Nedjad et al. [205]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1 P^2 + a_2 T^2 + a_3 ln\rho$	(III.11)
Keshmiri at al. [206]	$ln\, y_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + a_2 P^2 + \left(a_3 + \frac{a_4}{T}\right) ln\rho$	(III.12)
Hozhabr et at al. [207]	$ln\, y_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + \frac{a_2\rho}{T} - a_3\, ln\, P$	(III.13)
Khansary et al. [208]	$ln\ y_2 = \frac{a_0}{T} + a_1 P + a_2 \frac{P^2}{T} + (a_3 + a_4 P) ln\rho$	(III.14)
Bian et al. [209]	$ln\ y_2 = a_0 + \frac{a_1}{T} + \frac{a_2\rho}{T} + (a_3 + a_4\rho) ln\rho$	(III.15)
Wang et al. [210]	$ln\, y_2 = \left(a_0 + \frac{a_1}{\rho}\right) ln\rho + a_2 \frac{\rho}{T} + a_3$	(III.16)
Si-Moussa et al. [211]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1\rho + a_2\rho^2 + a_3\rho T + a_4 \frac{T}{P} + a_5 ln\rho$	(III.17)
Belghait et al. [212]	$ln\ y_2 = a_0 + a_1\rho + a_2\rho^2 + a_3\rho T + a_4 T + a_5 T^2 + a_6 ln\rho + \frac{a_7}{T}$	(III.18)
Sodeifian et al. 1 [109]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1 \frac{P^2}{T} + a_2\, ln(\rho T) + a_3(\rho ln\rho) + a_4 P\, lnT + a_5 \frac{ln\rho}{T}$	(III.19)
Sodeifian et al. 2 [78]	$ln\, y_2 = a_0 + a_1 \frac{P^{-0.5}}{T} + a_2 \frac{ln\rho}{T^2} + a_3 \frac{ln(\rho^{-3})}{T}$	(III.20)

III.2.5. Le nouveau modèle proposé

Afin d'améliorer la qualité de la corrélation des données de solubilité des solutés solides dans le CO_2 supercritique, notre première phase a consisté d'évaluer la performance de 20 modèles en utilisant notre base de données. Suite à cette analyse comparative, un nouveau modèle semi-empirique, basé sur la densité du solvant, a été proposé dans le but d'optimiser la qualité de la corrélation. Ce nouveau modèle dérivé d'une modification de l'équation de Si-Moussa et al. [211] en ajoutant quatre nouveaux termes à l'équation, basé sur les relations suivantes mentionnées dans des données expérimentales publiées et des modèles semi-empiriques précédents [109,203,204] :

a) Une relation linéaire entre ln (y_2) et ln (ρT) dans une certaine plage de densité et de température
b) Une relation linéaire entre ln (y_2) et ln (ρ) dans une certaine plage de pression et de température
c) Une relation non linéaire entre ln (y_2) et la température (T) en conditions isobariques
d) Une relation non linéaire entre ln (y_2) et (ρ) dans des conditions isothermes

Il convient également de noter que les modèles reliant la solubilité du soluté solide à la température et la densité du CO_2 supercritique présentent souvent une corrélation robuste. Cela est notamment démontrent par les travaux de Si-Moussa et al. [211], ainsi que ceux de Belghait et al. [212]. De même, l'impact inverse de la température sur ln (y_2) a aussi été considéré dans plusieurs recherches antérieures, qui ont révélé une corrélation satisfaisante [208,213]. Ces quatre termes ($a_4\rho^2T, a_5T^2\rho, a_8\, ln(\rho T)\; et\; \frac{a_9}{T} ln\rho$) ont été ajoutés à l'équation de Si-Moussa et al, ce qui conduit à la corrélation suivante :

$$ln\ y_2 = a_0 + a_1\rho + a_2\rho^2 + a_3\rho T + a_4\rho^2 T + a_5 T^2\rho + a_6\frac{T}{\rho} + a_7 ln\rho + a_8 ln(\rho T) + \frac{a_9}{T} ln\rho \quad \text{(III.21)}$$

Où a_0 – a_9 sont les paramètres ajustables du modèle obtenues par la méthode des moindres carrés à partir des données expérimentales de solubilité.

En outre, l'incorporation des termes bi variés du second ordre ($a_4\rho^2T, a_5T^2\rho$) optimise notablement les capacités prédictives de notre modèle en :

1. Assurant sa stabilité face à la variabilité des systèmes étudiés.
2. Renforçant sa robustesse vis-à-vis des variations d'ordre de grandeur des principaux paramètres d'équilibre de phase (P et T), conférant ainsi une supériorité en termes de corrélation par rapport aux modèles existants.
3. Permettant une meilleure compréhension et représentation du comportement des systèmes complexes solide-CO_2 supercritique, indépendamment de la nature du solide et de sa complexité structurale, malgré un nombre légèrement supérieur de paramètres ajustables.
4. Accroissant sa capacité de généralisation pour la prédiction de la solubilité, quel que soit le nombre de systèmes corrélés.
5. Corrigeant une faiblesse majeure des modèles semi-empiriques, à savoir leur incapacité à corréler la majorité des systèmes avec la même performance, en renforçant la relation entre la solubilité (y_2), la température et la densité.

III.2.6. Optimisation et ajustement des paramètres du modèle proposé

L'ajustement des paramètres des modèles de corrélation des données expérimentales constitue un problème d'ajustement paramétrique non linéaire, dont la formulation dépend du choix de la fonction objective et de la méthode d'optimisation. Dans ce travail, l'estimation des paramètres des 20 modèles issus de la littérature, ainsi que du modèle proposé (Eq. III.21), a été réalisée en minimisant la fonction objective définie par l'Erreur Relative Absolue Moyenne (ERAM), appliquée à l'ensemble des composés étudiés.

$$ERAM(\%) = \frac{100}{N}\sum_{i=1}^{N}\left|\frac{y_2^{exp}-y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right| \quad \text{(III.22)}$$

Le schéma présenté (figure III.3) décrit la procédure d'ajustement des paramètres des modèles de corrélation mise en œuvre dans MATLAB. Dès le début, un seuil d'erreur prédéfini, noté ERR, est fixé afin de constituer le critère de convergence de l'optimisation. Les données expérimentales (température T, pression P, densité du CO_2 ρ et solubilité y_2) sont ensuite importées et une boucle itérative est initiée.

À chaque itération, une estimation initiale des paramètres (a_0, a_1,…) est réalisée à l'aide de la fonction ga de MATLAB, qui exploite les algorithmes génétiques pour explorer l'espace de solutions et réduire le risque de convergence vers un minimum local. Les solutions retenues servent ensuite de points de départ à un ajustement plus précis via la fonction lsqcurvefit, qui met en œuvre la méthode des moindres carrés non linéaires avec l'algorithme de Levenberg-Marquardt.

L'évaluation de la qualité de l'ajustement est effectuée en calculant l'Erreur Relative Absolue Moyenne (ERAM). Si l'ERAM obtenue est inférieure ou égale au seuil fixé (ERAM $\leq$ ERR), le processus s'arrête et les résultats sont sauvegardés. Dans le cas contraire, l'itération se poursuit jusqu'à atteindre un maximum de 20 exécutions.

Enfin, lorsque les conditions de convergence sont remplies, les résultats sont exploités et représentés sous forme de régression linéaire entre valeurs expérimentales et calculées. Ce mécanisme combinant un critère d'arrêt basé sur un seuil d'erreur prédéfini et une double optimisation (globale puis locale) garantit la robustesse et la précision des paramètres estimés.

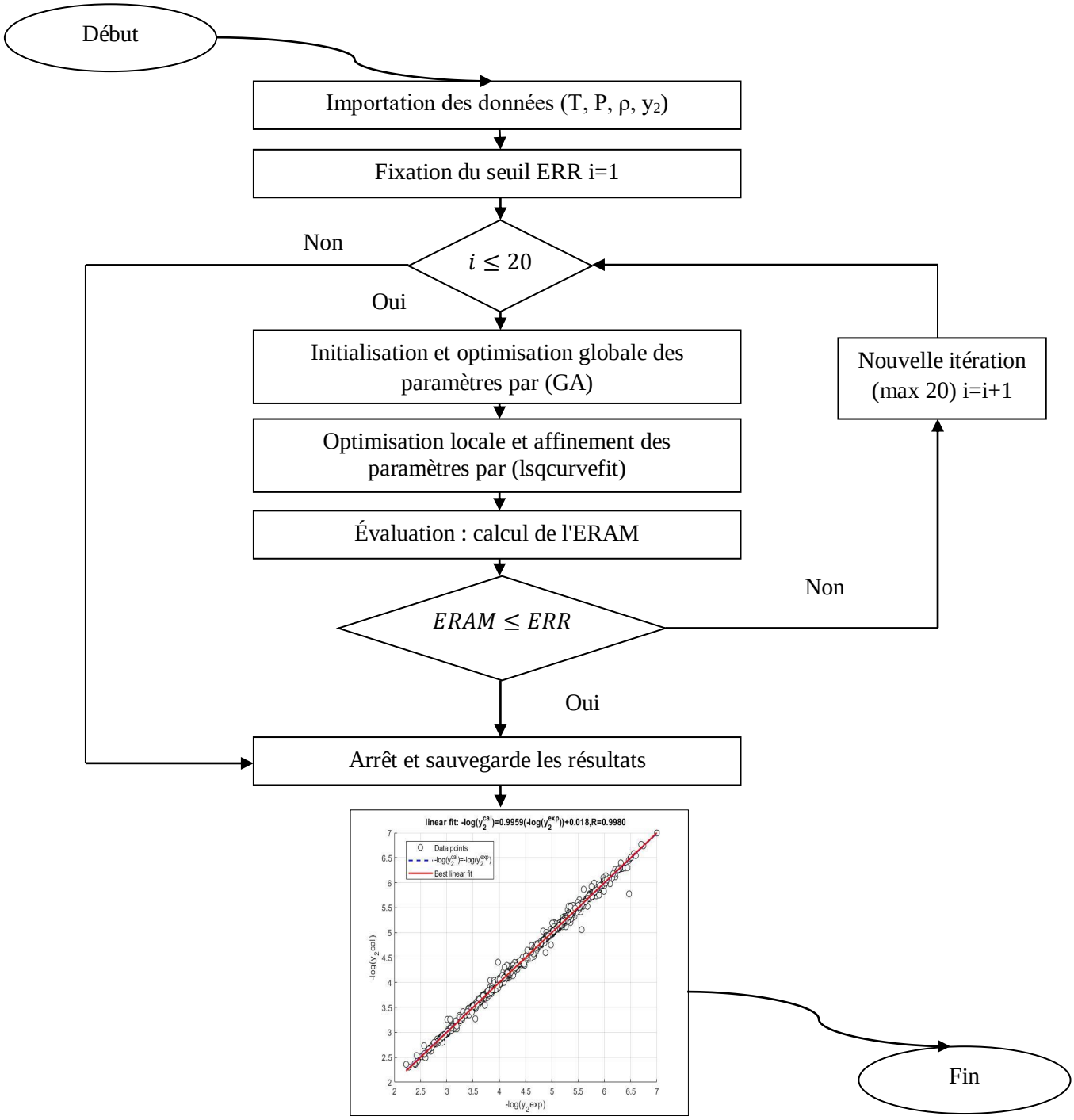


Figure III.3. *Organigramme de l'ajustement des paramètres.*

III.2.7. Évaluation et validation des modèles

Afin d'évaluer la performance prédictive du modèle développé ainsi que celle des autres modèles, plusieurs critères statistiques sont adoptés pour quantifier la précision de corrélation des approches proposées. La majorité de ces critères sont largement étudiées dans la littérature [214]. Les formulations mathématiques ainsi que les désignations de ces critères d'évaluation statistique sont présentées dans le tableau III.3.

Tableau III.3. *Critères d'évaluation statistique des modèles.*

Critères d'évaluation	Formule mathématique	Critères d'acceptabilité
Erreur relative absolue moyenne ($ERAM$)	$ERAM(\%) = \frac{100}{N}\sum_{i=1}^{N}\left\|\frac{y_2^{exp}-y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right\|$ (III.22)	Des valeurs plus faibles indiquent une meilleure performance du modèle.
Erreur quadratique moyenne (EQM)	$EQM = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(y_2^{exp}-y_2^{cal}\right)^2$ (III.23)	Des valeurs plus faibles indiquent une meilleure performance du modèle.
Erreur absolue moyenne (EAM)	$EAM = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left\|y_2^{exp}-y_2^{cal}\right\|$ (III.24)	Des valeurs plus faibles indiquent une meilleure performance du modèle.
Racine d'erreur quadratique moyenne (REQM)	$\mathrm{REQM} = \sqrt{\frac{1}{\mathrm{N}}\sum_{\mathrm{i=1}}^{\mathrm{N}}\left(\mathrm{y_2^{exp}}-\mathrm{y_2^{cal}}\right)^2}$ (III.25)	Proche de 0 : bonne performance
Erreur relative absolue (ERA)	$ERA = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left\|\frac{y_2^{exp}-y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right\|$ (III.26)	Proche de 0 : modèle fiable
Facteur de précision (A_f)	$A_f = 10^{\left(\frac{\sum_{i=1}^{N}\left\|log\frac{y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right\|}{N}\right)}$ (III.27)	Proche de 1
Facteur de biais (B_f)	$B_f = 10^{\left(\frac{\sum_{i=1}^{N} log\frac{y_2^{cal}}{y_2^{exp}}}{N}\right)}$ (III.28)	Proche de 1
Coefficient de corrélation (R)	$R = r = \frac{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-\overline{y_2^{exp}}).(y_2^{cal}-\overline{y_2^{cal}})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-\overline{y_2^{exp}})^2}.\sqrt{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{cal}-\overline{y_2^{cal}})^2}}$ (III.29)	Proche de 1
Coefficient de détermination (R^2)	$R^2 = r^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-y_2^{cal})^2}{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-\overline{y_2^{exp}})^2}$ (III.30)	Proche de 1

Où *N* est le nombre de points de données, y_2^{exp} est la valeur expérimentale de la solubilité du soluté solide, y_2^{cal} est la solubilité prédite (calculée), et $\overline{y_2^{exp}}$, $\overline{y_2^{cal}}$représentent les valeurs moyennes des données de solubilité expérimentales et prédites, respectivement, et sont définies comme suit :

$$\overline{y_2^{exp}} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} y_2^{exp} \quad \text{(III.31)}$$

$$\overline{y_2^{cal}} = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} y_2^{cal} \quad \text{(III.32)}$$

Une autre approche statistique, à savoir le Critère d'Information d'Akaike (AIC) [215,216], a également été utilisée dans ce travail pour comparer le modèle proposé avec les autres modèles semi-empiriques en termes de nombre de paramètres ajustables, afin de déterminer celui qui est le plus adapté pour représenter les résultats expérimentaux. Le modèle optimal pour les données expérimentales, ou le modèle le mieux ajusté, se caractérise par la valeur la plus basse de l'AIC et peut être calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$AIC = N\ ln\left(\frac{SSE}{N}\right) + 2N_P + \frac{2N_p(N_p+1)}{N-(N_p+1)} \quad \text{(III.33)}$$

Où N est le nombre de points de données, N_p est le nombre de paramètres ajustables dans le modèle, et SSE est la somme des carrés des erreurs qui peut être calculée par l'équation suivante :

$$SSE = \sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp} - y_2^{cal})^2 \quad \text{(III.34)}$$

III.3. Résultats et discussions

III.3.1. Optimisation et ajustement des paramètres du modèle proposé

Le tableau III.4 présente les valeurs des dix paramètres ajustables (a_0, a_1,…, a_9) pour chacun des 282 systèmes étudiés, correspondant à l'équation semi-empirique (Eq. III.21). Chaque coefficient reflète l'influence spécifique de la densité (ρ), de la température (T) ou de leur combinaison sur la solubilité du soluté dans le CO_2 supercritique.

Les coefficients linéaires et quadratiques en densité (a_1, a_2) traduisent l'effet direct et non linéaire de ρ sur lny_2, Les valeurs élevées de (a_1 et a_2) indiquent que certaines molécules sont très sensibles aux variations de pression, ce qui reflète leur forte interaction avec le fluide supercritique. À l'inverse, des valeurs faibles ou négatives signalent des composés moins sensibles, typiquement plus hydrophobes ou peu solubles. Les coefficients couplant densité et température (a_3, a_4, a_5) capturent les interactions thermodynamiques, souvent plus importantes pour des composés polaires ou présentant des groupes fonctionnels réactifs avec le CO_2. Les termes inverses ou logarithmiques (a_6, a_7, a_8, a_9) permettent de représenter des comportements plus subtils ou non linéaires .Les valeurs extrêmes (très grandes ou très petites) révèlent des molécules avec des comportements atypiques pour la solubilité. Par exemple, les stéroïdes ou gros médicaments ont souvent des valeurs élevées et les petits acides ou alcools simples ont souvent des valeurs faibles ou négatives. Le coefficient a_0 correspond au terme constant ajustant la base du modèle pour chaque composé, les composés présentant de grands a_0 sont généralement des molécules de grande taille, aromatiques, lipophiles, ou appartenant à la famille des esters et des stéroïdes, À l'inverse, les composés avec de petits a_0 sont des molécules plus petites, polaires, hydrophiles, ou des acides et bases simples**,**

Ainsi, l'analyse des coefficients ne permet pas seulement de reproduire quantitativement la solubilité, mais offre également une interprétation qualitative des comportements moléculaires, en identifiant quels types de molécules sont influencés principalement par la densité, la température ou par des effets combinés et asymptotiques.

Tableau III.4. *Paramètres ajustables (a_i) du modèle proposé (Eq III.21) pour les 282 systèmes.*

N°	Solute solide	a_0	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	a_7	a_8	a_9
1	(S)-Boc-piperazine	9028.12	3.45	-8.92E-04	-1.91E-02	2.07E-05	3.26E-06	152.18	2545.98	-1859.19	-1.26E+05
2	1.8-Dihydroxy-9-anthrone	-1768.28	-0.64	1.29E-04	2.92E-03	-2.99E-06	-3.83E-07	1.26	-369.55	302.03	2.25E+04
3	10-Undecenoicacid	19755.26	6.55	-1.06E-03	-3.41E-02	4.05E-05	3.51E-06	72.34	4407.90	-3551.88	-2.34E+05
4	1-Chloro-2.4-dinitrobenzene	10709.77	4.57	1.57E-04	-5.41E-03	1.32E-05	-4.03E-06	-1681.37	-3371.58	791.36	9.30E+02
5	1-Hydroxy-2.4-dimethyl-9-anthrone	-464.31	-0.17	3.08E-05	4.41E-04	-2.64E-07	-3.79E-08	16.07	-31.89	47.54	4.92E+03
6	1-Hydroxy-2-ethyl-9-anthrone	-1199.39	-0.36	8.77E-05	2.38E-03	-2.46E-06	-4.11E-07	-32.37	-404.08	276.52	1.77E+04
7	1-Hydroxy-2-methyl-9-anthrone	-2011.01	-0.83	1.83E-04	3.40E-03	-3.42E-06	-4.80E-07	25.85	-321.74	296.45	2.42E+04
8	1-Hydroxythioxanthone	-1125.48	-0.53	1.31E-04	2.62E-03	-2.66E-06	-4.33E-07	-8.58	-284.44	212.90	1.65E+04
9	1.5 Naphtalenediamine	4855.99	2.05	-3.99E-04	-9.67E-03	1.06E-05	1.18E-06	-1.82	1033.59	-839.61	-6.42E+04
10	2.2.-Oxybis(N.N-dibutylacetamide)	-16747.39	-9.11	2.27E-03	4.35E-02	-5.22E-05	-6.17E-06	-4.36	-3306.36	2802.41	2.01E+05
11	2.2.-Oxybis(N.N-diethylacetamide)	-6172.98	2.88	-1.55E-03	2.99E-03	-7.44E-06	1.15E-06	-568.48	-3908.32	2321.51	9.06E+04
12	2.2.-Oxybis(N.N-dihexylacetamide)	12826.90	-2.56	2.19E-03	-4.31E-03	1.42E-05	-4.41E-06	728.21	5298.62	-3546.74	-1.38E+05
13	2.4-Dinitrophenol	-12461.08	-3.88	7.42E-04	2.33E-02	-2.60E-05	-3.10E-06	-266.37	-3745.88	2680.40	1.74E+05
14	2,4,7-Triamino-6-phenylpteridine	-12114.68	-4.83	1.04E-03	2.43E-02	-2.66E-05	-3.42E-06	-67.80	-2862.49	2229.07	1.61E+05
15	2.5-Dinitrophenol	3086.29	0.57	-1.12E-05	-2.34E-03	3.34E-06	-1.20E-07	-19.69	482.11	-469.21	-2.70E+04
16	2-Hydroxyisobutyric acid	-496.72	-0.10	-4.92E-05	7.52E-04	-1.21E-06	1.49E-07	-4.63	-114.11	91.77	4.86E+03
17	2-Methoxybenzoicacid	-39.96	-0.35	1.48E-04	1.39E-03	-1.03E-06	-4.50E-07	7.00	10.93	-8.12	3.45E+03
18	2-Naphthol	4649.20	1.70	-3.46E-04	-8.80E-03	9.79E-06	1.17E-06	38.91	1138.33	-877.75	-6.14E+04
19	2-Phenyl-4H-1.3-benzoxazin-one	52.74	0.70	8.93E-06	-4.66E-03	7.37E-06	2.53E-08	1.87	30.28	-18.08	-1.18E+03
20	2-Propenamide	-1150.56	-0.15	-1.26E-04	1.77E-03	-3.43E-06	3.44E-07	-22.44	-300.63	235.77	8.83E+03
21	2-Trifluoromethylbenzoic acid	-3553.60	0.00	-2.04E-04	1.21E-04	-1.32E-06	7.54E-07	2.01	-624.81	582.36	2.52E+04
22	3-Acetylpyridine	-863.92	-0.55	1.60E-04	2.37E-03	-2.24E-06	-4.60E-07	2.48	-173.87	141.74	1.28E+04
23	3-Aminobenzoic acid	-1034.87	-0.46	5.60E-05	1.42E-03	-1.86E-06	1.74E-08	55.51	17.26	69.99	6.45E+03
24	3-Trifluoromethylbenzoic acid	6516.33	1.71	9.35E-05	-1.16E-02	1.76E-05	-1.54E-07	120.02	1698.14	-1310.11	-6.97E+04
25	4-Aminoantipyrine	7761.39	3.06	-6.97E-04	-1.81E-02	2.03E-05	2.76E-06	184.93	2412.97	-1702.65	-1.14E+05
26	4-Aminosalicylic acid	726.83	-0.07	-3.76E-06	-2.92E-03	3.52E-06	5.65E-07	224.49	978.27	-518.42	-2.43E+04
27	4.4-Diaminodiphenylmethane	1409.36	1.12	-2.20E-04	-2.82E-03	2.53E-06	2.33E-07	-133.11	-196.93	-1.28	-1.53E+04
28	4-Dimethylaminoantipyrine	10528.78	4.08	-8.40E-04	-2.21E-02	2.51E-05	3.01E-06	116.89	2730.41	-2057.13	-1.42E+05
29	4-Hydroxybenzaldehyde	-2960.62	-0.83	1.12E-04	2.93E-03	-3.69E-06	-9.57E-08	73.53	-288.25	363.31	2.34E+04

Tableau III.4. *(suite)*

30	4-Trifluoromethylbenzoic acid	-3106.93	0.50	-3.92E-04	-4.05E-03	2.88E-06	1.68E-06	145.86	5.22	259.98	3.57E+03
31	5-Fluorouracil	181.57	2132.44	-8.20E-05	-1.32E+01	2.04E-02	2.76E-07	0.61	54.14	-36.14	-4.79E+03
32	5-hydroxymethylfurfural	2707.26	0.94	-1.65E-04	-5.36E-03	6.18E-06	6.74E-07	27.22	712.09	-533.84	-3.62E+04
33	Acenaphthene	-7086.74	-2.68	5.36E-04	1.51E-02	-1.70E-05	-2.00E-06	-122.95	-1982.97	1453.43	9.77E+04
34	Acetylferrocene	5066.79	0.77	2.31E-04	-1.15E-03	2.89E-06	-1.49E-06	-100.17	432.01	-606.48	-3.69E+04
35	Alendronate	-11306.09	-4.28	8.13E-04	1.91E-02	-2.14E-05	-2.24E-06	140.58	-1886.42	1718.74	1.28E+05
36	All-trans retinoic acid	4183.68	0.73	2.59E-05	-3.10E-03	4.43E-06	-2.55E-07	-49.92	652.64	-631.25	-3.81E+04
37	Amical-48(diiodomethyl p-tolyl sulfone)	842.81	-0.12	1.40E-04	1.80E-03	-1.66E-06	-6.88E-07	-74.39	-155.25	2.89	2.34E-01
38	Amiodarone hydrochloride	9643.89	3.69	-6.84E-04	-1.76E-02	1.97E-05	2.06E-06	-3.70	2035.01	-1664.94	-1.22E+05
39	Amlodipine Besylate	14176,12	4,27	-6,50E-04	-2,24E-02	2,62E-05	2,22E-06	91,88	3294,99	-2610,83	-1,72E+05
40	Ammonium benzoate	300.49	0.43	-1.68E-04	-3.34E-03	2.93E-06	8.16E-07	116.97	534.92	-263.34	-2.10E+04
41	Amoxicillin	-916.41	-0.95	2.42E-04	3.70E-03	-3.28E-06	-7.00E-07	118.60	54.31	22.72	1.34E+04
42	Anastrozole	-3466.41	-0.90	1.38E-04	5.21E-03	-5.94E-06	-5.62E-07	-45.18	-895.91	681.19	4.22E+04
43	Anthracene	-3484.34	-0.84	9.19E-05	3.96E-03	-4.94E-06	-2.24E-07	26.28	-609.45	552.19	3.40E+04
44	Antipyrine	5335.29	2.43	-5.77E-04	-1.33E-02	1.46E-05	2.12E-06	94.38	1556.38	-1115.99	-8.02E+04
45	Aprepitant	-3426,09	-1,34	3,33E-04	7,04E-03	-7,42E-06	-1,18E-06	-24,28	-874,68	658,84	4,65E+04
46	Aspirin	-873.26	-0.25	2.15E-05	8.87E-04	-1.07E-06	2.02E-08	11.71	-100.78	114.35	7.46E+03
47	Atorvastatin	-1636.03	-0.34	2.04E-05	1.73E-03	-2.16E-06	-4.81E-08	4.25	-299.97	266.59	1.51E+04
48	Atropine	-1664.57	-0.77	1.51E-04	4.00E-03	-4.41E-06	-4.98E-07	-24.19	-443.02	328.76	2.36E+04
49	Azadirachtin	2302.02	1.38	-3.83E-04	-6.99E-03	7.78E-06	1.27E-06	5.11	549.57	-421.85	-3.38E+04
50	Azathioprine	-2494,76	-0,10	-1,03E-04	1,38E-03	-2,54E-06	2,66E-07	-48,38	-617,57	492,04	2,15E+04
51	Azelaic acid	-2315.06	1295.80	-2.69E-05	-8.03E+00	1.24E-02	9.56E-07	256.27	620.29	-108.78	-5.16E+02
52	Azobenzene	258.63	72.59	4.69E-05	-4.63E-01	7.40E-04	-2.16E-07	-40.55	-70.52	13.91	-2.58E+02
53	Azodicarbonamide	156.93	0.40	-6.24E-06	-2.59E-03	3.93E-06	6.82E-08	1.86	51.96	-36.54	-2.21E+03
54	Beclomethasone dipropionate	5732.92	-1.30	8.94E-04	6.88E-03	-2.29E-06	-3.31E-06	-0.40	389.24	-705.22	4.77E+02
55	Benzamide	2723.69	1.18	-1.92E-04	-3.53E-03	3.61E-06	2.29E-07	-129.20	99.29	-242.54	-2.79E+04
56	Benzene sulfonamide	-4315.01	-0.50	1.00E-04	6.73E-03	-8.03E-06	-9.62E-07	-355.68	-2028.46	1296.12	6.41E+04
57	Benzocaine	-457.37	-0.35	1.06E-04	1.20E-03	-7.85E-07	-2.75E-07	13.08	-50.37	52.03	7.84E+03
58	Benzoin	-828.55	0.15	-1.06E-04	-8.58E-04	3.94E-07	3.89E-07	35.07	-17.46	78.32	1.89E+02

Tableau III.4. *(suite)*

59	Bisacodyl	-3992.63	-0.87	1.39E-04	6.92E-03	-7.78E-06	-8.62E-07	-197.75	-1556.11	1032.49	6.01E+04
60	Budesonide	2089.72	-2.47	1.01E-03	1.08E-02	-7.14E-06	-3.32E-06	95.02	85.79	-286.37	3.25E+04
61	Buprenorphine hydrochloride	-20291,40	-8,76	1,90E-03	4,28E-02	-4,60E-05	-6,10E-06	-66,28	-4685,89	3667,22	2,78E+05
62	Busulfan	-1705.43	-0.30	3.30E-05	2.71E-03	-3.07E-06	-3.01E-07	-85.88	-674.05	445.74	2.51E+04
63	Caffeine	3657.48	1.37	-2.50E-04	-6.21E-03	6.88E-06	6.88E-07	0.89	733.59	-615.67	-4.56E+04
64	Captopril	-3.34	-0.27	8.61E-05	2.80E-05	4.44E-07	-5.90E-08	60.34	241.36	-117.89	-2.23E+03
65	Cannabinol	2018.03	-2.76	7.09E-04	1.12E-02	-1.36E-05	-1.72E-06	196.31	1064.89	-685.17	-1.64E+04
66	Capecitabine	968.27	0.66	-2.27E-04	-4.17E-03	4.01E-06	8.97E-07	122.59	649.39	-371.30	-2.75E+04
67	Carbamazepine	-5401.19	-0.85	-4.26E-05	4.85E-03	-6.22E-06	5.52E-08	8.62	-1137.26	945.48	5.62E+04
68	Carvedilo	15536.74	0.60	7.16E-04	9.97E-04	4.59E-06	-3.39E-06	-277.29	1501.16	-1968.05	-8.77E+04
69	Carvone	-1.13	-136.64	1.41E-02	7.84E-01	-1.13E-03	-3.95E-05	64.79	300.49	-147.52	-2.00E+01
70	Cefixime trihydrate	2.97	-0.71	1.77E-04	1.95E-03	-1.82E-06	-3.65E-07	162.64	438.57	-224.19	-2.03E+03
71	Celecoxib	-1120.05	0.57	-2.13E-04	-9.11E-04	1.82E-07	4.26E-07	-128.66	-599.17	383.54	9.55E+03
72	Cetirizine	-1.95	-10.71	2.96E-03	2.66E-02	-1.92E-05	-6.31E-06	2333.77	6318.41	-3249.48	8.00E+02
73	Chlormezanone	-1821.68	0.04	-8.02E-05	2.12E-03	-2.93E-06	-4.19E-08	-198.76	-970.43	606.78	2.64E+04
74	Chloroquine	-1702.16	-0.21	1.32E-05	2.80E-03	-3.27E-06	-3.06E-07	-129.77	-813.36	513.40	2.70E+04
75	Chlorothalonil	87532.49	24.77	-2.83E-03	-1.28E-01	1.56E-04	9.07E-06	142.40	18692.27	-15390.21	-9.91E+05
76	Chlorothiazide	-1633.34	0.70	-1.63E-04	3.58E-03	-4.77E-06	-5.66E-07	-526.63	-2148.59	1154.55	4.56E+04
77	Chlorpheniramine maleate	929.79	6.25	-1.64E-03	-1.10E-02	6.62E-06	2.64E-06	-1682.59	-4790.44	2335.13	2.12E+04
78	Cholesterol	18422.26	5.44	-8.11E-04	-2.97E-02	3.54E-05	2.93E-06	144.25	4414.81	-3460.27	-2.22E+05
79	Cholesteryl acetate	-4.58	0.54	-1.84E-04	-3.55E-03	3.95E-06	7.78E-07	35.40	215.54	-91.33	-9.96E+03
80	Cholesteryl benzoate	1280.16	0.86	-1.17E-04	-8.31E-04	8.31E-07	-1.41E-07	-327.19	-718.60	257.27	-4.33E+01
81	Cholesteryl butyrate	20586.81	7.73	-1.55E-03	-3.99E-02	4.51E-05	5.24E-06	99.75	4837.18	-3789.97	-2.64E+05
82	Cinnarizine	1784.08	-7.00	2.11E-03	2.08E-02	-1.53E-05	-5.59E-06	1619.86	4052.55	-2265.61	3.95E+02
83	Clemastine fumarate	6186,33	1,55	-2,65E-04	-1,03E-02	1,17E-05	1,33E-06	167,69	1955,92	-1383,04	-8,52E+04
84	Climbazole	2951.04	-0.03	1.64E-04	-1.13E-03	2.76E-06	-4.86E-07	147.38	901.15	-674.26	-2.67E+04
85	Clobetasol propionate	1086.43	-0.15	1.39E-04	8.81E-04	6.81E-09	-5.37E-07	-18.22	74.04	-131.34	-1.69E+03
86	Clofenamic acid	5934.80	1.78	-3.07E-04	-1.01E-02	1.16E-05	1.16E-06	106.82	1630.64	-1211.33	-7.82E+04
87	Clofibric acid	9165.88	3.83	-8.34E-04	-1.92E-02	2.15E-05	2.69E-06	39.80	2119.19	-1667.78	-1.20E+05
88	Clotrimazole	-285.57	0.14	-5.39E-05	-1.69E-04	2.92E-09	9.18E-08	-17.29	-114.90	78.29	1.16E+03
89	Clozapine	-7669.56	-2.54	5.19E-04	1.55E-02	-1.66E-05	-2.20E-06	-218.41	-2525.25	1745.56	1.17E+05

Tableau III.4. *(suite)*

90	Codeine	2375.91	0.80	-6.69E-05	-1.86E-03	2.61E-06	-2.00E-07	-123.36	-44.14	-161.85	-1.52E+04
91	Codeine phosphate	5644,02	2,63	-6,17E-04	-1,22E-02	1,26E-05	1,90E-06	-18,06	1188,42	-961,23	-7,86E+04
92	Corosolic acid	9247.11	1.80	-3.46E-05	-7.80E-03	1.00E-05	-2.97E-07	-39.44	1684.94	-1504.57	-9.31E+04
93	Cortisone acetate	569.17	0.32	-4.28E-05	-1.56E-03	1.83E-06	1.37E-07	-0.52	127.11	-101.32	-8.31E+03
94	Coumarine-7	-173.29	-0.08	3.39E-05	3.21E-04	-2.06E-07	-1.01E-07	-0.13	-35.42	27.87	2.45E+03
95	Crizotinib	-3129,60	-0,30	-6,22E-05	2,64E-03	-4,08E-06	1,01E-07	-68,64	-814,51	633,10	2,98E+04
96	Cyproheptadine	1410.23	-0.22	2.01E-04	4.64E-03	-3.68E-06	-1.36E-06	-201.90	-757.53	221.24	1.98E+04
97	Cyproterone acetate	852.57	0.10	-3.15E-05	-1.50E-03	1.78E-06	3.11E-07	42.83	369.38	-239.04	-1.24E+04
98	Dapagliflozin propanediol monohydrate	-15435,52	-5,94	1,32E-03	3,35E-02	-3,68E-05	-4,99E-06	-300,88	-4513,18	3247,48	2,22E+05
99	Dasatinib monohydrate	23021.40	7.27	-1.18E-03	-3.79E-02	4.33E-05	4.03E-06	175.42	5469.16	-4285.45	-2.88E+05
100	Desoxycorticosterone acetate	-3014.28	-0.63	7.86E-05	4.42E-03	-5.05E-06	-4.64E-07	-82.62	-944.76	670.57	3.99E+04
101	Dexamethasone	50.34	0.13	-3.21E-05	-3.38E-04	3.79E-07	4.71E-08	-22.53	-65.99	27.69	4.21E+01
102	Diazepam	-1273.97	-0.41	6.19E-05	1.99E-03	-2.17E-06	-1.72E-07	-7.13	-288.94	229.82	1.59E+04
103	Dichlone	1392.80	0.44	3.43E-06	-2.08E-03	2.95E-06	-8.34E-08	-12.88	224.86	-213.04	-1.39E+04
104	Diclofenac acid	1172.10	-0.13	8.40E-05	-5.56E-04	1.14E-06	-9.77E-08	73.45	496.68	-329.62	-1.46E+04
105	Diflunisal	-12469.81	-3.72	5.27E-04	1.83E-02	-2.17E-05	-1.54E-06	8.31	-2540.24	2131.64	1.40E+05
106	Diheptyl-2.2.-oxidiacetate	7746.61	-2.57	1.90E-03	-2.81E-03	1.00E-05	-3.21E-06	546.18	3883.73	-2457.43	-9.20E+04
107	Dinonyl-2.2.-oxidiacetate	5463.83	6.54	-2.29E-03	-3.22E-02	3.13E-05	8.15E-06	-207.22	1251.94	-884.53	-1.20E+05
108	Dipentadecyl-2.2.-oxidiacetate	-15130.31	-9.38	2.01E-03	8.30E-03	-9.91E-06	9.68E-07	1664.02	5100.95	-1210.01	6.45E+03
109	Dipentyl-2.2.-oxidiacetate	-3292.47	3.71	-2.43E-03	-4.57E-03	-1.92E-06	5.09E-06	-386.24	-2374.53	1405.59	3.22E+04
110	Ditridecyl-2.2.-oxydiacetate	-8878.92	-5.34	6.42E-04	2.87E-03	-4.67E-06	2.72E-06	1286.63	3549.15	-994.00	-1.61E+03
111	Diundecyl-2.2.-oxidiacetate	4882.87	-4.97	3.62E-03	8.92E-03	-9.03E-07	-8.22E-06	-40.20	2041.21	-1335.80	-3.55E+04
112	Diuron	1919.55	1.28	-3.86E-04	-7.06E-03	7.29E-06	1.42E-06	54.00	687.63	-453.03	-3.68E+04
113	Docetaxel	-416.22	0.64	-1.74E-04	3.57E-04	-8.32E-07	3.36E-08	-267.54	-988.19	509.81	1.64E+04
114	Dutasteride	75.04	0.08	-3.80E-05	-7.65E-04	7.31E-07	1.92E-07	39.17	179.08	-88.76	-6.39E+03
115	Empaglifozin	-5471,35	-1,95	4,35E-04	1,20E-02	-1,33E-05	-1,82E-06	-143,67	-1750,97	1223,95	7,96E+04
116	Epicatechin	-2781.24	-0.72	-2.03E-06	2.84E-03	-4.08E-06	2.47E-07	37.32	-346.45	380.51	2.22E+04
117	Ergosterol	-3215.40	-1.13	1.76E-04	6.76E-03	-7.76E-06	-7.32E-07	-91.41	-1002.59	709.19	4.57E+04
118	Esomeprazole	13322,34	5,05	-9,31E-04	-2,45E-02	2,75E-05	2,87E-06	-5,40	2838,71	-2313,24	-1,68E+05
119	Ethanamide	-3997.79	-0.85	9.10E-06	4.59E-03	-6.37E-06	1.65E-09	4.56	-783.67	677.87	3.84E+04
120	Ethylene glycol	282.04	0.22	-9.54E-05	-1.30E-03	1.55E-06	3.59E-07	3.26	86.38	-60.80	-4.18E+03

Tableau III.4. *(suite)*

121	Exemestane	6643.00	2.34	-4.57E-04	-1.11E-02	1.18E-05	1.40E-06	17.56	1471.06	-1178.21	-8.72E+04
122	Favipiravir	-11686.37	-4.67	9.82E-04	2.31E-02	-2.54E-05	-3.13E-06	-28.96	-2608.68	2081.45	1.50E+05
123	Febuxostat	10987.85	5.24	-1.09E-03	-2.31E-02	2.48E-05	3.08E-06	-161.94	1866.55	-1662.39	-1.41E+05
124	Fenofibrate	10237.95	4.21	-9.03E-04	-2.32E-02	2.63E-05	3.30E-06	149.19	2805.74	-2067.89	-1.43E+05
125	Ferrocene	-5677.53	-2.54	5.92E-04	1.28E-02	-1.42E-05	-1.96E-06	-25.30	-1335.54	1039.82	7.60E+04
126	Ferulic acid	-9202.81	3.90	-1.44E-03	-2.80E-03	-4.30E-06	2.79E-06	-1528.57	-5936.69	3662.69	1.04E+05
127	Fexofenadine hydrochloride	-4684,78	-1,46	3,31E-04	1,10E-02	-1,19E-05	-1,75E-06	-251,08	-2014,90	1287,61	8,04E+04
128	Finasteride	-7375.24	-2.96	6.04E-04	1.48E-02	-1.59E-05	-2.00E-06	-46.47	-1795.99	1377.24	1.02E+05
129	Fludrocortisone	-9437.47	-3.03	5.60E-04	1.74E-02	-1.98E-05	-2.17E-06	-165.63	-2625.00	1934.56	1.25E+05
130	Fluoranthene	-3414.65	-1.52	3.58E-04	8.21E-03	-8.67E-06	-1.29E-06	-73.38	-1013.00	720.82	5.23E+04
131	Fluoxetine hydrochloride	-2008.62	-0.19	-4.85E-06	1.00E-03	-1.76E-06	1.27E-07	-100.85	-495.84	404.50	1.58E+04
132	Flurbiprofen	-8616.20	-2.24	2.95E-04	1.51E-02	-1.89E-05	-1.48E-06	-217.91	-2588.89	1875.24	1.07E+05
133	Flutamide	-5817.60	-2.53	5.54E-04	1.20E-02	-1.25E-05	-1.73E-06	-19.48	-1333.28	1043.66	8.13E+04
134	Fluvastatin	-1727.34	-0.46	5.01E-05	2.33E-03	-2.62E-06	-1.58E-07	-6.29	-379.21	307.01	2.00E+04
135	Gabapentin	1056.17	-1.65	5.11E-04	4.57E-03	-2.87E-06	-1.35E-06	421.93	1175.02	-692.50	-6.25E+03
136	Galantamine	-16698.01	-6.92	1.50E-03	3.52E-02	-3.83E-05	-5.06E-06	-66.07	-3968.28	3074.45	2.25E+05
137	Gemfibrozil	9881.92	4.21	-9.69E-04	-2.38E-02	2.66E-05	3.66E-06	190.84	2918.29	-2089.80	-1.45E+05
138	Geraniol	4.80	0.15	4.84E-05	2.00E-03	-2.24E-06	-6.92E-07	-150.38	-609.73	285.24	1.13E+04
139	Glibenclamide	-4307.31	-1.26	1.81E-04	5.95E-03	-6.67E-06	-5.03E-07	-2.32	-877.97	734.20	4.99E+04
140	Gliclazide	4611.13	1.73	-3.23E-04	-9.44E-03	1.12E-05	1.17E-06	37.01	1141.73	-879.20	-5.91E+04
141	Haloperidol	633.56	-0.01	7.06E-05	1.09E-04	1.99E-07	-2.50E-07	-14.63	87.16	-91.18	-5.57E+03
142	Hinokitiol	6667.74	1.05	1.89E-05	-6.32E-03	8.71E-06	-4.66E-08	91.15	1571.58	-1262.63	-6.87E+04
143	Hydrocortisone	5050.04	2.42	-6.42E-04	-1.28E-02	1.29E-05	2.41E-06	43.50	1410.44	-1013.71	-8.09E+04
144	Hydroxychloroquine sulfate	7034,72	1,99	-3,50E-04	-1,15E-02	1,27E-05	1,47E-06	110,67	1947,19	-1435,83	-9,51E+04
145	Hyoscine	-182.22	-0.30	6.56E-05	4.16E-05	1.08E-07	-2.00E-08	138.63	408.79	-185.91	-5.49E+03
146	Ibrutinib	-18865.14	-7.02	1.48E-03	3.91E-02	-4.32E-05	-5.52E-06	-316.79	-5291.76	3868.57	2.64E+05
147	Ibuprofen	-12718.47	-3.33	2.45E-04	1.25E-02	-1.65E-05	1.49E-07	325.94	-1366.36	1615.88	1.07E+05
148	Ipriflavone	8418.84	3.09	-6.13E-04	-1.70E-02	1.95E-05	2.23E-06	103.04	2208.73	-1660.48	-1.12E+05
149	Imatinib mesylate	-1149,62	-1,65	6,02E-04	6,28E-03	-4,27E-06	-1,77E-06	37,97	-217,59	153,99	3,34E+04
150	Imipramine HCl	29.60	2134.15	-1.85E-03	-1.34E+01	2.11E-02	2.47E-06	1638.13	-337.34	-10.53	2.13E+02
151	Iodopropynyl butylcarbamate	1448.92	0.50	-4.26E-05	-2.27E-03	2.98E-06	6.71E-08	-31.02	198.45	-202.32	-1.44E+04

Tableau III.4. *(suite)*

152	Isoniazid	-46898.33	-185.32	5.14E-02	4.28E-01	-3.20E-04	-1.02E-04	42822.35	111260.4	-53077.17	3.52E+02
153	Juglone	-4961.41	-0.90	4.70E-05	5.37E-03	-6.89E-06	-2.44E-07	-38.11	-1147.37	921.50	5.23E+04
154	Ketoconazole	1800.35	0.57	-7.56E-05	-1.49E-03	1.71E-06	-3.13E-08	-41.28	147.53	-206.66	-1.77E+04
155	Ketoprofen	-6604.63	-1.93	2.10E-04	8.29E-03	-1.02E-05	-4.15E-07	137.09	-895.09	916.92	6.29E+04
156	Ketotifen fumarate	6186,14	3,08	-6,77E-04	-1,41E-02	1,49E-05	2,03E-06	-47,29	1224,14	-1014,20	-8,58E+04
157	Lacosamide	-7091.32	-2.69	6.15E-04	1.53E-02	-1.68E-05	-2.34E-06	-152.06	-2110.73	1510.55	1.02E+05
158	Lamotrigine	202.06	0.07	1.64E-06	-7.81E-05	1.95E-07	-7.28E-08	-12.68	-15.16	-9.70	-1.41E+03
159	Lansoprazole	12168,42	5,46	-1,13E-03	-2,53E-02	2,75E-05	3,37E-06	-71,20	2416,66	-2013,01	-1,60E+05
160	Lenalidomide	-12006.85	-4.22	8.14E-04	2.17E-02	-2.44E-05	-2.73E-06	-82.51	-2846.13	2225.46	1.52E+05
161	Letrozole	3076.37	1.11	-2.12E-04	-4.82E-03	5.45E-06	5.23E-07	-8.64	569.59	-498.16	-3.65E+04
162	Levonorgestrel	-5743.76	-2.67	6.25E-04	1.28E-02	-1.35E-05	-1.99E-06	6.62	-1267.06	1004.88	7.92E+04
163	Levulinic acid	-2784.28	-0.87	1.78E-04	5.77E-03	-6.81E-06	-8.58E-07	-49.62	-824.41	593.15	3.67E+04
164	Loratadine	-4844,20	-0,93	9,59E-05	7,01E-03	-8,60E-06	-5,97E-07	-189,40	-1618,12	1136,21	6,19E+04
165	Losartan potassium	-6654.31	-2.32	5.00E-04	1.46E-02	-1.59E-05	-2.17E-06	-225.81	-2315.07	1573.45	1.03E+05
166	Lovastatin	-326.06	-0.12	1.38E-05	3.73E-04	-4.54E-07	-5.30E-09	18.46	10.08	19.17	1.69E+03
167	Mandelic acid	-53881.52	-21.37	4.41E-03	1.14E-01	-1.32E-04	-1.54E-05	-382.60	-13105.11	10133.04	6.92E+05
168	m-Dinitrobenzene	-1389.37	-1.08	1.69E-04	5.85E-03	-8.55E-06	-4.65E-07	25.73	-162.32	184.33	1.05E+04
169	Medroxyprogesterone acetate	-980.86	-0.20	1.92E-05	1.06E-03	-1.13E-06	-4.55E-08	-19.60	-260.81	196.70	1.20E+04
170	Mefenamic acid	5218.21	-9.01	3.05E-03	3.98E-02	-3.08E-05	-1.05E-05	894.44	1341.61	-1350.11	9.50E+04
171	Megestrol acetate	-1921.79	-4.23	1.29E-03	1.59E-02	-1.41E-05	-3.57E-06	277.60	310.51	-76.17	5.00E+04
172	Meloxicam sodium salt	-6891.48	-11.73	2.78E-03	2.46E-02	-2.01E-05	-4.33E-06	2957.45	7251.46	-3139.39	7.40E+03
173	Menadione	-125.34	-0.06	9.61E-06	3.74E-04	-4.58E-07	-3.86E-08	-3.02	-37.07	26.19	1.66E+03
174	Montelukast	-12136.24	-3.90	7.57E-04	2.43E-02	-2.73E-05	-3.26E-06	-328.73	-3857.51	2711.43	1.73E+05
175	Metaxalone	-2672.56	-0.54	1.28E-04	7.56E-03	-9.24E-06	-1.12E-06	-375.92	-1810.39	1064.21	5.10E+04
176	Metformin	927.26	-0.33	8.60E-05	-1.81E-03	2.42E-06	2.90E-07	245.45	1054.01	-575.79	-2.38E+04
177	Methimazole	-4189.86	-1.79	4.18E-04	9.68E-03	-1.01E-05	-1.52E-06	-84.84	-1260.32	891.19	6.51E+04
178	Methocarbamol	-1892.22	-1.23	2.54E-04	4.14E-03	-4.57E-06	-4.63E-07	133.61	82.80	94.62	1.60E+04
179	Methyl gallate	-832.17	-0.64	1.81E-04	2.26E-03	-2.26E-06	-4.31E-07	47.38	14.38	50.70	7.86E+03
180	Methyl salicylate	22.27	0.13	-4.07E-05	-8.59E-04	8.34E-07	2.35E-07	3.77	48.81	-21.57	-2.83E+03
181	Methylparaben	-173.14	-0.18	8.03E-05	1.00E-03	-7.17E-07	-3.05E-07	-9.94	-103.49	56.75	5.42E+03
182	Metoclopramide hydrochloride	-28251.13	-9.86	1.83E-03	5.23E-02	-5.88E-05	-6.28E-06	-334.32	-7195.63	5472.37	3.72E+05

Tableau III.4. *(suite)*

183	Metoprolol	-22594.91	-7.98	1.50E-03	4.16E-02	-4.69E-05	-5.09E-06	-181.92	-5471.01	4242.44	2.90E+05
184	Metronidazole benzoate	-3720.48	-0.99	1.33E-04	4.18E-03	-4.69E-06	-2.82E-07	27.74	-638.06	579.82	3.94E+04
185	Minoxidil	-1,50	0,06	4,11E-05	1,76E-03	-1,74E-06	-4,85E-07	-128,92	-532,87	247,56	1,14E+04
186	m-Nitrophenol	-74.92	0.17	-6.90E-05	-2.57E-04	9.21E-08	1.46E-07	-40.58	-146.58	77.98	1.24E+03
187	Nabumetone	6465.84	2.55	-5.38E-04	-1.39E-02	1.58E-05	1.97E-06	66.20	1694.15	-1269.07	-8.82E+04
188	Naproxene	7648.35	2.71	-5.39E-04	-1.47E-02	1.67E-05	1.97E-06	63.93	1915.67	-1465.36	-9.94E+04
189	Nicotinamide	280.74	-0.17	1.08E-04	8.55E-04	-7.03E-07	-3.71E-07	-2.45	33.46	-40.35	-1.39E+03
190	Nicotinic acid	769.91	0.47	-1.03E-04	-2.19E-03	2.45E-06	2.96E-07	-0.77	160.75	-131.20	-1.13E+04
191	Nifedipine	-1858.93	-0.52	9.27E-05	1.84E-03	-1.56E-06	-1.36E-07	-7.86	-377.17	314.30	2.38E+04
192	Niflumic acid	1156.09	0.33	-1.93E-05	-4.61E-04	7.82E-07	-1.55E-07	-73.62	-69.13	-57.69	-5.78E+03
193	Nilotinib hydrochloride monohydrate	-3533,13	-0,30	-8,64E-05	1,64E-03	-3,05E-06	3,81E-07	-12,87	-644,30	587,82	2,69E+04
194	Nimodipine	2523.31	0.99	-1.64E-04	-5.08E-03	6.19E-06	5.23E-07	-5.17	532.96	-438.05	-3.06E+04
195	Nitrendipine	-307.26	0.14	-4.75E-05	-2.76E-04	3.56E-07	5.15E-08	-14.21	-127.35	82.84	3.49E+03
196	Norfloxacin	-4350.52	-4.76	9.49E-04	2.10E-02	-2.27E-05	-2.69E-06	196.46	-458.44	477.81	7.68E+04
197	Ofloxacin	-4423.05	-2760.34	-2.40E-03	1.72E+01	-2.69E-02	5.95E-06	-968.68	-3643.31	2233.46	-4.11E+02
198	O-Nitrobenzoic acid	-393.94	0.41	-1.71E-04	-1.97E-03	1.78E-06	5.80E-07	5.46	-15.02	46.79	-3.79E+03
199	O-Tolidine	341.83	-0.10	-3.59E-05	-3.62E-03	4.21E-06	8.23E-07	291.50	1143.91	-566.28	-2.60E+04
200	Oxcarbazepine	-17839,69	-6,39	1,31E-03	3,51E-02	-3,92E-05	-4,78E-06	-277,85	-4832,42	3586,98	2,41E+05
201	Oxycodone hydrochloride	1816,75	-1,29	5,30E-04	4,45E-03	-3,71E-06	-1,42E-06	96,07	645,82	-467,07	-1,05E+04
202	Oxymatrine	-15251.07	-4.63	9.69E-04	3.46E-02	-4.06E-05	-4.99E-06	-780.41	-6056.96	3995.64	2.33E+05
203	Oxymetholone	2511.46	0.14	1.13E-04	-2.16E-03	3.71E-06	-2.22E-07	81.33	765.56	-564.50	-2.56E+04
204	Paclitaxel	-441.60	-0.06	8.51E-05	3.06E-05	3.96E-07	-2.53E-07	0.42	-82.98	72.82	3.83E+03
205	Palbociclib	-5635,98	-1,44	1,59E-04	7,43E-03	-8,22E-06	-5,22E-07	-52,96	-1360,61	1059,87	7,03E+04
206	Pantoprazole sodium sesquihydrate	-15276,22	-6,00	1,26E-03	3,06E-02	-3,31E-05	-4,24E-06	-114,34	-3756,25	2876,75	2,08E+05
207	Paracetamol	-1024.66	-0.46	1.35E-04	2.03E-03	-2.05E-06	-3.74E-07	-3.40	-209.00	173.73	1.22E+04
208	Pazopanib hydrochloride	2592,57	0,69	-1,56E-04	-5,69E-03	6,24E-06	9,78E-07	115,68	1071,15	-691,92	-4,32E+04
209	p-Dimethylaminoazobenzene	2015.65	-1470.41	1.96E-04	9.39E+00	-1.50E-02	-1.14E-06	-225.75	-393.22	24.39	2.78E+02
210	Penicillin G	-28734.78	-8.24	1.19E-03	4.42E-02	-5.23E-05	-4.17E-06	-188.98	-6705.97	5313.17	3.40E+05
211	Penicillin V	1656.62	0.55	-7.37E-05	-2.88E-03	3.37E-06	2.72E-07	2.04	372.64	-297.54	-2.09E+04
212	Pentoxifylline	-3046.74	0.29	-2.27E-05	7.20E-03	-8.71E-06	-1.34E-06	-643.42	-2836.12	1584.88	6.92E+04
213	Phenazopyridine	-2503.33	-1.27	2.97E-04	5.45E-03	-5.50E-06	-8.34E-07	31.09	-433.95	380.36	3.33E+04

Tableau III.4. *(suite)*

214	Phenol	1479.24	0.66	-1.38E-04	-3.00E-03	3.20E-06	3.97E-07	1.98	320.26	-257.68	-2.06E+04
215	Phenylbutazone	9727.83	3.86	-7.95E-04	-2.04E-02	2.31E-05	2.77E-06	66.19	2391.27	-1836.94	-1.29E+05
216	Phenylephrine hydrochloride	6431.68	1.27	-1.21E-05	-5.37E-03	7.79E-06	-2.30E-07	-109.61	861.28	-904.24	-5.36E+04
217	Phenytoin	-4527.11	-1.84	3.56E-04	9.53E-03	-1.10E-05	-1.17E-06	-20.81	-1041.70	824.03	5.62E+04
218	Pholcodine	-11810.30	-4.39	9.04E-04	2.41E-02	-2.69E-05	-3.32E-06	-172.13	-3212.23	2376.00	1.62E+05
219	p-Hydroxyazobenzene	325.72	330.13	4.43E-06	-2.11E+00	3.37E-03	-1.37E-07	-70.82	-153.03	48.98	2.02E+02
220	Picric acid	-6706.80	-2.58	4.71E-04	1.35E-02	-1.67E-05	-1.48E-06	0.48	-1399.31	1161.68	7.56E+04
221	Pindolol	1499.63	0.72	-1.27E-04	-2.30E-03	2.50E-06	2.17E-07	-91.85	-0.60	-106.90	-1.40E+04
222	Piracetam	124.96	-0.25	1.96E-04	2.70E-03	-2.02E-06	-9.72E-07	-124.80	-478.34	205.25	1.44E+04
223	Piroxicam	-684.54	-4.78	1.40E-03	1.90E-02	-1.60E-05	-4.22E-06	498.10	625.79	-372.03	5.63E+04
224	p-Methylbenzene sulfonic acid	-2954.93	-1.15	2.37E-04	6.09E-03	-7.12E-06	-8.20E-07	-14.48	-688.75	542.36	3.62E+04
225	p-Nitroaniline	-2070.18	0.75	-3.04E-04	1.04E-03	-2.66E-06	2.71E-07	-302.06	-1438.58	857.48	2.91E+04
226	p-Nitrophenol	-469.53	-0.24	6.12E-05	9.92E-04	-9.42E-07	-1.70E-07	3.97	-80.71	71.00	5.90E+03
227	Prazosin hydrochloride	8014,83	2,11	-2,51E-04	-1,15E-02	1,37E-05	9,09E-07	63,68	1885,26	-1491,93	-9,47E+04
228	Prednisolone	4233.08	1.40	-1.87E-04	-8.07E-03	9.21E-06	8.46E-07	48.80	1142.14	-847.45	-5.81E+04
229	Prednisone	-3594.11	-1.64	4.29E-04	8.02E-03	-8.42E-06	-1.35E-06	-20.18	-849.61	658.37	4.89E+04
230	Probenecid	747.86	0.62	-1.81E-05	1.41E-03	-1.14E-06	-7.48E-07	-283.64	-991.05	408.28	1.42E+04
231	Progesterone	-10860.01	-3.14	5.52E-04	1.88E-02	-2.13E-05	-2.29E-06	-226.98	-3141.16	2286.94	1.45E+05
232	Propranolol	1063.63	0.59	-1.65E-04	-3.73E-03	4.13E-06	7.11E-07	36.10	418.17	-270.26	-1.97E+04
233	Propyl 4-Hydroxybenzoate	-477.31	0.44	-1.70E-04	-1.44E-03	1.24E-06	4.50E-07	-35.76	-204.82	141.04	1.34E+03
234	Propyl p-Hydroxybenzoate	-7941.09	-3.29	7.10E-04	1.75E-02	-2.01E-05	-2.44E-06	-57.80	-1929.89	1493.08	1.01E+05
235	Protocatechualdehyde	13375.56	4.51	-7.15E-04	-2.29E-02	2.67E-05	2.31E-06	29.03	2945.32	-2379.07	-1.63E+05
236	Protocatechuic acid	-12396.75	-3.72	5.35E-04	2.01E-02	-2.37E-05	-1.91E-06	-89.65	-2947.63	2313.51	1.49E+05
237	p-Toluenesulfonamide	133.35	0.16	-3.83E-05	-6.89E-04	7.05E-07	1.16E-07	-4.43	24.08	-19.31	-3.29E+03
238	Pyrocatechol	983.46	0.53	-1.08E-04	-2.32E-03	2.54E-06	2.79E-07	-1.12	197.90	-164.50	-1.38E+04
239	Quetiapine hemifumarate	6712.59	3.46	-7.99E-04	-1.81E-02	1.97E-05	2.79E-06	63.16	1809.85	-1325.20	-1.03E+05
240	rac-Boc-piperazine	14076.73	3.92	-6.66E-04	-2.51E-02	2.99E-05	3.01E-06	337.94	4231.88	-3051.02	-1.85E+05
241	Racemic paroxetine	-5263.22	-1.11	1.09E-04	6.92E-03	-8.61E-06	-5.01E-07	-106.11	-1409.00	1068.54	6.05E+04
242	Raloxifene	4568.47	1.53	-3.08E-04	-7.33E-03	7.78E-06	9.72E-07	10.12	1011.46	-810.96	-5.90E+04
243	Regorafenib monohydrate	-10382,96	-3,79	7,89E-04	2,12E-02	-2,29E-05	-2,96E-06	-204,57	-3021,47	2177,43	1,50E+05
244	Repaglinide	-4687,67	-1,17	1,07E-04	5,29E-03	-6,25E-06	-1,72E-07	5,02	-892,85	775,22	5,04E+04

Tableau III.4. *(suite)*

245	Resorcinol	1801.73	0.21	4.21E-05	-1.10E-03	1.82E-06	-1.68E-07	3.26	336.80	-301.50	-1.60E+04
246	Riluzole	4228.43	1.68	-3.32E-04	-8.37E-03	9.71E-06	1.05E-06	-1.12	891.34	-732.53	-5.15E+04
247	Rivaroxaban	3745.36	1.64	-3.96E-04	-9.80E-03	1.10E-05	1.64E-06	62.35	1139.12	-805.31	-5.55E+04
248	Rosuvastatin	-1641.06	-0.38	4.02E-05	2.28E-03	-2.67E-06	-2.03E-07	-15.28	-407.18	314.25	1.90E+04
249	Salicylamide	1927.80	1.09	-3.23E-04	-7.25E-03	7.73E-06	1.43E-06	103.99	902.98	-555.80	-3.98E+04
250	Salicylic acid	-6299.78	1671.18	-1.42E-04	-1.07E+01	1.71E-02	2.54E-06	925.88	1895.85	-419.18	-5.12E+02
251	Sertraline hydrochloride	-5840,28	-2,29	4,36E-04	1,01E-02	-1,10E-05	-1,15E-06	40,84	-1045,66	920,35	6,96E+04
252	Sildenafil citrate	-671.04	0.17	-6.66E-05	1.46E-04	-4.53E-07	7.06E-08	-61.23	-338.39	215.07	7.52E+03
253	Simvastatine	1505.56	0.57	-1.17E-04	-2.96E-03	3.36E-06	3.81E-07	24.48	403.46	-301.94	-2.11E+04
254	Sodium Valproate	7308,73	3,15	-6,28E-04	-1,45E-02	1,60E-05	1,85E-06	-62,24	1380,07	-1179,39	-9,22E+04
255	Sorafenib tosylate	7006,78	3,05	-6,52E-04	-1,36E-02	1,47E-05	1,88E-06	-68,23	1264,64	-1101,57	-8,87E+04
256	Spironolactone	2111.87	0.84	-1.27E-04	7.21E-04	-7.71E-07	-3.78E-07	-345.26	-863.43	249.81	2.26E+03
257	Sulfabenzamide	774.07	-1.04	4.31E-04	3.23E-03	-2.15E-06	-1.10E-06	64.81	358.78	-247.10	-6.90E+01
258	Sulindac	-1937.58	1.65	-5.49E-04	-3.77E-03	2.12E-06	1.27E-06	-389.82	-1396.45	857.96	1.41E+04
259	Sunitinib malate	19620,79	6,61	-1,07E-03	-3,09E-02	3,54E-05	2,99E-06	-77,91	3776,74	-3234,81	-2,29E+05
260	T2MBP [tris(2-methylbutyl) phosphate]	185.92	0.12	-3.55E-05	-7.43E-04	7.68E-07	1.52E-07	3.65	76.78	-48.17	-3.82E+03
261	TCMTB[2(thiocyanomethylthio)benzothiazole]	-8808.83	13750.30	3.07E-04	-8.33E+01	1.26E-01	-7.59E-07	30.31	-1651.55	1438.63	9.71E+04
262	Tamsulosin	2792.37	1.39	-3.32E-04	-7.23E-03	8.38E-06	1.16E-06	-21.49	592.45	-480.48	-3.58E+04
263	Tebuconazole	-401.74	-184.54	-1.60E-04	1.12E+00	-1.69E-03	5.60E-07	19.94	18.67	24.63	-2.05E+02
264	Temozolomide	-3725.27	-1.21	2.15E-04	6.50E-03	-7.18E-06	-7.74E-07	-47.27	-968.07	730.23	4.90E+04
265	Teriflunomide	-552.40	-0.42	1.37E-04	2.22E-03	-1.55E-06	-5.08E-07	-46.37	-326.31	183.88	1.74E+04
266	Testosterone	-188.86	-0.16	5.39E-05	2.49E-04	8.76E-08	-6.62E-08	6.59	8.55	8.05	2.56E+03
267	Tetramethylpyrazine	-305.97	-0.05	1.25E-07	-4.41E-05	1.75E-08	7.36E-08	10.94	4.87	24.26	3.54E+01
268	Theobromine	3274.20	4.26	-9.35E-04	-7.56E-03	5.99E-06	1.08E-06	-1057.33	-2725.47	1111.26	-3.34E+03
269	Theophylline	1566.16	-2.56	8.09E-04	5.83E-03	-3.12E-06	-1.77E-06	529.47	1751.28	-1016.20	-9.03E+03
270	Thymidine	-10621.14	-4.80	7.15E-04	2.13E-02	-2.66E-05	-1.55E-06	185.86	-1459.61	1477.57	1.11E+05
271	Thymol	-21477.25	-6.44	1.08E-03	3.15E-02	-3.67E-05	-3.30E-06	59.61	-4292.82	3630.41	2.40E+05
272	Tolmetin	-17691.24	-2.11	-1.31E-04	1.59E-02	-2.10E-05	-1.39E-07	-421.57	-4908.77	3693.25	1.97E+05
273	Tolfenamic acid	2104.56	0.13	4.92E-05	-1.83E-03	2.70E-06	2.96E-09	67.78	667.79	-481.11	-2.41E+04
274	Tramadol hydrochloride	254.59	0.15	-3.06E-05	-7.91E-04	1.24E-06	8.80E-08	-7.84	18.61	-30.37	-1.14E+03

Tableau III.4. *(suite)*

275	Triamcinolone acetonide	-3648,00	-2,53	6,10E-04	1,17E-02	-1,31E-05	-1,75E-06	18,34	-706,08	591,04	5,03E+04
276	Triclocarban	4248.24	2.56	-4.86E-04	-7.26E-03	7.57E-06	7.14E-07	-409.44	-448.44	-81.35	-3.48E+04
277	Triphenylene	2639.56	-1.66	6.64E-04	6.97E-03	-5.33E-06	-2.13E-06	53.12	533.18	-499.24	-1.13E+03
278	Triphenylmethyl chloride	3520.84	1.18	-3.14E-04	-1.03E-02	1.09E-05	1.71E-06	415.89	2212.40	-1300.60	-7.86E+04
279	Triphenyltin chloride	-3107.38	6.45	-2.04E-03	-2.30E-02	1.78E-05	6.08E-06	-1114.52	-2658.48	1698.97	-2.37E+04
280	Uracil	5952.13	1.84	-1.89E-04	-9.45E-03	1.11E-05	6.50E-07	-9.19	1305.05	-1052.79	-7.43E+04
281	Xanthohumol	-1851.96	4.32	-1.12E-03	-7.47E-03	3.27E-06	2.03E-06	-1454.43	-4092.95	2219.71	3.01E+04
282	Zopiclone	7261.94	2.64	-4.74E-04	-1.31E-02	1.50E-05	1.51E-06	8.55	1582.60	-1280.74	-9.04E+04

III.3.2. Analyse comparative des performances des différents modèles

Comme mentionné précédemment, vingt modèles basés sur la densité, répertoriés dans le tableau III.2, ont été utilisés pour corréler les données expérimentales de solubilité. Les résultats de cette corrélation sont présentés sous forme des tableaux comparatifs (III.5), (III.6), et (III.7).

La première analyse comparative est basée sur l'erreur relative absolue moyenne (ERAM). Le tableau III.5 présente les valeurs de l'ERAM pour chaque composé individuel, ainsi que la valeur globale pour chaque modèle. Les colonnes du tableau correspondent aux vingt modèles étudiés, y compris le modèle proposé dans cette recherche, tandis que les lignes représentent les 282 composés analysés. Comme l'indique le tableau III.5, tous les modèles basés sur la densité étudiés dans ce travail ont montré une corrélation acceptable avec la majorité des données de solubilité dans le CO_2 supercritique. Cependant, leurs performances varient en fonction du système étudié, entraînant de légères fluctuations dans le classement des modèles les plus performants. Il est à noter que certains ensembles de données, tels que le système 75 (Chlorothalonil-CO_2-SC) et le système 92 (Acide corosolique-CO_2-SC), ont généré des valeurs d'ERAM relativement élevées pour tous les modèles. À l'inverse, d'autres systèmes, comme le système 173 (Ménadione-CO_2-SC), a conduit à des valeurs d'ERAM plus faibles. Cette variabilité pourrait être liée à des différences dans la qualité ou la précision des données expérimentales collectées, aux caractéristiques particulières des interactions soluté-solvant, à la diversité structurale des composés, ainsi qu'à la sensibilité des modèles aux paramètres ajustables.

Tableau III.5. *Les valeurs de l'ERAM% pour les 282 composés pharmaceutiques calculées par chaque modèle.*

N⁰	Soluté solide	CH	AL	DVA	KJ	BR	GO	MST	SS	JB	GM2	JN	KS	HO	KH	BI	SM	BE	WA	SOD1	SOD2	Modèle propose
1	(S)-Boc-piperazine	25.2	11.52	20.35	36.22	29.21	17.35	31.60	12.62	13.72	11.14	17.64	10.88	14.12	13.01	11.94	10.39	7.43	12.48	13.47	14.12	**4.30**
2	1.8-Dihydroxy-9-anthrone	19.30	10.59	18.83	11.74	18.99	10.47	18.49	18.41	8.36	10.54	12.14	12.53	11.81	11.80	9.47	8.59	6.58	14.44	10.54	15.45	**6.11**
3	10-Undecenoicacid	20.22	12.09	19.64	12.71	17.41	9.41	17.14	18.96	11.45	11.51	12.58	12.72	12.91	9.99	11.86	11.14	10.89	13.84	10.82	12.10	**7.27**
4	1-Chloro-2.4-dinitrobenzene	5.09	3.09	5.09	4.71	5.80	**0.78**	5.87	4.98	3.95	4.70	4.43	3.48	4.81	4.71	3.47	2.09	2.14	4.16	4.36	4.63	0.87
5	1-Hydroxy-2.4-dimethyl-9-anthrone	44.92	37.83	44.88	40.35	44.21	39.21	44.60	44.90	38.24	40.02	41.71	40.68	41.13	41.83	38.14	36.34	34.92	40.59	36.99	46.21	**34.72**
6	1-Hydroxy-2-ethyl-9-anthrone	18.35	10.18	18.20	11.01	15.03	16.20	14.13	17.63	10.62	11.29	15.68	16.05	11.93	12.91	11.36	10.77	9.47	18.06	10.12	18.02	**8.28**
7	1-Hydroxy-2-methyl-9-anthrone	18.50	13.80	17.97	14.32	16.64	17.14	16.20	17.86	11.31	13.59	16.58	17.10	15.23	15.91	14.29	12.52	**10.36**	16.63	14.04	19.50	10.53
8	1-Hydroxythioxanthone	9.44	3.61	9.37	3.62	10.74	7.42	9.36	7.46	3.27	3.47	5.31	5.20	3.90	5.53	3.66	3.39	2.99	7.55	3.40	6.45	**2.35**
9	1.5 Naphtalenediamine	7.49	7.21	6.61	9.12	8.19	10.21	7.38	5.52	5.58	6.77	6.91	2.97	7.49	6.66	3.82	4.02	2.70	11.37	5.98	6.75	**2.13**
10	2.2.-Oxybis(N.N-dibutylacetamide)	8.50	8.39	9.45	9.45	9.57	7.28	10.09	8.90	7.02	9.49	8.98	8.83	8.70	9.70	8.28	7.78	9.20	9.26	8.95	8.42	**6.08**
11	2.2.-Oxybis(N.N-diethylacetamide)	9.16	9.09	3.60	9.02	8.53	9.09	9.00	8.42	3.21	3.29	8.48	4.08	8.80	3.51	8.09	7.56	3.06	9.85	3.41	5.13	**2.78**
12	2.2.-Oxybis(N.N-dihexylacetamide)	12.34	8.80	11.05	10.59	10.62	9.87	9.99	9.97	7.69	9.32	12.25	9.71	8.83	10.70	8.87	8.60	7.99	10.83	7.86	10.81	**5.24**
13	2.4-Dinitrophenol	66.38	55.75	64.27	60.81	76.71	45.95	74.55	61.09	43.48	56.89	63.14	61.55	56.43	44.79	57.84	59.18	44.33	57.89	45.04	51.40	**40.17**
14	2.4.7-Triamino-6-phenylpteridine	12.20	8.48	10.91	10.00	11.11	18.44	9.90	9.57	6.88	7.73	8.02	8.41	8.58	11.41	8.68	8.00	7.55	14.23	8.34	9.79	**4.51**
15	2.5-Dinitrophenol	36.66	22.52	36.29	28.11	44.62	11.59	45.44	40.15	17.37	27.76	30.84	26.76	31.60	30.30	20.26	16.63	18.51	19.95	15.44	23.90	**9.97**
16	2-Hydroxyisobutyric acid	5.84	4.45	5.20	5.54	7.29	10.01	7.06	5.91	4.43	3.63	5.29	4.68	5.12	5.08	2.31	2.25	**1.90**	3.62	4.38	6.47	1.92
17	2-Methoxybenzoicacid	3.54	2.87	3.49	3.78	6.63	15.27	6.58	3.54	4.07	2.88	3.39	3.06	2.98	3.86	3.14	2.75	2.59	5.73	1.79	2.71	**1.34**
18	2-Naphthol	6.50	4.30	6.50	6.24	8.09	13.41	6.73	5.39	4.89	5.35	6.45	5.44	5.30	5.86	5.02	3.91	3.41	5.38	4.29	6.55	**1.81**
19	2-Phenyl-4H-1.3-benzoxazin-one	33.07	27.46	27.34	29.17	38.25	**12.30**	38.85	32.73	23.01	20.73	21.10	20.87	28.13	21.76	25.13	21.08	14.40	43.73	20.73	27.83	**12.30**
20	2-Propenamide	10.75	8.44	10.20	9.34	16.34	15.30	15.47	10.03	7.96	7.75	10.13	9.59	8.66	9.07	8.22	8.55	7.56	11.22	8.60	10.47	**5.34**
21	2-Trifluoromethylbenzoic acid	7.61	5.14	7.09	14.41	10.36	17.59	10.42	7.26	8.41	5.76	7.01	7.33	6.78	8.54	6.16	5.11	4.25	12.37	4.57	5.66	**2.47**
22	3-Acetylpyridine	12.48	10.05	12.23	10.53	13.88	8.46	14.94	12.65	5.71	10.41	7.57	4.78	11.07	7.20	6.72	4.54	3.93	17.31	6.73	11.16	**2.87**
23	3-Aminobenzoic acid	5.96	2.65	5.96	2.60	10.03	6.58	9.68	4.34	4.60	2.21	3.83	3.30	2.78	3.02	2.69	2.74	2.17	7.84	2.65	4.44	**1.51**
24	3-Trifluoromethylbenzoic acid	17.39	14.36	13.96	15.40	16.61	16.01	15.65	13.22	13.12	13.46	16.76	12.11	15.13	14.41	13.69	9.56	9.54	17.01	14.03	17.00	**6.86**
25	4-Aminoantipyrine	9.59	6.34	9.54	17.44	11.43	18.02	12.32	8.84	7.11	7.44	7.46	7.57	7.29	8.88	7.83	6.70	6.63	7.20	7.20	7.95	**3.84**
26	4-Aminosalicylic acid	3.34	2.80	3.03	5.82	4.90	11.99	4.16	2.91	5.47	2.53	2.38	2.71	2.80	3.36	2.81	2.45	2.55	6.59	2.65	4.21	**2.13**
27	4.4-Diaminodiphenylmethane	10.09	9.26	8.36	11.56	10.34	11.91	9.05	7.19	6.31	8.34	9.35	4.35	9.51	8.45	4.69	5.75	4.00	15.03	6.92	9.04	**2.52**
28	4-Dimethylaminoantipyrine	7.87	6.92	7.87	16.00	10.86	17.43	10.88	7.96	7.01	6.94	7.19	6.87	7.30	9.76	6.08	6.40	5.74	10.36	6.75	6.30	**3.87**
29	4-Hydroxybenzaldehyde	6.46	3.47	5.22	6.76	7.98	16.53	7.36	4.12	7.65	4.85	4.25	4.13	5.00	5.51	3.39	1.87	1.99	12.39	4.66	4.12	**1.68**

Tableau III.5. *(suite)*

30	4-Trifluoromethylbenzoic acid	8.02	6.12	6.49	10.40	10.52	12.96	9.72	6.98	6.75	6.56	7.59	6.87	8.05	9.35	5.09	5.35	4.27	12.90	5.80	6.41	**2.53**
31	5-Fluorouracil	11.96	9.74	11.96	10.95	19.00	9.55	19.29	11.67	14.07	10.67	9.48	9.52	10.75	14.45	10.53	13.25	9.69	27.67	10.21	15.98	**9.12**
32	5-hydroxymethylfurfural	8.59	2.62	8.58	4.93	8.54	3.88	8.04	6.99	2.52	4.17	4.63	3.17	4.65	4.00	4.26	2.56	2.24	7.90	2.75	2.62	**1.89**
33	Acenaphthene	12.95	12.78	11.82	14.00	16.09	14.39	16.11	12.45	15.33	11.73	13.96	12.45	12.87	13.10	12.45	12.42	8.95	13.99	12.09	12.65	**7.43**
34	Acetylferrocene	24.88	24.51	23.72	26.24	25.32	19.68	26.89	24.32	20.28	24.26	23.77	24.60	23.93	23.54	23.91	24.13	17.07	28.75	21.83	25.89	**8.99**
35	Alendronate	15.48	12.29	13.85	12.37	12.89	27.12	10.07	9.83	14.07	10.61	13.03	9.60	11.14	16.20	10.15	7.01	8.61	15.55	12.06	13.94	**3.08**
36	All-trans retinoic acid	7.58	5.81	6.90	12.65	9.90	27.24	9.83	7.11	11.42	6.08	7.23	6.80	6.79	5.03	6.85	6.53	4.89	11.69	4.34	4.45	**2.35**
37	Amical-48(diiodomethyl p-tolyl sulfone)	8.99	7.65	8.99	10.92	11.16	14.08	11.12	7.98	9.94	8.88	9.37	8.29	8.66	9.09	8.15	7.99	6.30	13.95	7.60	6.70	**5.50**
38	Amiodarone hydrochloride	9.02	8.52	8.68	14.55	11.13	18.37	10.82	8.82	6.20	8.60	8.31	7.72	9.15	9.46	7.54	8.37	7.12	12.65	8.14	7.85	**4.96**
39	Amlodipine Besylate	13.25	8.08	12.86	11.18	18.69	6.16	17.89	11.07	7.80	9.35	9.68	9.19	9.27	7.22	9.27	8.22	6.37	15.54	6.25	6.60	**3.16**
40	Ammonium benzoate	10.07	5.43	10.35	6.39	12.74	9.15	11.45	3.59	5.60	6.15	7.11	3.53	5.38	5.67	3.83	4.03	2.83	9.72	5.20	5.06	**2.13**
41	Amoxicillin	7.67	3.71	7.55	5.66	3.48	16.30	6.14	6.87	12.44	4.12	7.05	4.68	5.00	9.11	3.98	3.02	2.69	9.69	3.63	8.88	**2.40**
42	Anastrozole	11.01	7.22	9.12	9.51	7.25	17.26	6.78	9.81	10.15	7.38	8.85	9.26	7.75	10.06	7.65	6.97	**4.49**	15.45	7.11	13.00	5.07
43	Anthracene	5.01	4.52	4.51	7.28	6.82	13.89	5.44	4.21	4.98	4.40	4.68	3.87	4.93	5.26	4.18	3.23	3.27	5.40	4.38	5.23	**2.58**
44	Antipyrine	8.40	6.57	8.05	16.92	10.90	17.91	11.42	8.41	7.10	6.38	6.33	6.25	6.88	9.03	6.03	6.11	5.66	8.75	6.38	6.30	**3.57**
45	Aprepitant	**2.71**	12.55	20.50	15.22	20.26	10.09	17.81	10.79	11.97	9.19	17.91	10.65	10.82	13.32	9.27	8.15	7.58	16.83	11.46	14.16	6.11
46	Aspirin	6.48	5.94	6.40	17.31	11.46	21.77	13.43	6.39	10.22	5.71	8.42	6.19	5.50	8.02	5.62	5.94	**4.91**	19.00	5.89	7.82	5.00
47	Atorvastatin	12.97	4.04	12.57	10.58	3.71	30.56	8.65	10.70	11.94	5.90	10.13	9.09	6.87	10.64	5.51	3.84	3.89	16.13	3.89	15.98	**2.74**
48	Atropine	18.88	17.66	17.33	17.56	18.28	16.45	19.83	18.04	19.45	16.98	20.41	16.68	18.23	16.80	15.18	16.24	**12.56**	18.55	17.09	19.15	15.51
49	Azadirachtin	22.26	22.55	22.26	24.99	22.56	25.98	23.24	22.60	**20.50**	22.95	23.09	23.29	22.50	22.90	23.83	23.52	26.12	26.68	22.47	23.51	21.35
50	Azathioprine	6.23	5.52	5.25	6.72	8.49	11.30	7.11	5.00	7.28	5.20	5.09	5.10	5.52	6.59	4.88	4.95	4.71	9.41	5.98	5.77	**3.25**
51	Azelaic acid	24.34	21.57	24.34	22.49	24.78	27.86	24.82	24.63	17.75	21.91	18.41	16.89	22.01	**15.89**	20.27	17.11	16.89	23.27	16.12	23.91	16.53
52	Azobenzene	3.13	0.76	3.13	6.16	8.02	9.69	7.77	2.99	6.55	2.59	3.17	3.03	2.63	2.81	2.54	0.83	0.64	7.12	1.47	1.81	**0.14**
53	Azodicarbonamide	20.00	12.41	19.20	17.71	26.77	**6.77**	26.90	20.46	11.90	13.80	12.84	10.62	15.26	19.11	15.56	11.69	10.51	15.73	11.74	13.21	7.61
54	Beclomethasone dipropionate	11.96	9.87	11.34	11.20	11.84	7.02	11.82	11.96	6.53	9.54	8.74	8.08	10.70	9.14	8.14	7.66	6.05	9.29	9.07	11.38	**3.96**
55	Benzamide	13.82	5.49	14.21	8.10	15.35	6.31	13.91	6.24	4.32	5.49	9.33	5.94	4.80	3.62	3.98	4.62	2.37	11.21	3.79	5.11	**1.72**
56	Benzene sulfonamide	16.54	5.00	16.51	28.00	20.68	38.50	22.22	16.00	15.43	10.40	13.66	14.45	12.13	14.68	8.36	4.73	3.86	14.39	6.10	11.56	**3.12**
57	Benzocaine	11.82	11.99	10.97	15.31	12.22	15.15	13.10	12.00	8.33	11.13	10.68	11.05	12.09	12.55	11.16	9.67	**4.87**	13.37	11.48	13.70	5.79
58	Benzoin	6.52	5.55	5.45	10.55	6.48	10.22	6.72	6.53	4.27	5.15	4.71	3.93	6.30	6.31	4.76	2.80	3.10	7.35	4.11	5.98	**2.18**
59	Bisacodyl	15.97	10.85	15.45	12.52	14.31	10.68	13.94	15.94	7.17	12.29	12.82	12.96	13.45	15.06	11.02	9.16	6.60	12.22	12.35	17.30	**3.72**
60	Budesonide	13.26	10.40	12.77	12.14	12.91	7.12	12.92	13.27	6.22	10.36	8.46	7.18	11.48	8.46	7.05	6.65	5.97	9.37	8.62	12.63	**5.01**
61	Buprenorphine hydrochloride	28.18	24.79	28.06	25.34	27.10	16.31	27.44	28.22	15.39	25.11	22.10	19.25	26.13	21.30	20.14	18.73	13.36	22.98	17.96	28.91	**11.42**
62	Busulfan	12.89	8.02	12.81	8.10	14.64	10.05	13.89	11.96	5.79	8.39	9.04	9.14	9.23	9.05	6.44	5.54	4.66	7.44	7.82	11.41	**3.76**
63	Caffeine	4.96	3.43	3.26	3.45	5.66	3.39	3.53	3.20	2.88	2.95	3.07	3.21	3.29	5.43	3.24	2.90	2.86	5.15	3.39	3.94	**2.49**

Tableau III.5. *(suite)*

64	Captopril	6.51	4.20	6.52	7.57	6.48	12.66	6.76	6.14	3.17	4.10	3.54	3.67	4.40	4.03	3.61	3.59	3.36	6.79	3.42	6.54	**1.95**
65	Cannabinol	31.74	26.71	9.08	31.92	33.29	6.06	33.49	23.61	31.80	8.69	32.44	22.03	28.06	32.29	23.90	20.32	5.02	28.66	19.59	31.97	**4.89**
66	Capecitabine	10.43	5.85	10.67	9.58	8.53	11.57	10.27	11.61	11.66	9.05	12.58	11.00	10.60	11.39	8.54	6.92	5.42	6.38	5.49	12.72	**4.23**
67	Carbamazepine	46.47	15.78	45.21	36.57	52.25	16.56	53.26	44.45	15.71	19.76	27.76	26.03	24.68	19.00	18.78	14.91	14.12	20.11	17.31	21.81	**11.68**
68	Carvedilo	38.78	32.32	25.16	36.89	41.52	19.58	41.12	37.95	36.14	23.05	38.46	34.02	35.21	34.07	33.19	31.94	21.51	35.22	26.63	28.07	**13.83**
69	Carvone	35.55	5.73	35.55	32.58	36.88	7.77	36.85	9.68	4.56	11.71	29.00	8.15	11.52	12.56	6.01	5.77	5.65	12.06	**2.75**	18.25	6.22
70	Cefixime trihydrate	2.39	2.33	1.16	2.37	3.66	0.64	3.47	2.38	3.01	0.70	2.88	2.11	2.39	1.81	1.95	2.22	0.61	2.03	2.20	2.18	**0.60**
71	Celecoxib	2.25	2.24	1.80	5.08	2.27	6.21	2.16	2.17	2.86	1.78	1.75	1.74	2.25	3.00	1.74	1.42	1.34	4.88	2.04	2.40	**1.07**
72	Cetirizine	37.07	33.90	36.54	33.94	34.86	43.43	35.54	36.86	38.00	32.30	35.75	34.20	34.40	32.05	33.60	34.85	33.20	35.84	34.19	36.30	**29.06**
73	Chlormezanone	8.06	8.08	7.96	11.16	9.48	16.12	11.30	8.11	6.73	7.64	7.99	5.30	8.06	7.48	6.29	4.89	4.84	8.56	6.95	8.90	**4.52**
74	Chloroquine	17.20	11.85	17.17	11.20	18.37	13.15	17.22	15.59	8.53	11.51	11.67	11.34	12.32	12.70	9.81	8.78	8.63	11.52	10.61	13.17	**7.17**
75	Chlorothalonil	164.21	162.7	164.2	164.6	285.4	**20.99**	285.5	145.9	24.94	162.4	65.98	60.46	160.7	24.19	145.2	147.0	148.69	158.91	22.80	33.47	117.8
76	Chlorothiazide	7.18	6.50	7.24	6.25	12.68	6.26	11.75	6.84	5.84	6.64	6.36	7.03	6.24	5.83	6.38	6.57	6.79	7.38	5.90	5.38	**2.17**
77	Chlorpheniramine maleate	15.50	13.47	13.06	17.20	23.34	**7.55**	25.51	14.42	12.78	12.94	14.81	7.66	15.34	11.78	13.20	13.24	11.36	13.49	8.27	11.48	11.47
78	Cholesterol	7.99	8.08	8.45	13.10	9.97	19.74	10.73	7.88	7.11	8.33	7.95	7.86	7.77	10.03	7.74	7.89	8.68	9.74	7.08	8.12	**5.32**
79	Cholesteryl acetate	10.89	10.02	10.32	19.87	14.90	32.55	15.20	10.82	11.64	10.53	10.84	10.96	11.07	14.22	10.45	9.05	9.74	16.72	9.91	9.79	**7.13**
80	Cholesteryl benzoate	7.15	6.70	6.98	8.69	7.92	10.44	8.59	6.65	8.40	6.97	7.67	6.45	7.01	7.02	6.66	6.04	5.96	7.08	5.71	7.24	**5.65**
81	Cholesteryl butyrate	12.09	11.98	11.87	13.54	12.45	18.71	11.71	11.37	7.47	11.82	12.24	11.41	11.88	14.42	12.16	11.52	10.34	13.15	11.61	11.43	**5.98**
82	Cinnarizine	6.89	5.48	6.46	7.62	5.97	8.21	6.08	6.06	4.87	5.99	6.31	5.75	6.51	8.44	6.17	4.14	3.89	7.78	4.14	6.84	**2.93**
83	Clemastine fumarate	18.15	11.77	16.45	15.76	22.10	12.62	21.70	17.08	11.56	7.04	10.28	9.46	13.50	8.77	11.35	10.26	5.46	14.73	9.11	10.42	**4.72**
84	Climbazole	5.57	5.20	5.61	7.72	6.05	11.64	6.34	5.30	**4.82**	5.70	5.36	5.20	5.58	7.08	5.57	5.12	5.07	5.44	5.10	6.34	4.89
85	Clobetasol propionate	21.26	14.38	21.26	15.69	20.57	10.75	20.15	21.43	12.02	15.82	15.35	14.80	17.41	16.71	12.48	10.95	8.92	12.98	14.80	20.86	**7.75**
86	Clofenamic acid	4.79	4.39	4.87	8.12	4.78	16.20	4.99	4.72	6.60	4.80	4.66	4.74	4.70	5.50	4.72	4.22	4.48	6.63	4.36	5.53	**4.07**
87	Clofibric acid	12.39	11.23	12.39	19.61	13.70	14.71	13.87	12.30	8.57	10.96	10.47	10.00	11.24	11.08	10.92	10.77	10.31	12.08	9.69	11.45	**8.00**
88	Clotrimazole	8.54	2.83	8.50	11.47	2.81	26.76	6.91	7.38	8.63	4.76	7.55	7.03	5.14	8.34	4.54	3.71	2.65	11.45	**2.18**	11.44	2.21
89	Clozapine	28.28	24.09	27.86	24.29	25.64	18.14	26.54	30.72	17.77	24.82	25.43	22.72	25.96	25.86	18.75	15.02	18.06	20.44	27.13	30.21	**7.67**
90	Codeine	18.06	12.85	17.63	12.28	17.82	11.61	16.58	16.00	10.73	12.41	13.78	14.37	12.65	13.41	12.58	12.84	12.38	17.19	12.47	13.89	**6.68**
91	Codeine phosphate	9.51	8.78	7.96	8.95	12.61	10.15	12.20	9.53	10.62	6.10	10.83	9.50	8.96	8.91	8.71	9.47	5.97	9.76	8.68	9.10	**4.21**
92	Corosolic acid	173.16	217.4	144.3	890.3	792.4	454.9	802.3	371.8	90.09	196.1	159.5	358.1	286.2	143.1	423.7	265.7	246.92	259.70	167.06	280.36	**83.57**
93	Cortisone acetate	28.54	14.76	18.20	22.92	27.26	13.19	27.21	21.87	23.42	15.51	25.65	20.03	21.13	34.60	18.66	15.58	10.95	40.28	18.96	21.64	**9.32**
94	Coumarine-7	9.28	6.64	9.38	8.18	44.72	5.90	44.60	8.55	7.58	8.23	9.27	8.57	8.73	11.62	5.75	4.51	**4.07**	9.45	6.33	8.73	4.31
95	Crizotinib	7.44	6.19	7.29	8.50	10.15	5.67	9.22	6.55	8.89	7.29	7.40	6.61	7.34	8.07	6.03	5.58	4.60	10.00	6.84	6.44	**3.52**
96	Cyproheptadine	10.30	7.23	10.30	8.56	9.00	9.01	9.91	10.45	6.93	8.46	10.19	8.90	9.40	9.93	7.51	7.10	7.11	7.33	8.44	11.27	**6.24**

Tableau III.5. *(suite)*

97	Cyproterone acetate	32.39	17.69	31.91	24.11	31.89	12.41	30.98	30.66	15.81	17.79	15.60	15.27	20.33	16.06	13.47	12.73	11.43	20.40	15.16	23.10	**11.10**
98	Dapagliflozin propanediol monohydrate	15.50	12.62	15.05	13.02	15.24	7.91	14.17	13.31	10.13	12.47	13.16	13.17	12.59	12.19	12.79	12.59	12.30	14.98	11.34	12.93	**7.47**
99	Dasatinib monohydrate	29.77	19.38	30.07	25.53	31.64	16.72	30.50	22.04	13.66	20.86	25.21	19.08	20.10	19.79	19.73	18.90	12.21	28.09	20.44	16.31	**9.58**
100	Desoxycorticosterone acetate	13.84	8.22	11.98	9.91	8.13	16.12	8.30	11.45	5.82	7.64	9.44	9.88	8.89	12.39	8.72	7.90	5.62	12.28	8.10	14.03	**4.00**
101	Dexamethasone	2.10	0.99	2.10	1.41	11.11	0.57	10.93	1.76	0.76	1.00	1.38	1.37	1.04	0.88	0.74	0.68	0.73	1.12	0.92	1.15	**0.34**
102	Diazepam	16.73	7.37	16.73	10.92	19.46	3.85	18.24	14.85	4.99	7.43	7.97	7.91	8.88	8.07	4.65	3.46	2.89	10.39	5.98	12.27	**2.58**
103	Dichlone	21.90	20.29	21.12	27.96	30.70	23.74	32.38	14.73	16.50	21.13	21.99	15.11	21.89	24.18	17.92	10.55	12.76	21.35	18.30	19.61	**3.10**
104	Diclofenac acid	9.57	6.66	8.99	7.52	9.72	20.26	10.29	9.58	13.19	5.34	8.13	5.84	7.25	5.92	4.30	5.05	4.10	10.56	6.00	8.96	**4.04**
105	Diflunisal	19.77	12.46	20.08	14.11	17.10	11.56	17.17	19.52	10.14	13.29	15.55	15.65	14.05	14.64	11.27	11.01	9.87	14.29	8.33	20.35	**4.81**
106	Diheptyl-2.2.-oxidiacetate	3.70	3.57	3.83	4.61	4.63	8.75	5.35	3.69	3.77	3.80	3.70	3.72	3.55	3.72	3.62	**3.54**	3.68	3.83	3.66	3.70	3.59
107	Dinonyl-2.2.-oxidiacetate	6.68	6.07	6.60	7.17	7.05	9.38	7.31	6.70	6.27	6.45	6.41	6.18	6.53	6.29	5.51	5.78	4.52	6.91	4.94	6.41	**3.90**
108	Dipentadecyl-2.2.-oxidiacetate	27.07	4.15	27.00	27.08	34.33	3.48	34.35	13.78	7.53	7.73	7.71	6.77	9.29	7.34	5.49	3.62	3.56	5.93	6.75	11.11	**1.90**
109	Dipentyl-2.2.-oxidiacetate	7.56	7.55	2.09	7.75	8.03	6.52	8.15	7.53	1.38	1.45	7.99	2.37	7.51	3.21	7.57	7.95	1.22	7.60	2.86	5.31	**0.82**
110	Ditridecyl-2.2.-oxydiacetate	4.91	4.83	3.74	5.66	5.19	3.61	5.66	5.01	1.70	2.89	3.49	3.46	4.87	3.41	4.28	4.00	2.18	5.34	2.44	3.04	**1.11**
111	Diundecyl-2.2.-oxidiacetate	8.13	4.45	8.27	8.49	8.50	5.11	8.60	8.16	8.23	6.70	8.21	7.78	7.83	8.07	6.95	4.63	3.54	7.28	6.22	8.10	**1.75**
112	Diuron	9.30	5.19	9.30	16.65	11.13	14.26	12.16	8.25	7.34	5.33	6.29	6.20	5.36	7.29	5.13	5.18	5.21	7.40	5.09	5.16	**3.32**
113	Docetaxel	8.23	7.78	8.53	9.31	7.40	7.73	8.26	7.99	9.25	8.52	9.44	7.50	8.07	8.74	7.67	6.62	6.41	9.38	7.97	8.77	**5.25**
114	Dutasteride	11.22	3.95	11.46	14.04	5.75	34.22	11.48	10.67	10.78	7.25	11.12	9.98	8.24	10.27	6.95	5.03	3.88	10.06	4.79	15.88	**2.82**
115	Empaglifozin	9.22	6.58	8.19	6.79	11.22	12.92	9.85	6.88	6.38	6.62	7.87	6.88	6.59	7.07	6.51	6.70	6.37	8.56	6.00	7.44	**4.51**
116	Epicatechin	**7.77**	8.04	8.50	11.08	9.29	13.66	10.43	7.81	13.86	9.77	10.25	9.39	8.04	9.26	9.21	9.29	10.45	19.55	9.79	8.60	10.60
117	Ergosterol	12.94	11.23	11.69	13.59	15.35	5.56	16.34	10.02	5.63	11.69	11.03	4.24	12.69	10.91	4.02	2.99	3.27	11.31	6.92	12.43	**2.55**
118	Esomeprazole	11.05	9.66	10.82	14.82	13.73	14.41	12.84	9.74	9.33	11.00	10.88	9.33	11.17	11.11	8.50	8.55	8.13	15.32	9.56	8.82	**5.36**
119	Ethanamide	6.40	6.15	6.81	10.65	11.70	17.52	11.06	6.42	6.71	6.41	6.54	6.47	6.44	6.56	6.19	6.10	5.99	8.28	6.29	7.95	**5.23**
120	Ethylene glycol	34.07	33.32	32.28	35.15	39.65	22.59	42.31	28.07	23.23	32.34	29.99	23.20	33.83	30.30	22.73	24.34	22.38	31.12	24.48	34.35	**20.90**
121	Exemestane	22.53	18.16	16.76	18.71	20.44	22.87	21.84	22.28	26.38	10.85	26.11	19.91	19.27	17.71	17.05	20.60	8.63	25.16	17.95	18.99	**8.45**
122	Favipiravir	18.80	9.48	19.03	9.94	14.93	24.40	12.60	13.29	8.62	9.70	12.43	10.52	9.21	9.45	9.32	9.37	9.31	18.28	8.46	11.34	**7.27**
123	Febuxostat	15.78	10.43	15.69	23.86	19.52	28.71	19.84	15.74	14.84	14.61	14.62	13.36	15.13	15.77	10.45	9.50	8.55	17.19	9.58	13.04	**2.32**
124	Fenofibrate	10.09	8.93	9.66	20.31	14.29	21.22	14.98	10.45	7.69	8.26	8.07	7.78	9.10	11.73	8.13	7.56	7.24	10.69	8.46	8.70	**4.48**
125	Ferrocene	9.27	6.75	8.44	8.83	11.19	7.23	11.71	7.34	4.11	6.74	4.82	5.05	7.10	6.82	7.09	6.19	6.05	13.51	**4.01**	5.36	5.30
126	Ferulic acid	5.90	5.20	5.69	5.14	8.88	10.55	8.79	5.00	9.30	4.19	4.99	4.53	4.55	8.14	4.40	4.21	3.03	7.84	4.83	6.32	**2.23**
127	Fexofenadine hydrochloride	25.41	13.27	25.41	17.54	24.56	7.73	23.17	22.07	15.49	12.47	18.05	18.14	16.38	17.61	12.14	11.06	10.83	12.54	14.38	20.21	**8.64**
128	Finasteride	24.42	16.48	24.41	21.09	25.91	14.90	25.52	24.59	15.34	18.93	20.99	19.09	20.46	21.31	13.08	11.56	12.09	15.06	17.60	23.96	**9.26**
129	Fludrocortisone	15.04	8.83	14.56	8.48	13.74	13.84	12.22	12.29	7.44	8.85	11.45	11.27	9.12	9.21	8.56	8.64	8.85	10.48	7.63	11.64	**7.13**

Tableau III.5. *(suite)*

130	Fluoranthene	9.86	9.84	9.57	13.19	11.38	15.26	12.33	8.66	11.02	9.75	10.81	7.82	9.78	9.82	8.74	6.80	6.96	10.48	8.98	10.43	**6.12**
131	Fluoxetine hydrochloride	11.14	10.21	11.15	11.36	11.89	13.80	11.76	11.16	14.17	15.21	11.82	11.02	11.00	10.06	11.00	10.30	**9.89**	12.53	10.03	10.75	**9.89**
132	Flurbiprofen	11.36	6.70	11.35	8.08	15.21	7.65	14.02	8.51	6.18	7.67	8.37	7.60	7.67	7.83	7.62	6.72	6.64	8.02	6.55	7.55	**6.12**
133	Flutamide	19.86	19.77	19.83	21.76	20.09	21.04	21.36	20.63	13.39	19.65	19.33	15.90	19.80	18.84	17.54	15.63	12.57	20.44	17.91	22.12	**11.75**
134	Fluvastatin	15.78	8.28	15.61	9.89	10.81	13.97	11.60	15.32	6.87	10.09	12.04	11.42	11.84	12.19	6.28	3.71	3.02	11.70	7.09	17.95	**2.35**
135	Gabapentin	10.89	9.88	10.62	12.14	10.35	15.76	10.33	10.46	11.71	10.56	10.57	10.37	10.60	13.42	10.55	9.43	8.96	11.04	**8.89**	11.13	9.43
136	Galantamine	29.74	11.84	27.56	17.26	22.47	16.76	20.07	19.94	15.96	14.13	22.14	18.95	14.91	19.28	15.14	10.79	10.78	13.46	11.63	21.72	**5.59**
137	Gemfibrozil	10.81	9.62	10.27	20.85	15.52	23.60	16.45	11.38	9.29	9.38	9.26	9.54	10.01	13.43	9.81	8.84	8.63	11.76	10.21	10.51	**4.68**
138	Geraniol	31.03	16.19	33.81	46.73	45.31	28.40	48.15	25.52	23.45	28.10	31.88	22.94	26.97	41.96	26.93	10.13	11.29	21.82	8.83	25.72	**7.05**
139	Glibenclamide	11.41	9.52	11.12	12.72	9.01	17.26	10.93	11.41	4.65	10.34	9.66	9.48	10.76	11.88	7.36	6.61	4.81	9.22	7.90	13.77	**3.65**
140	Gliclazide	9.85	3.32	9.26	5.01	7.80	12.18	7.51	6.66	**2.15**	3.56	4.30	4.26	3.57	4.91	3.58	3.18	3.02	9.49	3.15	6.90	2.53
141	Haloperidol	4.37	1.18	4.34	5.53	3.70	13.30	3.74	2.74	4.61	1.91	2.06	1.47	1.70	1.93	1.70	1.50	1.05	7.62	0.87	1.64	**0.63**
142	Hinokitiol	8.32	6.65	7.90	9.85	7.64	11.88	7.47	8.13	6.06	6.67	6.65	6.38	6.94	7.17	6.82	6.69	6.04	7.14	6.48	7.45	**3.88**
143	Hydrocortisone	56.22	43.11	56.51	72.20	79.63	47.76	94.25	53.93	41.20	55.91	55.89	52.68	55.06	60.62	54.92	47.12	**24.84**	111.13	47.83	37.67	25.33
144	Hydroxychloroquine sulfate	25.68	14.33	25.17	21.87	30.51	20.85	29.14	21.52	15.85	12.25	15.80	14.58	17.26	12.83	16.82	14.21	**4.68**	24.29	12.56	11.32	4.75
145	Hyoscine	4.41	3.34	4.29	6.02	4.11	5.72	3.02	4.34	4.20	2.80	2.36	2.14	3.68	4.66	2.15	1.86	1.65	4.57	2.60	3.13	**1.19**
146	Ibrutinib	12.71	10.68	12.05	11.32	13.21	13.42	11.65	11.73	11.03	10.73	11.60	11.94	10.63	12.38	11.14	10.99	10.34	12.41	10.67	12.50	**6.32**
147	Ibuprofen	26.54	22.10	26.51	38.84	30.09	52.82	31.03	26.07	23.57	23.80	23.00	22.94	24.03	23.04	23.31	18.00	21.91	20.72	22.76	25.54	**11.10**
148	Ipriflavone	6.08	5.50	6.10	14.63	9.83	13.72	10.34	6.08	5.23	5.46	5.14	4.65	5.53	7.52	4.99	5.05	4.32	9.01	4.83	5.49	**3.45**
149	Imatinib mesylate	50.26	42.93	47.99	46.52	49.72	**10.65**	48.85	48.12	36.43	42.66	41.90	41.73	43.95	42.00	43.53	41.64	32.53	45.23	41.80	44.74	33.60
150	Imipramine HCl	17.61	13.14	17.61	17.63	17.38	7.25	17.40	17.55	7.18	13.07	9.24	7.37	15.46	**7.16**	8.18	7.80	7.81	13.11	7.38	17.60	7.60
151	Iodopropynyl butylcarbamate	5.36	5.10	5.00	5.97	8.81	10.31	9.07	5.04	4.64	4.88	5.03	4.58	5.39	5.18	4.93	4.20	3.41	5.77	4.37	5.31	**2.41**
152	Isoniazid	18.83	13.86	17.65	18.55	19.01	13.80	18.86	15.22	16.08	16.30	18.60	15.37	17.17	17.71	15.79	11.05	10.16	18.98	16.14	17.74	**8.69**
153	Juglone	6.89	6.69	4.82	15.60	7.37	36.06	7.78	4.93	7.23	4.57	6.43	4.60	6.81	8.57	4.61	4.08	3.96	7.74	6.37	7.67	**1.62**
154	Ketoconazole	20.95	9.32	20.63	13.26	13.24	22.36	14.28	19.79	18.40	11.91	21.99	18.89	14.99	14.67	12.68	12.20	6.54	16.71	9.44	21.63	**5.95**
155	Ketoprofen	19.18	17.67	19.01	24.11	18.22	31.11	19.64	16.85	24.80	18.37	19.41	17.32	17.96	17.94	17.12	16.56	16.23	17.43	17.13	18.78	**15.16**
156	Ketotifen fumarate	10.13	9.22	9.71	12.55	11.57	6.91	10.40	8.54	7.41	9.47	9.44	8.36	9.54	10.63	8.23	8.64	7.82	13.24	9.77	8.37	**6.01**
157	Lacosamide	17.78	7.16	17.92	8.10	13.87	18.87	10.79	10.85	5.90	7.87	11.31	8.83	7.54	8.42	7.44	7.36	6.94	17.38	5.68	8.86	**4.09**
158	Lamotrigine	4.28	3.15	4.31	8.55	3.68	11.54	4.97	4.32	3.97	4.12	4.39	4.32	4.17	3.71	3.97	3.53	3.09	5.57	3.24	5.74	**2.66**
159	Lansoprazole	12.34	11.44	11.38	16.30	14.72	39.04	13.89	11.66	8.94	11.37	11.64	9.04	12.28	11.93	8.55	8.63	7.76	15.15	10.53	10.49	**3.96**
160	Lenalidomide	12.24	6.40	10.57	6.66	10.65	16.43	8.83	8.07	7.27	5.64	7.13	6.05	6.26	9.57	6.14	5.82	5.45	11.78	6.49	9.29	**3.20**
161	Letrozole	19.38	14.86	19.17	21.50	16.44	20.91	18.88	19.25	18.75	19.87	22.06	19.84	19.74	19.50	18.33	13.96	**13.53**	16.21	15.82	24.11	13.78
162	Levonorgestrel	15.00	9.64	15.03	11.26	17.96	12.72	16.44	11.62	11.02	9.99	10.68	9.51	9.62	10.52	9.65	9.54	9.98	11.84	9.69	10.57	**7.70**

Tableau III.5. *(suite)*

163	Levulinic acid	47.70	19.15	44.94	61.18	98.22	16.82	95.09	39.09	17.71	39.36	29.20	24.12	43.82	26.74	27.90	21.01	17.88	43.69	15.69	21.53	**6.14**
164	Loratadine	24.74	11.44	24.74	14.13	18.70	20.74	16.96	18.88	10.84	13.73	13.05	12.90	13.70	13.20	13.86	11.00	10.80	21.78	11.31	13.55	**8.61**
165	Losartan potassium	19.29	12.95	19.26	13.82	19.65	10.32	18.86	17.76	12.11	13.49	14.22	14.14	14.05	14.41	10.72	9.84	10.20	12.28	13.32	16.44	**8.15**
166	Lovastatin	5.33	4.08	5.04	9.66	4.46	12.18	5.56	5.05	7.90	4.95	6.32	4.88	5.06	4.25	4.95	4.29	**3.22**	4.81	4.01	5.82	3.70
167	Mandelic acid	95.57	94.63	94.55	94.49	155.5	9.75	151.1	76.42	13.26	91.92	36.69	36.54	92.24	24.91	65.89	71.30	54.93	98.83	**9.53**	24.19	31.52
168	m-Dinitrobenzene	9.80	8.41	9.82	13.38	13.44	8.27	14.13	8.84	6.34	9.47	8.96	8.81	9.48	8.98	8.59	8.24	2.97	12.24	6.74	16.02	**2.40**
169	Medroxyprogesterone acetate	25.58	9.52	24.84	15.38	24.32	4.62	22.20	20.73	6.63	9.43	10.63	10.62	11.33	10.47	8.76	5.94	4.14	16.92	8.44	6.59	**3.82**
170	Mefenamic acid	86.31	63.44	82.88	92.96	186.0	12.40	180.1	74.91	12.86	77.82	35.09	32.91	85.48	22.35	42.28	38.24	31.30	85.27	**10.07**	15.62	14.00
171	Megestrol acetate	24.60	22.38	22.43	22.23	26.02	24.61	25.61	24.51	23.88	20.04	21.81	19.99	22.68	18.96	21.31	21.10	19.39	22.99	20.65	25.88	**11.41**
172	Meloxicam sodium salt	5.20	4.24	5.03	5.32	5.16	5.82	5.25	5.10	4.35	5.05	5.19	4.55	5.18	3.64	5.08	2.73	2.77	5.21	2.90	23.01	**1.56**
173	Menadione	1.52	1.33	1.08	1.30	11.82	1.52	11.65	1.54	1.15	0.78	1.40	1.01	1.40	1.37	0.84	0.60	0.56	1.97	1.14	5.20	**0.34**
174	Montelukast	23.89	8.95	23.81	11.72	16.65	13.27	14.90	19.82	10.67	11.14	17.83	17.34	13.01	14.31	10.56	9.72	9.31	13.82	9.61	1.41	**3.94**
175	Metaxalone	19.44	8.19	18.86	9.50	15.29	13.81	14.07	16.01	7.49	6.26	9.32	8.65	9.48	5.16	8.99	7.05	5.12	15.40	5.51	18.82	**3.60**
176	Metformin	8.60	3.78	8.41	6.89	12.41	3.51	11.55	6.75	3.78	3.93	3.71	3.48	4.37	3.74	3.87	3.64	3.58	5.34	3.25	7.35	**3.01**
177	Methimazole	19.38	14.57	19.38	14.32	19.62	11.33	19.07	19.22	9.39	14.64	14.15	12.76	15.24	14.53	12.89	10.13	9.79	16.84	13.29	4.99	**5.66**
178	Methocarbamol	4.87	3.90	4.46	5.34	6.54	9.60	6.84	4.75	6.31	3.03	4.48	2.48	4.27	2.51	3.83	3.07	2.64	7.78	2.58	16.76	**2.24**
179	Methyl gallate	11.36	8.32	11.81	12.41	10.09	42.71	9.10	6.68	16.35	8.49	9.86	6.14	7.91	7.80	6.54	4.95	6.32	12.66	8.89	3.52	**3.62**
180	Methyl salicylate	28.75	16.49	26.70	18.75	15.79	15.75	12.25	23.64	27.01	14.42	26.32	10.97	12.92	17.55	12.32	11.75	10.23	30.62	15.31	7.79	**9.58**
181	Methylparaben	12.20	6.51	11.09	7.35	14.46	6.14	13.05	9.16	5.05	5.51	7.39	7.49	6.66	7.81	6.36	5.74	4.34	13.15	6.26	24.79	**3.67**
182	Metoclopramide hydrochloride	70.15	42.72	70.04	56.89	64.15	33.00	63.21	65.89	30.82	42.52	39.43	37.38	46.76	40.73	38.00	32.43	29.01	44.87	39.18	9.16	**27.73**
183	Metoprolol	27.60	13.81	26.84	16.17	20.17	25.02	19.04	24.08	16.03	13.58	16.37	16.06	15.26	16.15	13.35	13.42	13.46	20.53	13.11	52.46	**8.61**
184	Metronidazole benzoate	20.88	15.55	15.67	16.13	17.73	14.07	15.92	15.17	14.43	9.96	15.56	14.80	14.96	19.48	14.85	12.86	8.07	17.98	15.44	21.79	**6.67**
185	Minoxidil	34.93	8.74	34.30	24.34	32.16	10.91	30.34	23.64	12.64	8.45	17.77	14.96	10.07	13.58	8.37	8.11	8.12	15.70	8.06	19.31	**7.17**
186	m-Nitrophenol	12.01	11.06	11.87	11.43	14.14	12.16	14.37	12.12	9.22	10.23	11.43	8.03	11.59	11.25	7.18	6.49	6.54	12.49	10.39	14.11	**6.14**
187	Nabumetone	7.88	4.17	7.72	19.28	13.67	21.05	14.61	7.54	9.94	6.56	7.97	7.51	6.58	9.26	6.56	4.52	4.41	10.72	4.09	4.81	**2.97**
188	Naproxene	9.72	8.46	9.22	9.84	10.75	10.72	9.95	7.38	5.90	9.14	9.72	7.07	8.91	10.23	7.57	7.52	6.32	15.07	7.75	7.50	**5.06**
189	Nicotinamide	67.49	67.56	65.57	87.93	114.3	29.99	147.2	36.16	44.10	65.47	56.46	27.58	67.84	77.17	35.06	25.30	27.43	65.94	37.83	68.95	**13.97**
190	Nicotinic acid	27.63	21.45	27.45	21.53	31.67	14.99	36.89	25.42	16.04	21.30	17.59	18.85	24.24	26.28	19.37	17.67	15.29	38.12	16.87	24.18	**9.87**
191	Nifedipine	55.74	51.27	53.38	52.45	57.86	34.38	60.41	58.31	38.79	52.67	44.74	41.14	56.26	47.76	51.90	40.97	33.77	60.38	39.21	48.05	**33.08**
192	Niflumic acid	2.57	1.91	1.39	4.42	2.85	2.52	4.34	1.20	3.09	1.22	4.65	0.96	1.75	1.91	1.08	0.90	0.90	1.42	1.96	2.62	**0.44**
193	Nilotinib hydrochloride monohydrate	11.38	9.79	9.76	11.59	12.51	18.06	11.71	8.94	12.90	9.53	10.32	9.30	10.95	12.78	7.51	6.26	6.11	16.30	11.19	10.68	**5.29**
194	Nimodipine	9.32	7.38	9.69	18.78	14.68	18.23	16.49	7.34	8.44	8.08	8.93	6.65	7.92	10.16	7.70	4.82	4.99	14.38	6.35	7.57	**4.37**
195	Nitrendipine	31.46	31.32	24.71	34.02	33.53	31.45	36.57	31.18	24.22	24.19	28.37	30.81	31.33	37.58	31.20	29.76	**20.69**	33.82	30.38	34.32	21.77

Tableau III.5. *(suite)*

196	Norfloxacin	33.28	29.24	32.22	32.97	37.42	12.94	37.67	30.01	13.38	31.23	29.14	19.60	33.37	27.23	13.43	14.80	11.49	35.65	25.91	31.81	**8.26**
197	Ofloxacin	14.97	8.86	14.97	13.32	23.10	6.29	22.89	11.95	10.45	9.15	11.02	7.81	9.07	8.48	8.97	6.68	5.09	12.97	9.18	7.90	**0.55**
198	O-Nitrobenzoic acid	5.89	3.58	5.04	6.68	5.19	16.11	4.84	4.04	6.20	3.12	3.97	3.85	3.68	5.13	3.65	3.08	2.92	12.25	3.31	8.02	**1.33**
199	O-Tolidine	3.95	3.38	3.04	6.03	4.88	11.37	3.97	3.50	5.08	2.92	3.15	3.52	3.41	4.29	3.56	2.97	2.91	6.25	3.19	4.64	**1.86**
200	Oxcarbazepine	13.07	10.76	12.67	15.57	14.60	23.99	13.72	12.14	10.59	11.83	11.58	11.98	12.23	13.43	11.99	10.57	10.42	17.96	9.68	10.91	**5.42**
201	Oxycodone hydrochloride	31.74	19.77	28.01	28.00	35.50	10.36	34.76	28.84	16.21	18.64	21.60	20.48	22.94	17.31	23.38	19.81	11.44	29.07	15.36	16.13	**10.03**
202	Oxymatrine	16.28	16.27	16.28	16.53	28.19	4.91	28.87	16.88	6.03	16.65	11.92	10.49	16.79	9.78	14.46	11.73	12.07	16.20	5.13	7.72	**2.16**
203	Oxymetholone	5.23	3.83	5.23	8.82	4.28	8.25	5.62	3.08	3.87	3.74	4.50	2.92	3.65	4.04	3.00	2.83	2.59	3.42	3.06	3.90	**2.15**
204	Paclitaxel	16.59	14.63	16.27	16.75	20.54	8.43	19.79	13.15	21.67	16.73	17.21	10.40	16.60	17.09	10.36	19.80	9.08	39.38	20.24	17.95	**5.88**
205	Palbociclib	29.09	21.38	29.08	24.73	26.50	10.81	26.95	29.36	19.58	23.65	23.72	22.99	25.14	25.07	17.45	16.72	**10.34**	19.98	19.77	28.72	10.49
206	Pantoprazole sodium sesquihydrate	21.25	17.37	20.11	18.74	20.98	19.03	20.70	20.91	12.59	17.04	17.83	17.07	18.38	18.42	16.78	15.57	8.65	17.14	15.79	20.87	**7.18**
207	Paracetamol	20.48	15.49	20.59	27.30	28.77	21.80	31.07	20.53	19.77	20.59	19.09	19.69	20.42	21.07	20.21	15.00	14.70	47.11	15.61	17.33	**14.26**
208	Pazopanib hydrochloride	20.60	9.33	20.43	17.82	25.57	5.97	24.64	17.08	9.07	18.64	7.71	6.97	12.99	6.48	12.06	7.19	5.95	18.34	5.84	10.12	**5.24**
209	p-Dimethylaminoazobenzene	4.02	3.50	4.02	5.30	10.14	8.93	9.47	3.65	6.37	4.32	4.32	3.70	4.29	3.74	3.31	3.47	3.23	7.74	2.37	3.19	**0.53**
210	Penicillin G	38.57	22.92	38.71	28.69	40.75	14.40	39.78	36.84	11.05	22.79	24.44	24.04	25.11	19.16	16.29	15.66	15.98	26.17	16.56	23.87	**8.94**
211	Penicillin V	26.22	13.40	25.84	13.42	25.04	19.16	25.82	19.78	14.51	13.29	21.52	14.97	13.12	12.97	12.95	12.60	13.10	25.80	14.01	24.19	**8.07**
212	Pentoxifylline	8.04	7.52	7.65	12.19	7.69	15.55	8.69	7.86	7.34	7.66	7.47	7.52	7.98	8.40	7.77	7.05	7.01	9.29	7.20	8.37	**6.38**
213	Phenazopyridine	16.87	8.06	16.55	9.27	15.06	10.25	13.85	14.67	7.42	8.83	11.19	11.48	9.85	11.75	8.23	7.30	7.29	12.71	8.86	14.29	**6.51**
214	Phenol	18.99	5.21	18.94	5.82	6.10	15.70	6.79	15.80	11.91	5.91	12.74	10.35	6.20	8.17	6.16	6.24	5.39	12.18	5.17	13.58	**3.81**
215	Phenylbutazone	8.50	5.94	8.61	21.77	15.70	23.87	16.93	8.91	10.05	7.67	8.37	8.26	7.87	11.21	6.89	5.89	5.58	11.35	5.41	5.75	**3.58**
216	Phenylephrine hydrochloride	12.19	11.01	11.93	11.59	13.25	13.16	12.46	11.83	13.14	11.40	11.13	11.25	11.62	11.47	11.71	10.28	9.57	13.65	10.33	11.79	**9.06**
217	Phenytoin	18.14	8.35	17.91	9.53	15.84	10.44	14.87	14.76	11.71	7.95	11.27	9.26	8.96	8.43	8.23	8.61	7.00	32.26	7.71	10.39	**3.93**
218	Pholcodine	10.73	7.10	10.63	8.06	14.51	6.87	13.60	8.61	5.79	7.27	8.39	8.27	7.47	7.23	7.07	6.95	6.94	7.54	6.81	8.28	**3.71**
219	p-Hydroxyazobenzene	4.21	1.71	4.21	7.51	7.87	10.33	7.87	3.80	6.73	3.41	4.72	3.84	3.37	3.60	3.42	1.49	1.40	6.63	1.61	3.07	**0.93**
220	Picric acid	31.40	27.02	31.22	34.63	63.77	10.93	62.99	17.96	12.40	31.25	17.66	13.82	31.40	48.16	17.75	24.02	13.42	34.20	**10.33**	11.83	12.07
221	Pindolol	15.84	10.72	15.93	13.11	19.35	21.46	18.88	15.75	12.20	13.88	10.12	11.30	14.00	11.93	13.84	9.20	10.18	19.61	8.58	13.01	**8.46**
222	Piracetam	4.91	4.02	3.70	4.32	7.10	5.37	6.52	4.33	3.08	3.18	3.92	4.22	4.04	4.62	4.05	3.82	3.03	5.39	4.01	4.63	**1.27**
223	Piroxicam	18.64	16.69	17.78	17.21	18.19	15.35	19.10	18.62	15.41	14.65	17.28	14.76	18.20	15.21	14.16	14.31	**11.66**	14.98	15.93	19.52	11.82
224	p-Methylbenzene sulfonic acid	4.50	4.18	4.31	5.78	11.81	6.61	12.12	4.07	3.39	4.18	3.85	3.05	4.45	4.42	3.06	3.30	2.90	7.81	3.32	3.99	**2.01**
225	p-Nitroaniline	3.95	3.49	4.21	5.42	5.67	8.03	4.44	3.36	3.40	3.68	4.05	3.35	3.58	4.15	3.45	3.40	3.11	5.57	2.87	4.47	**1.74**
226	p-Nitrophenol	8.95	4.59	8.94	4.87	12.15	11.51	10.56	7.54	6.25	4.51	5.23	5.16	5.01	5.58	4.48	3.78	3.73	10.81	3.93	6.94	**3.53**
227	Prazosin hydrochloride	12.05	5.55	12.05	9.92	17.69	4.20	16.88	9.33	5.63	11.37	7.41	6.84	7.20	5.30	7.14	5.91	4.69	11.80	4.57	4.55	**2.31**
228	Prednisolone	55.45	22.40	50.57	37.97	42.34	21.57	37.37	39.67	38.61	28.69	50.65	29.07	30.77	53.43	30.43	22.23	21.70	74.24	32.43	34.01	**9.12**

Tableau III.5. *(suite)*

229	Prednisone	60.01	26.87	53.76	34.85	40.20	25.69	42.53	50.34	34.70	32.92	36.83	22.56	36.39	44.89	34.24	22.21	17.99	86.86	26.97	41.38	**17.81**
230	Probenecid	47.29	17.50	47.45	40.26	61.15	8.02	62.32	45.92	5.18	25.48	21.36	18.28	33.64	20.00	18.74	16.56	15.34	16.68	7.97	18.33	**6.31**
231	Progesterone	18.82	7.83	17.32	8.84	11.25	9.76	10.58	14.27	8.26	8.68	11.16	11.41	9.75	12.25	8.04	6.91	5.69	10.52	8.20	14.36	**3.77**
232	Propranolol	22.71	14.19	22.46	15.59	22.47	8.40	20.80	21.32	**5.69**	14.12	13.01	12.40	15.54	14.08	12.75	10.64	7.99	21.16	12.59	20.18	6.02
233	Propyl 4-Hydroxybenzoate	11.91	3.42	11.92	4.14	7.28	9.59	5.70	7.53	4.61	3.95	7.31	5.44	4.18	6.99	4.21	3.19	2.97	10.02	3.05	8.29	**2.10**
234	Propyl p-Hydroxybenzoate	41.16	30.27	39.96	44.99	51.80	30.97	54.61	30.29	30.12	39.85	31.14	20.28	41.42	31.32	26.26	14.19	17.34	51.51	20.67	30.78	**5.96**
235	Protocatechualdehyde	17.51	13.58	15.50	17.73	16.22	44.08	15.62	14.40	14.36	13.10	13.56	13.65	14.29	14.79	13.95	14.27	11.83	23.03	14.06	13.06	**5.35**
236	Protocatechuic acid	31.85	16.14	31.31	17.01	26.54	19.11	26.31	29.91	12.99	15.32	23.69	23.05	17.88	15.76	12.89	10.41	10.78	17.02	14.04	20.77	**7.78**
237	p-Toluenesulfonamide	4.12	3.06	4.12	10.96	11.20	15.91	11.85	3.97	4.53	4.20	3.96	3.83	4.09	6.04	4.09	4.93	2.45	10.33	4.21	3.51	**1.27**
238	Pyrocatechol	14.06	6.68	13.95	8.33	5.86	13.16	6.78	12.57	10.51	7.42	10.92	10.57	7.92	8.64	7.92	6.95	5.51	11.05	5.76	13.13	**4.95**
239	Quetiapine hemifumarate	12.54	11.60	7.93	15.06	12.91	18.16	12.27	11.55	11.70	6.97	10.24	10.98	12.65	14.91	8.93	8.52	6.63	16.53	12.65	12.41	**4.63**
240	rac-Boc-piperazine	11.70	10.53	11.32	15.59	13.19	14.08	14.00	11.47	11.41	11.61	12.06	11.47	11.69	11.56	11.48	10.49	10.46	10.62	11.71	12.35	**8.02**
241	Racemic paroxetine	16.54	5.34	16.54	32.54	22.02	41.41	24.08	13.18	16.01	11.45	15.33	13.15	11.21	12.80	11.55	4.31	3.63	14.47	4.83	10.73	**2.38**
242	Raloxifene	18.31	12.30	16.45	14.33	20.22	14.85	19.17	14.60	13.46	10.51	16.20	13.50	13.06	12.72	13.24	14.77	4.79	25.11	12.74	12.90	**4.31**
243	Regorafenib monohydrate	27.22	21.47	27.32	22.68	26.73	14.85	26.08	26.77	16.73	22.05	22.48	21.61	22.85	23.69	19.08	17.33	13.23	20.38	21.69	25.87	**12.73**
244	Repaglinide	19.73	12.57	19.04	13.53	17.74	11.22	17.00	18.31	8.92	12.55	11.27	11.61	13.39	13.33	10.79	9.76	8.80	14.06	9.44	16.67	**7.54**
245	Resorcinol	23.81	3.59	23.48	17.02	35.83	2.72	34.18	15.27	5.69	5.55	12.72	11.99	6.70	3.65	5.12	3.42	3.77	9.36	3.34	6.22	**1.97**
246	Riluzole	8.61	6.40	8.17	7.25	13.25	3.85	12.44	8.04	6.31	7.21	7.54	7.84	7.57	8.42	6.01	5.72	3.61	6.23	6.65	8.53	**2.89**
247	Rivaroxaban	29.05	14.88	29.03	21.01	28.78	8.53	27.31	24.97	10.10	15.59	11.21	10.63	16.95	12.55	13.96	9.62	7.58	19.50	11.77	18.17	**6.54**
248	Rosuvastatin	8.65	3.71	9.27	9.73	3.86	18.77	5.23	9.12	7.69	7.20	8.89	8.84	7.59	9.83	7.00	3.82	3.44	8.53	3.49	12.59	**3.01**
249	Salicylamide	7.38	4.55	7.48	14.87	10.58	17.19	11.01	7.49	9.49	6.66	7.82	7.67	6.81	8.58	6.53	4.67	4.77	10.50	4.11	5.91	**2.53**
250	Salicylic acid	5.19	3.61	5.19	3.64	6.72	5.77	6.43	4.31	3.70	3.64	3.86	3.83	3.68	3.87	3.61	3.63	3.67	4.49	3.67	4.08	**3.11**
251	Sertraline hydrochloride	16.33	13.92	16.45	15.42	15.40	18.60	16.54	16.27	6.27	13.98	11.77	9.67	14.63	10.88	11.15	10.41	8.68	15.30	10.59	16.52	**6.32**
252	Sildenafil citrate	8.47	3.60	7.81	4.01	8.98	11.54	6.95	4.39	3.36	2.95	5.10	3.82	3.53	7.09	3.39	3.41	2.72	7.16	3.56	5.55	**2.31**
253	Simvastatine	11.80	6.57	11.46	12.76	6.34	23.06	9.10	11.31	9.38	9.73	11.11	11.29	10.07	12.95	9.59	5.92	5.98	9.87	6.26	16.17	**5.62**
254	Sodium Valproate	7.34	5.69	7.14	10.89	9.25	17.56	8.23	6.67	6.49	6.82	6.31	6.48	6.84	8.49	6.48	5.69	5.39	11.51	5.81	5.80	**3.35**
255	Sorafenib tosylate	14.14	8.48	13.90	9.24	16.61	6.64	15.51	11.44	10.08	6.75	11.82	10.21	8.86	8.36	8.24	8.85	5.75	13.07	7.99	9.25	**5.00**
256	Spironolactone	13.59	12.22	9.74	13.60	14.09	7.19	14.95	12.01	20.00	9.85	18.84	11.45	13.53	14.04	8.39	9.71	**5.21**	8.79	12.93	12.83	6.69
257	Sulfabenzamide	26.97	9.79	26.80	22.62	30.95	9.25	29.90	21.05	8.04	14.36	11.37	10.79	14.90	9.44	14.62	8.44	8.31	24.00	7.10	11.40	**6.49**
258	Sulindac	9.84	8.48	9.01	10.84	8.64	12.75	9.38	9.81	12.71	8.91	9.18	9.53	9.62	11.05	9.28	6.74	**6.31**	13.01	8.81	11.51	6.44
259	Sunitinib malate	19.87	13.67	19.40	17.60	25.33	9.12	24.20	15.60	9.41	14.48	16.82	15.16	13.83	9.51	13.74	14.60	10.93	20.72	8.67	10.58	**4.15**
260	T2MBP [tris(2-methylbutyl) phosphate]	9.60	0.70	9.46	12.10	8.28	10.40	8.53	6.87	6.27	2.61	6.64	5.48	2.86	6.24	2.48	0.63	0.65	1.01	1.18	4.45	**0.16**
261	TCMTB[2(thiocyanomethylthio)benzothiazole]	18.42	18.37	18.42	37.68	35.09	32.24	38.98	16.67	15.62	18.48	18.40	15.84	18.27	22.21	16.02	16.45	16.01	18.63	15.72	20.85	**11.33**

Tableau III.5. *(suite)*

262	Tamsulosin	17.80	15.17	17.61	15.79	16.44	10.64	16.98	18.07	7.63	14.89	13.37	10.65	15.60	13.97	13.01	9.45	4.87	14.82	12.55	17.48	**3.75**
263	Tebuconazole	20.13	17.62	20.13	22.30	22.40	18.82	27.05	19.78	13.59	19.36	19.74	20.11	20.56	17.76	12.55	9.10	8.27	15.05	17.89	25.90	**5.62**
264	Temozolomide	11.90	8.27	11.91	8.30	15.51	8.58	15.20	11.89	6.23	8.30	8.28	7.62	9.20	8.25	6.00	5.15	4.88	8.50	7.67	10.70	**3.57**
265	Teriflunomide	20.93	15.11	20.93	17.39	22.97	10.98	22.12	20.42	12.54	15.31	15.59	15.06	16.07	16.21	12.99	11.56	8.73	14.70	15.21	18.29	**8.71**
266	Testosterone	45.88	45.59	46.63	59.14	64.70	36.70	80.70	45.40	33.31	45.91	39.59	34.07	46.27	48.64	39.64	36.18	30.62	52.13	37.75	48.67	**28.17**
267	Tetramethylpyrazine	2.77	2.75	2.18	6.66	6.25	5.02	7.08	2.87	2.80	2.24	2.11	2.66	2.89	2.18	2.88	1.60	2.06	13.52	2.70	3.74	**3.4E-12**
268	Theobromine	6.70	4.44	6.74	6.02	9.25	5.08	8.59	6.15	5.17	4.40	6.41	5.63	4.96	4.20	4.58	3.18	3.22	6.18	4.04	5.89	**2.27**
269	Theophylline	5.34	5.34	5.35	5.39	5.93	4.55	5.74	5.27	4.18	5.34	5.45	4.82	5.33	5.05	5.25	4.59	3.27	5.37	4.28	5.42	**2.43**
270	Thymidine	30.25	25.73	25.07	29.43	37.38	12.34	37.17	29.93	24.55	18.62	23.43	21.64	27.44	22.19	26.75	22.86	14.63	30.53	21.47	26.45	**11.90**
271	Thymol	18.55	18.36	13.24	20.19	19.67	30.84	19.70	18.57	17.28	13.17	18.09	18.22	18.23	18.12	18.36	18.22	12.75	18.84	17.68	19.04	**7.13**
272	Tolmetin	118.41	93.41	98.43	106.1	116.5	66.06	114.2	111.2	81.47	84.33	90.37	90.86	96.66	93.16	88.50	85.91	**43.43**	94.76	91.02	102.53	57.65
273	Tolfenamic acid	7.28	7.13	7.21	8.58	10.34	11.24	10.39	6.99	8.03	6.89	7.25	4.09	7.37	6.32	4.62	4.18	4.06	8.37	5.30	7.50	**3.25**
274	Tramadol hydrochloride	13.36	11.68	13.41	11.58	17.86	5.35	17.55	13.64	7.66	11.78	11.10	10.18	12.14	11.55	8.80	7.43	4.23	11.68	11.06	13.38	**4.15**
275	Triamcinolone acetonide	32.03	21.92	27.61	28.95	36.38	8.58	35.50	28.80	25.08	17.85	23.37	21.01	24.59	21.21	24.52	19.62	8.64	33.82	17.86	18.61	**7.66**
276	Triclocarban	12.39	10.96	11.62	10.82	16.44	12.15	16.03	12.61	5.83	11.04	11.79	11.65	11.35	11.89	11.28	11.17	10.48	11.19	**6.86**	8.43	8.14
277	Triphenylene	38.38	36.83	33.94	40.69	38.53	32.75	40.99	31.11	37.08	33.77	39.76	29.52	35.91	36.90	30.04	29.28	**19.93**	33.61	36.02	39.09	24.69
278	Triphenylmethyl chloride	5.72	5.37	5.72	8.81	6.19	11.36	5.70	5.78	6.71	5.84	6.09	5.33	5.41	6.21	5.62	5.59	5.23	7.10	5.10	5.29	**2.77**
279	Triphenyltin chloride	6.73	4.59	6.73	8.22	4.28	5.01	4.96	5.14	2.57	4.78	5.76	5.29	4.78	6.48	5.02	4.74	3.39	4.81	4.16	4.37	**2.20**
280	Uracil	25.25	16.06	24.81	21.44	26.34	17.22	24.07	16.03	17.54	19.35	21.04	15.75	17.21	17.66	15.25	12.85	12.86	23.39	16.49	15.27	**11.68**
281	Xanthohumol	12.83	11.06	6.22	13.38	12.93	3.40	13.81	10.93	13.43	4.52	14.16	10.61	11.10	8.10	10.99	11.94	3.80	10.87	11.30	12.82	**2.42**
282	Zopiclone	6.71	5.99	6.72	9.06	10.62	13.03	10.10	5.42	5.33	6.56	6.54	5.42	6.39	7.23	5.47	5.76	4.24	12.37	4.57	4.66	**2.85**
	min	1.5	0.70	1.08	1.30	2.27	0.57	2.16	1.20	0.76	0.70	1.38	0.96	1.04	0.88	0.74	0.60	0.56	1.01	0.87	1.15	**3.4E-12**
	max	173.2	217.4	164.2	890.4	792.4	454.9	802.3	371.7	90.09	196.1	159.0	358.1	286.1	143.1	423.7	265.7	246.92	259.70	167.06	280.36	**117.8**
	ERAM global	18.47	13.52	17.49	20.51	23.94	16.59	23.68	17.04	11.90	13.87	14.42	13.34	15.34	14.02	13.60	11.79	9.91	18.29	11.23	14.99	**7.24**

Comme le révélé le tableau III.5 et la figure III.4, les valeurs moyennes de l'ERAM% des modèles existants varient de 9,91% à 23,94%, tandis que la valeur moyenne de l'ERAM du modèle proposé est nettement inférieure, à 7,24%. Cela indique que le modèle proposé présente une capacité prédictive supérieure pour la solubilité des médicaments et offre les meilleures performances de corrélation parmi les modèles testés.

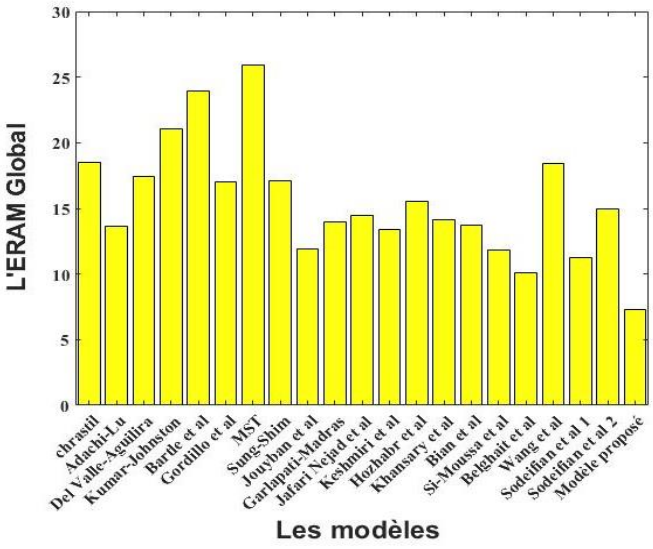


Figure III.4. *La comparaison entre l'ERAM% global des différents modèles.*

Par ailleurs, pour chaque composé, la corrélation associée à la plus faible erreur relative absolue moyenne (ERAM %) est signalée en gras dans le tableau. Tel qu'illustré dans le tableau III.5 et la figure III.5, l'équation développée a permis de reproduire la solubilité de 86 % des systèmes (soit 242 sur 282) avec une précision satisfaisante, attestant de ses performances de corrélation sur un large éventail de composés pharmaceutiques. Cette performance confirme les améliorations structurelles introduites dans la formulation du modèle décrites à la section III.2.5. En effet, l'ajout de termes bivariés du second ordre a contribué à renforcer la stabilité, la robustesse et la capacité de généralisation du modèle face à la diversité structurale et thermodynamique des systèmes étudiés. De plus, les performances observées valident les conclusions des travaux comparatifs antérieurs [211,212], selon lesquels aucun modèle actuellement disponible ne permet de prédire de manière universellement satisfaisante la solubilité de tous les solutés solides considérés.

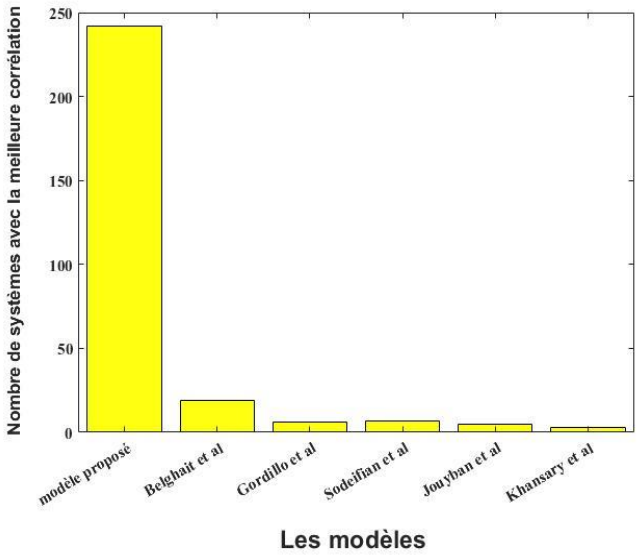


Figure III.5. *Le nombre de systèmes les mieux corrélés par chaque modèle.*

Il est important de souligner que les modèles intégrant la pression comme variable ont tendance à présenter une corrélation moins performante. Cette tendance est bien illustrée par la comparaison entre le modèle de Jouyban et al. [203] , affichant un ERAM de 11.90%, et celui de Si-Moussa et al. [211], dont l'ERAM est inférieur, à 11,79 %. Une illustration supplémentaire de cette observation réside dans la comparaison entre le modèle de Gordillo et al. [152] et sa version modifiée par Belghait et al. [212], qui révèle une différence significative dans les performances de corrélation des deux équations, avec des ERAM respectifs de 16.59% et 9.91 %.

Si l'on se réfère aux autres critères statistiques du tableau III.4, une seconde comparaison permet d'évaluer la précision et la robustesse des modèles en tenant compte de mesures supplémentaires. Le tableau III.6 met en évidence la performance supérieure du modèle proposé par rapport aux modèles existants pour la corrélation de la solubilité des composés pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique. En effet, avec des faibles valeurs d'EQM (4,67E-07), EAM (0,000104) et REQM (0,00007), indiquant une réduction significative des écarts entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites.

Par ailleurs, l'analyse des facteurs d'ajustement (A_F) et de biais (B_F) révèle que le modèle proposé présente des valeurs idéales de 1,00, traduisant une adéquation parfaite entre les données expérimentales et les prédictions. De plus, son coefficient de corrélation (R=0.998) et son coefficient de détermination (R^2=0,994) témoignent d'une excellente capacité prédictive.

Comparativement, les modèles Belghait et al. (9,91 %) et Sodeifian et al. 1 (11,23 %) figurent parmi les plus performants, tandis que des modèles comme Bartle et al. (23,94 %) et

Mendez-Santiago et Teja (23,68 %) présentent des erreurs élevées, reflétant une précision moindre. Ainsi, le modèle proposé se distingue par sa robustesse et sa fiabilité, confirmant son efficacité pour la prédiction de la solubilité des composés pharmaceutiques avec une précision remarquable.

Tableau III.6. *Résultats des critères d'évaluation statistique pour chaque modèle.*

Les critères	**CH**	**AL**	**DVA**	**KJ**	**BR**	**GO**	**MST**
ERAM	18,47	13,52	17,49	20,51	23,94	16,59	23,68
EQM	7,09E-06	9,45E-07	1,18E-05	7,00E-05	3,95E-05	7,55E-05	4,94E-05
EAM	0,00031	0,00017	0,00034	0,0005	0,00044	0,00052	0,00045
REQM	0,0027	0,001	0,0034	0,0084	0,0063	0,0086	0,007
ERA	0,1847	0,1352	0,175	0,205	0,24	0,165	0,236
A_F	1,19	1,13	1,18	1,17	1,2	1,16	1,2
B_F	0,972	0,967	0,954	0,955	0,948	0,974	0,974
R	0,994	0,996	0,994	0,993	0,992	0,995	0,992
R^2	0,905	0,987	0,84	0,067	0,473	0,91	0,342
Les critères	**SS**	**JB**	**GM2**	**JN**	**KS**	**HO**	**KH**
ERAM	17,07	11,9	13,87	14,42	13,34	15,34	14,02
EQM	7,20E-06	1,18E-06	3,79E-06	1,06E-06	1,18E-06	1,66E-06	1,31E-06
EAM	0,0003	0,00018	0,00022	0,00019	0,00017	0,0002	0,00018
REQM	0,0026	0,0011	0,0019	0,001	0,0011	0,0013	0,0011
ERA	0,17	0,12	0,139	0,144	0,133	0,153	0,14
A_F	1,16	1,13	1,13	1,15	1,13	1,14	1,14
B_F	0,977	0,981	1,12	1,14	0,979	0,977	1,29
R	0,995	0,997	0,996	0,996	0,996	0,996	0,996
R^2	0,904	0,984	0,95	0,98	0,98	0,97	0,98
Les critères	**BI**	**SM**	**BE**	**WA**	**SOD1**	**SOD2**	**modèle proposé**
ERAM	13,6	11,79	9,91	18,29	11,23	14,99	7,24
EQM	3,77E-06	2,87E-06	2,98E-06	6,89E-06	2,20E-06	3,67E-06	4,67E-07
EAM	0,0002	0,00017	0,00017	0,00023	0,00018	0,00024	0,000104
REQM	0,0019	0,0016	0,00158	0,0027	0,0015	0,0019	0,00007
ERA	0,136	0,118	0,0991	0,189	0,112	0,15	0,0724
A_F	1,13	1,11	1,091	1,18	1,11	1,16	1,00
B_F	0,978	1,21	1,021	1,11	1,15	1,21	1,00
R	0,997	0,997	0,997	0,996	0,996	0,995	0,998
R^2	0,95	0,961	0,965	0,91	0,97	0,95	0,994

La dernière comparaison repose sur le nombre de paramètres ajustables, une caractéristique essentielle dans l'évaluation de la flexibilité et de la capacité prédictive des modèles. À cette fin, le Critère d'Information d'Akaike (AIC) a été utilisé comme indicateur statistique complémentaire. Comme l'indique le tableau III.7, les valeurs d'AIC mettent en évidence une supériorité du modèle proposé, qui affiche la valeur la plus faible (-108416,35), suggérant ainsi un ajustement optimal aux données expérimentales par rapport aux vingt autres modèles étudiés. En outre, l'analyse du nombre de paramètres ajustables révèle que les modèles intégrant seulement trois paramètres présentent une précision moindre dans la prédiction de la solubilité des composés solides, contrairement aux modèles en comportant six, huit ou dix.

Cette observation souligne l'importance d'une structure paramétrique plus flexible pour améliorer la qualité de la corrélation. Ainsi, un modèle doté d'un plus grand nombre de

paramètres ajustables peut être considéré comme plus performant, sous réserve d'une optimisation adéquate pour éviter tout risque de sur-ajustement. En conclusion, le modèle proposé, intégrant dix paramètres ajustables, a démontré les meilleures performances en termes d'ERAM et d'AIC (7,24 % et -108416,35), surpassant notamment le modèle à huit paramètres de Belghait (9,91 % et -103140,87). Ces résultats confirment la pertinence du modèle développé dans cette étude pour une modélisation robuste et fiable.

Tableau III.7. *Comparaison de l'ERAM%, de l'AIC et du nombre de paramètres ajustables des modèles.*

Modèle	**Nombre des paramètres ajustables**	**ERAM(%)**	**AIC**
Chrastil [196]	3	18,47	-88151,76
Kumar et Johnston [199]	3	20,51	-71124,95
Bartle et al [200]	3	23,94	-75370,59
Mendez-Santiago et Teja [201]	3	23,68	-73715,96
Del Valle et Aguilira [198]	4	17,49	-84367,31
Sung et Shim [202]	4	17,04	-88045,89
Jafari Nedjad et al [205]	4	14,42	-102295,68
Hozhabr et al [207]	4	15,34	-98915,95
Wang et al [210]	4	18,29	-97991,64
Sodeifian et al 2 [78]	4	14,99	-93057,31
Adachi and Lu [197]	5	13,52	-103136,86
Garlapati et Madras [204]	5	13,87	-92814,98
Keshmiri et al [206]	5	13,34	-101451,56
Khansary et al [208]	5	14,02	-100663,57
Bian et al [209]	5	13,60	-92854,09
Gordillo et al [152]	6	16,59	-70562,03
Jouyban et al [203]	6	11,90	-101474,78
Si-Moussa et al [211]	6	11,79	-94860,07
Sodeifian et al 1 [109]	6	11,23	-96865,50
Belghait et al [212]	8	9,91	-103140,87
Modèle proposé	10	7,24	-108416,35

III.3.3. Analyse graphique et régressive des différents modèles

La figure III.6 illustre le diagramme de dispersion de la solubilité calculée pour 282 solutés solides à l'aide du modèle proposé, en fonction de la solubilité expérimentale. Ce diagramme visualise la répartition des 7469 points de données autour de la première bissectrice (y=x). Le degré de dispersion est quantifié à l'aide de l'équation du meilleur ajustement linéaire $-log\ (\ y_2^{cal})=a\ log(\ y_2^{exp})\ +\ b$, R où a correspond à la pente et b à l'ordonnée à l'origine. Le coefficient de corrélation R est également pris en compte pour valider la qualité de l'ajustement. Dans notre cas, l'équation de la droite de régression obtenue est : $-log\ (\ y_2^{cal})=0{,}9959*-\ log(\ y_2^{exp})\ +\ 0{,}018,\ 0{,}9980$. La pente, très proche de l'unité (0,9959 ≈ 1), montre que le modèle semi-empirique proposé est quasi proportionnel aux

données expérimentales, tandis que l'ordonnée à l'origine (0,018 ≈ 0) traduit l'absence de biais systématique significatif entre valeurs calculées et expérimentales. De plus, le coefficient de corrélation R=0,9980 révèle une corrélation quasi parfaite, confirmant la robustesse et la validité prédictive du modèle. La proximité remarquable entre la droite de régression et la diagonale idéale témoigne de la justesse des estimations fournies, avec des écarts très réduits.

Ces résultats confirment que le modèle ne tend ni à surestimer ni à sous-estimer les données, ce qui atteste de sa fiabilité. Ainsi, cette figure met clairement en évidence que le modèle semi-empirique développé possède un pouvoir prédictif élevé et une pertinence scientifique solide.

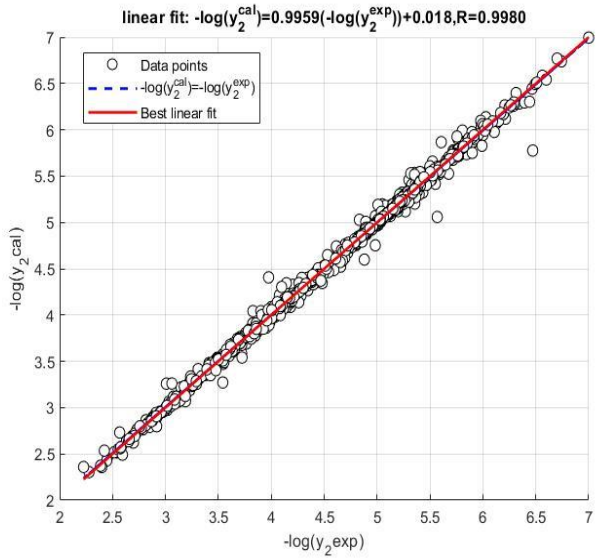


Figure III.6. *Diagramme de dispersion des données de solubilité calculées par le modèle proposé, en fonction des données expérimentales pour 282 solutés solides.*

Le tableau III.8 récapitule les vecteurs de régression linéaire des vingt modèles sélectionnés ainsi que ceux du modèle proposé. Ce dernier affiche des valeurs du vecteur de régression [a, b, R] = [0,9959, 0,018, 0,998], proches des valeurs idéales [α = 1, β = 0, R = 1] confirment que le modèle proposé est en forte concordance avec les données expérimentales. De plus, ils soulignent la robustesse et la fiabilité de la corrélation proposée dans la prédiction de la solubilité.

Tableau III.8. *Vecteurs de régression linéaire [a, b, R] pour les vingt modèles étudiés et le modèle proposé.*

vecteur de régression	CH	AL	DVA	KJ	BR	GO	MST	SS	JB	GM2	JN
a	0.988	0.992	0.983	0.987	0.987	0.991	0.986	0.991	0.994	0.992	0.992
b	0.047	0.030	0.043	0.049	0.051	0.038	0.054	0.038	0.024	0.031	0.031
R	0.994	0.996	0.994	0.9939	0.992	0.9953	0.992	0.995	0.997	0.996	0.996
vecteur de régression	KS	HO	KH	BI	SM	BE	WA	SOD1	SOD2	Modèle propose	
a	0.993	0.991	0.993	0.993	0.994	0.995	0.989	0.993	0.992	0.996	
b	0.025	0.034	0.030	0.027	0.023	0.019	0.043	0.025	0.034	0.018	
R	0.996	0.996	0.996	0.997	0.997	0.997	0.994	0.996	0.995	0.998	

III.3.4. Analyse de l'interpolation et de l'extrapolation du modèle proposé

Afin d'évaluer les capacités d'interpolation et d'extrapolation du modèle proposé, les prédictions ont été réalisées pour le tris (2-methylbutyl) phosphate [183] à 313 K avec trois points d'interpolation à différentes pressions (130 bar, 150 bar, 170 bar) (figure III.7), ainsi que pour la tétraméthylpyrazine [187] à différentes températures avec deux points d'extrapolation (308 K, 348 K) et un point d'interpolation (320 K) (figure III.8).

La figure III.7 illustre la solubilité molaire de tris(2-methylbutyl) phosphate dans le CO_2 supercritique en fonction de la pression à 313 K, où les cercles rouges représentent les données expérimentales mesurées. Trois points spécifiques à 130, 150 et 170 bar ont été obtenus par interpolation à l'aide de notre modèle proposé.

L'analyse de la figure montre une augmentation de la solubilité avec la pression, un comportement typique pour la plupart des solutés dans le CO_2 supercritique. La tendance observée étant régulière, l'interpolation par notre modèle permet d'obtenir des valeurs manquantes de manière cohérente. Les résultats obtenus confirment ainsi la fiabilité de notre modèle dans la prédiction des valeurs intermédiaires de solubilité en fonction de la pression, ce qui permet de compléter des données expérimentales sans nécessiter de nouvelles mesures.

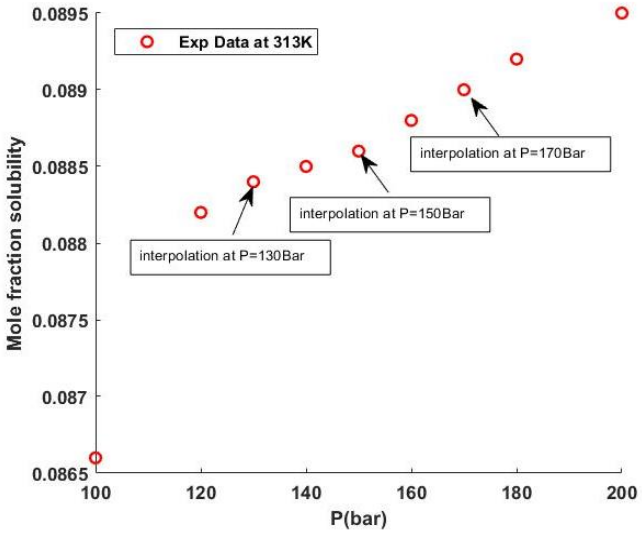


Figure III.7. *Solubilité expérimentale du tris(2-methylbutyl) phosphate à 313 K, avec trois points d'interpolation testés à différentes pressions.*

La figure III.8 présente la solubilité molaire de la tétraméthylpyrazine en fonction de la pression pour différentes températures. Les cercles colorés représentent les données expérimentales mesurées à 318 K, 328 K et 338 K, tandis que les points interpolés à 320 K et extrapolés à 308 K et 348 K sont également affichés permettent d'évaluer la capacité prédictive du modèle.

Comme montre la figure, L'interpolation des points intermédiaires s'aligne bien avec les tendances des températures adjacentes, ce qui renforce la fiabilité du modèle pour estimer des valeurs comprises dans la plage expérimentale. En revanche, l'extrapolation présente une incertitude plus élevée : bien que les points à 308K et 348K suivent une tendance cohérente, on observe une augmentation marquée de la solubilité à 348K pour les basses pressions, ce qui pourrait signaler une divergence par rapport aux phénomènes physiques réels.

Ainsi, Ces résultats montrent que le modèle proposé suit la tendance des données expérimentales et offre une bonne capacité de prédiction, bien que les valeurs extrapolées doivent être interprétées avec prudence et des validations expérimentales supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ces prédictions.

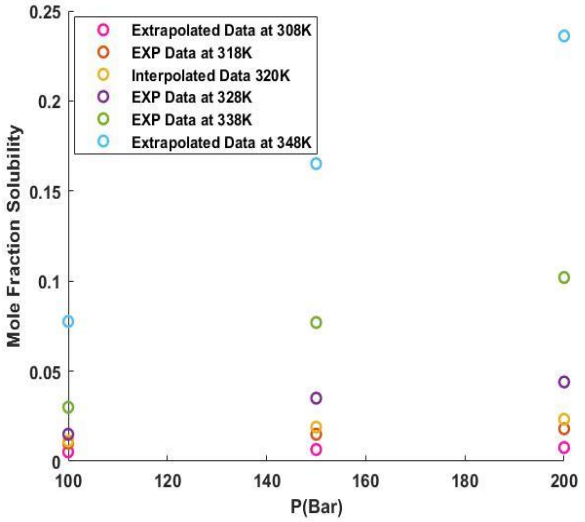


Figure III.8. *Solubilité expérimentale de la tétraméthylpyrazine à différentes températures avec différents points d'interpolation et d'extrapolation en température.*

III.4. Conclusion

Dans ce chapitre, un nouveau modèle semi-empirique basé sur la densité a été développé pour estimer la solubilité de 282 solutés solides dans le CO_2 supercritique, offrant une capacité améliorée d'interpolation et d'extrapolation.

Les résultats montrent la supériorité du modèle proposé, avec un ERAM de 7,24 %, un coefficient de corrélation R de 0,9987 et un coefficient de détermination R^2 de 0,994. Ces performances établissent une base solide pour des recherches futures visant à affiner davantage les estimations et les prédictions de solubilité. Cette approche permet non seulement de corréler les données expérimentales en fonction de variables telles que la température et la composition du solvant, mais aussi de prédire des valeurs non mesurées et d'évaluer la cohérence des données expérimentales en identifiant d'éventuelles valeurs aberrantes.

Dans le chapitre suivant, une méthodologie innovante basée sur l'intelligence artificielle sera présentée pour explorer de nouvelles tendances dans la solubilité des solides dans le CO_2 supercritique. En utilisant des algorithmes d'apprentissage automatique, cette approche permettra d'optimiser la précision des prédictions tout en révélant des relations complexes entre les paramètres thermodynamiques et la solubilité. L'intégration de techniques avancées d'analyse de données offre ainsi une alternative prometteuse aux méthodes traditionnelles, ouvrant de nouvelles perspectives pour la modélisation des équilibres de solubilité.

[1] A.Belghait, These de doctorat “contribution à la modélisation de la solubilité des solutes solides dans les fluides supercritiques.,” (2019).

[2] N. NIST, Chemistry WebBook (2012), URL Http//Webbook. Nist. Gov/Chemistry (n.d.).

[3] H. Uchida, I. Usui, A. Fuchita, M. Matsuoka, Solubility of (S)-Boc-Piperazine and racemic Boc-piperazine in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 49 (2004) 1560–1564. https://doi.org/10.1021/je034229g.

[4] M. Shamsipur, A.R. Karami, Y. Yamini, H. Sharghi, Solubilities of some 1-hydroxy-9,10-anthraquinone derivatives in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 32 (2004) 47–53. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2004.01.006.

[5] N. Lamba, R.C. Narayan, J. Modak, G. Madras, Solubilities of 10-undecenoic acid and geraniol in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 107 (2016) 384–391. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2015.09.026.

[6] S.N. Reddy, G. Madras, Solubilities of benzene derivatives in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 56 (2011) 1695–1699. https://doi.org/10.1021/je100863p.

[7] M. Shamsipur, A.R. Karami, Y. Yamini, H. Sharghi, A.R. Salimi, Solubilities of some thioxanthone derivatives in supercritical CO2, J. Chem. Eng. Data 48 (2003) 1088–1091. https://doi.org/10.1021/je020163y.

[8] K. Khimeche, P. Alessi, I. Kikic, A. Dahmani, Solubility of diamines in supercritical carbon dioxide. Experimental determination and correlation, J. Supercrit. Fluids 41 (2007) 10–19. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2006.09.004.

[9] J.F. Liu, H.J. Yang, W. Wang, Z. Li, Solubilities of amide compounds in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 2189–2192. https://doi.org/10.1021/je800434j.

[10] M. Shamsipur, M.R. Fat’hi, Y. Yamini, A.R. Ghiasvand, Solubility determination of nitrophenol derivatives in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 23 (2002) 225–231. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(01)00143-7.

[11] G. Sodeifian, C. Garlapati, S.M. Hazaveie, F. Sodeifian, Solubility of 2,4,7-Triamino-6-phenylpteridine (Triamterene, Diuretic Drug) in Supercritical Carbon Dioxide: Experimental Data and Modeling, J. Chem. Eng. Data 65 (2020) 4406–4416. https://doi.org/10.1021/acs.jced.0c00268.

[12] J. Deepitha, K.C. Pitchaiah, G. Chandrasekhar, N. Sivaraman, Solubility studies on 2-hydroxyisobutyric acid in supercritical carbon dioxide: Solubility evaluation and application to actinide extraction, Sep. Purif. Technol. 283 (2022) 120174. https://doi.org/10.1016/J.SEPPUR.2021.120174.

[13] J.W. Chen, F.N. Tsai, Solubilities of methoxybenzoic acid isomers in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 107 (1995) 189–200. https://doi.org/10.1016/0378-3812(95)02672-2.

[14] Q. Li, Z. Zhang, C. Zhong, Y. Liu, Q. Zhou, Solubility of solid solutes in supercritical carbon

dioxide with and without cosolvents, Fluid Phase Equilib. 207 (2003) 183–192. https://doi.org/10.1016/S0378-3812(03)00022-0.

[15] D. Suleiman, L. Antonio Estévez, J.C. Pulido, J.E. García, C. Mojica, Solubility of anti-inflammatory, anti-cancer, and anti-HIV drugs in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 50 (2005) 1234–1241. https://doi.org/10.1021/je049551l.

[16] J.P. Coelho, K. Bernotaityte, M.A. Miraldes, A.F. Mendonça, R.P. Stateva, Solubility of ethanamide and 2-propenamide in supercritical carbon dioxide. Measurements and correlation, J. Chem. Eng. Data 54 (2009) 2546–2549. https://doi.org/10.1021/je900109b.

[17] H. Higashi, Y. Iwai, K. Miyazaki, Y. Ogino, M. Oki, Y. Arai, Measurement and correlation of solubilities for trifluoromethylbenzoic acid isomers in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 33 (2005) 15–20. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2004.03.006.

[18] B. Agustin, S.Y. Lin, A. Kurniawan, Y.H. Ju, F.E. Soetaredjo, S. Ismadji, Solubilities of 3-acetylpyridine in supercritical carbon dioxide at several temperatures and pressures: Experimental and modeling, Fluid Phase Equilib. 354 (2013) 127–132. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.06.036.

[19] Y. Li, Y. Ning, J. Jin, Z. Zhang, Solubility of 3-aminobenzoic acid in supercritical carbon dioxide modified by ethanol, J. Chem. Eng. Data 58 (2013) 2176–2180. https://doi.org/10.1021/je4000845.

[20] Y.M. Chen, Y.P. Chen, Measurements for the solid solubilities of antipyrine, 4-aminoantipyrine and 4-dimethylaminoantipyrine in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 282 (2009) 82–87. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2009.04.019.

[21] J.S. Jin, X. Fan, H. Zhang, Y.W. Wang, Z.T. Zhang, Solubility of 4-aminosalicylic acid in supercritical carbon dioxide and subcritical 1,1,1,2-tetrafluoroethane, J. Chem. Eng. Data 59 (2014) 2095–2100. https://doi.org/10.1021/je5002736.

[22] J.S. Jin, Y.W. Wang, H.F. Zhang, X. Fan, H. Wu, Solubility of 4-hydroxybenzaldehyde in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents, J. Chem. Eng. Data 59 (2014) 1521–1527. https://doi.org/10.1021/je401082x.

[23] Y. Jing, Y. Hou, W. Wu, W. Liu, B. Zhang, Solubility of 5-Hydroxymethylfurfural in Supercritical Carbon Dioxide with and without Ethanol as Cosolvent at (314.1 to 343.2) K, J. Chem. Eng. Data 56 (2011) 298–302. https://doi.org/10.1021/je100985n.

[24] Y. Yamini, N. Bahramifar, Solubilities of Mixed Acenaphthene , Fluoranthene , and Triphenylene in Supercritical Carbon Dioxide and the Separation of Binary Solid Mixtures of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, (2000) 1129–1132.

[25] S. Kazemi, V. Belandria, N. Janssen, D. Richon, C.J. Peters, M.C. Kroon, The Journal of Supercritical Fluids Solubilities of ferrocene and acetylferrocene in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 72 (2012) 320–325. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.10.009.

[26] M.A.S. Abourehab, A.M. Alsubaiyel, S. Alshehri, R.M. Alzhrani, A.H. Almalki, M.H.

Abduljabbar, K. Venkatesan, M. Kamal, Laboratory Determination and Thermodynamic Analysis of Alendronate Solubility in Supercritical Carbon Dioxide, J. Mol. Liq. (2022) 120242. https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2022.120242.

[27] A.B.S. Rosa, S. Marceneiro, M.E.M. Braga, A.M.A. Dias, H.C. De Sousa, Solubility of all-trans retinoic acid in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 98 (2015) 70–78. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2014.12.027.

[28] E. Sahle-Demessie, U.R. Pillai, S. Junsophonsri, K.L. Levien, Solubility of organic biocides in supercritical CO2 and CO2 + cosolvent mixtures, J. Chem. Eng. Data 48 (2003) 541–547. https://doi.org/10.1021/je0255473.

[29] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, F. Razmimanesh, Solubility of an antiarrhythmic drug (amiodarone hydrochloride) in supercritical carbon dioxide: Experimental and modeling, Fluid Phase Equilib. 450 (2017) 149–159. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.07.015.

[30] G. Sodeifian, C. Garlapati, F. Razmimanesh, F. Sodeifian, Solubility of amlodipine besylate (calcium channel blocker drug) in supercritical carbon dioxide: Measurement and correlations, J. Chem. Eng. Data 66 (2021) 1119–1131. https://doi.org/10.1021/acs.jced.0c00913.

[31] J. Jin, Y. Wang, H. Wu, J. Li, Z. Zhang, Equilibrium solubilities of ammonium benzoate, benzamide and their mixture in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 334 (2012) 152–156. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.05.031.

[32] M. Ahmadi Sabegh, H. Rajaei, A. Zeinolabedini Hezave, F. Esmaeilzadeh, Amoxicillin solubility and supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 57 (2012) 2750–2755. https://doi.org/10.1021/je3006826.

[33] M. Hojjati, A. Vatanara, Y. Yamini, M. Moradi, A.R. Najafabadi, Supercritical CO2 and highly selective aromatase inhibitors: Experimental solubility and empirical data correlation, J. Supercrit. Fluids 50 (2009) 203–209. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2009.06.015.

[34] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, N.S. Ardestani, Determination of solubility of Aprepitant (an antiemetic drug for chemotherapy) in supercritical carbon dioxide: Empirical and thermodynamic models, J. Supercrit. Fluids 128 (2017) 102–111. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.05.019.

[35] K. Dujarric, I.T. Coutinho, G.T. Mantuaneli, T. Tassaing, M. Champeau, Solubility of aspirin, ketoprofen and R-(-)-carvone in supercritical CO2 in binary, ternary and quaternary systems: Effect of co-solutes, J. Supercrit. Fluids 189 (2022) 105697. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105697.

[36] Z. Huang, W.D. Lu, S. Kawi, Y.C. Chiew, Solubility of aspirin in supercritical carbon dioxide with and without Acetone, J. Chem. Eng. Data 49 (2004) 1323–1327. https://doi.org/10.1021/je0499465.

[37] M. Hojjati, Y. Yamini, M. Khajeh, A. Vatanara, Solubility of some statin drugs in supercritical carbon dioxide and representing the solute solubility data with several density-based

correlations, J. Supercrit. Fluids 41 (2007) 187–194. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2006.10.006.

[38] Y. Yamini, J. Hassan, S. Haghgo, Solubilities of Some Nitrogen-Containing Drugs in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 46 (2001) 451–455. https://doi.org/10.1021/je000286n.

[39] S. Ismadji, Y.H. Ju, F.E. Soetaredjo, A. Ayucitra, Solubility of azadirachtin in supercritical carbon dioxide at several temperatures, J. Chem. Eng. Data 56 (2011) 4396–4399. https://doi.org/10.1021/je200239p.

[40] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, N. Saadati Ardestani, S.A. Sajadian, Experimental data and thermodynamic modeling of solubility of Azathioprine, as an immunosuppressive and anti-cancer drug, in supercritical carbon dioxide, J. Mol. Liq. 299 (2020). https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112179.

[41] D.L. Sparks, R. Hernandez, L.A. Estévez, N. Meyer, T. French, Solubility of Azelaic Acid in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 52 (2007) 1246–1249. https://doi.org/10.1021/je600572z.

[42] K. Mishima, K. Matsuyama, M. Baba, T. Hirabaru, H. Ishikawa, K. Hayashi, p-Dimethylaminoazobenzene in Supercritical Carbon Dioxide, 2 (2001) 647–650.

[43] A. Vatanara, A.R. Najafabadi, M. Khajeh, Y. Yamini, Solubility of some inhaled glucocorticoids in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 33 (2005) 21–25. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2004.05.002.

[44] J.S. Jin, Y.B. Wang, Z.T. Zhang, H.T. Liu, Solubilities of benzene sulfonamide in supercritical CO 2 in the absence and presence of cosolvent, Thermochim. Acta 527 (2012) 165–171. https://doi.org/10.1016/j.tca.2011.10.023.

[45] A. Garmroodi, J. Hassan, Y. Yamini, Solubilities of the drugs benzocaine, metronidazole benzoate, and naproxen in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 49 (2004) 709–712. https://doi.org/10.1021/je020218w.

[46] K.W. Cheng, M. Tang, Y.P. Chen, Solubilities of benzoin, propyl 4-hydroxybenzoate and mandelic acid in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 201 (2002) 79–96. https://doi.org/10.1016/S0378-3812(02)00070-5.

[47] M. Asghari-Khiavi, Y. Yamini, Solubility of the drugs bisacodyl, methimazole, methylparaben, and iodoquinol in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 48 (2003) 61–65. https://doi.org/10.1021/je020080h.

[48] G. Sodeifian, M. Arbab Nooshabadi, F. Razmimanesh, A. Tabibzadeh, Solubility of buprenorphine hydrochloride in supercritical carbon dioxide: Study on experimental measuring and thermodynamic modeling, Arab. J. Chem. 16 (2023) 105196. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.105196.

[49] A. Sadeghi, C.H. Su, A. Khan, M. Lutfor Rahman, M. Sani Sarjadi, S.M. Sarkar, Machine

learning simulation of pharmaceutical solubility in supercritical carbon dioxide: Prediction and experimental validation for busulfan drug, Arab. J. Chem. 15 (2022) 103502. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103502.

[50] M. Johannsen, G. Brunner, Solubilities of the xanthines caffeine, theophylline and theobromine in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 95 (1994) 215–226. https://doi.org/10.1016/0378-3812(94)80070-7.

[51] S.W. Wang, S.Y. Chang, C.M. Hsieh, Measurement and modeling of solubility of gliclazide (hypoglycemic drug) and captopril (antihypertension drug) in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 174 (2021) 105244. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105244.

[52] H. Perrotin-Brunel, M.J.E. Van Roosmalen, M.C. Kroon, J. Van Spronsen, G.J. Witkamp, C.J. Peters, Solubility of cannabinol in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 55 (2010) 3704–3707. https://doi.org/10.1021/je100245n.

[53] Y. Yamini, M. Hojjati, P. Kalantarian, M. Moradi, A. Esrafili, A. Vatanara, Solubility of capecitabine and docetaxel in supercritical carbon dioxide: Data and the best correlation, Thermochim. Acta 549 (2012) 95–101. https://doi.org/10.1016/j.tca.2012.09.010.

[54] S.A. Shojaee, H. Rajaei, A.Z. Hezave, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Experimental investigation and modeling of the solubility of carvedilol in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 81 (2013) 42–47. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.04.013.

[55] M. Khamda, M.H. Hosseini, M. Rezaee, Measurement and correlation solubility of cefixime trihydrate and oxymetholone in supercritical carbon dioxide (CO2), J. Supercrit. Fluids 73 (2013) 130–137. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.09.006.

[56] C.C. Tsai, H.M. Lin, M.J. Lee, Solubility of niflumic acid and celecoxib in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 95 (2014) 17–23. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2014.07.026.

[57] A.Z. Hezave, A. Mowla, F. Esmaeilzadeh, Cetirizine solubility in supercritical CO2 at different pressures and temperatures, J. Supercrit. Fluids 58 (2011) 198–203. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.05.017.

[58] C.A. Lee, M. Tang, S.L. Ho, Y.P. Chen, Solubilities of chlormezanone, metaxalone and methocarbamol in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 85 (2014) 11–16. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.10.006.

[59] M. Pishnamazi, S. Hosseini, S. Zabihi, F. Borousan, A. Zeinolabedini Hezave, A. Marjani, S. Shirazian, Chloroquine (antimalaria medication with anti SARS-CoV activity) solubility in supercritical carbon dioxide, J. Mol. Liq. 322 (2021) 114539. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114539.

[60] M. Majrashi, A. Salah Al-Shati, M. Grishina, S.M. Sarkar, M.T. Nguyen-Le, S. Shirazian, Experimental measurement and thermodynamic modeling of Chlorothiazide solubility in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilibria JournalCase Stud. Therm. Eng. 41 (2023) 102621. https://doi.org/10.1016/j.csite.2022.102621.

[61] M. Lashkarbolooki, A.Z. Hezave, Y. Rahnama, H. Rajaei, F. Esmaeilzadeh, Solubility of chlorpheniramine maleate in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 84 (2013) 29–35. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.09.007.

[62] Z. Huang, S. Kawi, Y.C. Chiew, Solubility of cholesterol and its esters in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents, J. Supercrit. Fluids 30 (2004) 25–39. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(03)00116-5.

[63] C.A. Lee, M. Tang, Y.P. Chen, Measurement and correlation for the solubilities of cinnarizine, pentoxifylline, and piracetam in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 367 (2014) 182–187. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.01.041.

[64] G. Sodeifian, C. Garlapati, F. Razmimanesh, M. Ghanaat-Ghamsari, Measurement and modeling of clemastine fumarate (antihistamine drug) solubility in supercritical carbon dioxide, Sci. Rep. 11 (2021) 1–16. https://doi.org/10.1038/s41598-021-03596-y.

[65] C.I. Park, M.S. Shin, H. Kim, Solubility of climbazole and triclocarban in supercritical carbon dioxide: Measurement and correlation, J. Chem. Thermodyn. 41 (2009) 30–34. https://doi.org/10.1016/j.jct.2008.08.009.

[66] H. Asiabi, Y. Yamini, M. Tayyebi, M. Moradi, A. Vatanara, K. Keshmiri, Measurement and correlation of the solubility of two steroid drugs in supercritical carbon dioxide using semi empirical models, J. Supercrit. Fluids 78 (2013) 28–33. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.03.018.

[67] H. Li, D. Jia, Q. Zhu, B. Shen, Determination, correlation and prediction of the solubilities of niflumic acid, clofenamic acid and tolfenamic acid in supercritical CO2, Fluid Phase Equilib. 392 (2015) 95–103. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.02.007.

[68] Y.M. Chen, P.C. Lin, M. Tang, Y.P. Chen, Solid solubility of antilipemic agents and micronization of gemfibrozil in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 52 (2010) 175–182. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2009.12.012.

[69] Y. Yamini, M. Moradi, Measurement and correlation of antifungal drugs solubility in pure supercritical CO2 using semiempirical models, J. Chem. Thermodyn. 43 (2011) 1091–1096. https://doi.org/10.1016/j.jct.2011.02.020.

[70] M.H. Hosseini, N. Alizadeh, A.R. Khanchi, Solubility analysis of clozapine and lamotrigine in supercritical carbon dioxide using static system, J. Supercrit. Fluids 52 (2010) 30–35. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2009.11.006.

[71] G. Sodeifian, C. Garlapati, M. Arbab Nooshabadi, F. Razmimanesh, A. Roshanghias, Studies on solubility measurement of codeine phosphate (pain reliever drug) in supercritical carbon dioxide and modeling, Sci. Rep. 13 (2023) 1–16. https://doi.org/10.1038/s41598-023-48234-x.

[72] A.C. Kumoro, Solubility of corosolic acid in supercritical carbon dioxide and its representation using density-based correlations, J. Chem. Eng. Data 56 (2011) 2181–2186. https://doi.org/10.1021/je101228k.

[73] J.R. Dean, M. Kane, S. Khundker, C. Dowle, R.L. Tranter, P. Jones, Estimation and determination of steroid solubility in supercritical carbon dioxide, Analyst 120 (1995) 2153–2157. https://doi.org/10.1039/an9952002153.

[74] G. Sodeifian, N. Saadati Ardestani, S.A. Sajadian, H. Soltani Panah, Experimental measurements and thermodynamic modeling of Coumarin-7 solid solubility in supercritical carbon dioxide: Production of nanoparticles via RESS method, Fluid Phase Equilib. 483 (2019) 122–143. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2018.11.006.

[75] G. Sodeifian, C. Garlapati, A. Roshanghias, Experimental solubility and modeling of Crizotinib (anti-cancer medication) in supercritical carbon dioxide, Sci. Rep. 12 (2022) 1–16. https://doi.org/10.1038/s41598-022-22366-y.

[76] M. Lashkarbolooki, A.Z. Hezave, Y. Rahnama, R. Ozlati, H. Rajaei, F. Esmaeilzadeh, Solubility of cyproheptadine in supercritical carbon dioxide; Experimental and modeling approaches, J. Supercrit. Fluids 84 (2013) 13–19. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.09.004.

[77] M. Asghari-Khiavi, Y. Yamini, M.A. Farajzadeh, Solubilities of two steroid drugs and their mixtures in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 30 (2004) 111–117. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2003.07.002.

[78] G. Sodeifian, H. Nateghi, F. Razmimanesh, Measurement and modeling of dapagliflozin propanediol monohydrate (an anti-diabetes medicine) solubility in supercritical CO2: Evaluation of new model, J. CO2 Util. 80 (2024). https://doi.org/10.1016/j.jcou.2024.102687.

[79] G. Sodeifian, R. Surya Alwi, F. Razmimanesh, M. Abadian, Solubility of Dasatinib monohydrate (anticancer drug) in supercritical CO2: Experimental and thermodynamic modeling, J. Mol. Liq. 346 (2022) 117899. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117899.

[80] C. Tang, Y.X. Guan, S.J. Yao, Z.Q. Zhu, Solubility of dexamethasone in supercritical carbon dioxide with and without a cosolvent, J. Chem. Eng. Data 59 (2014) 3359–3364. https://doi.org/10.1021/je500345n.

[81] A.G. Reveco-Chilla, A.L. Cabrera, J.C. de la Fuente, F.C. Zacconi, J.M. del Valle, L.M. Valenzuela, Solubility of menadione and dichlone in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 423 (2016) 84–92. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2016.04.001.

[82] A. Zeinolabedini Hezave, F. Esmaeilzadeh, Solubility measurement of diclofenac acid in the supercritical CO 2, J. Chem. Eng. Data 57 (2012) 1659–1664. https://doi.org/10.1021/je200012x.

[83] P. Coimbra, D. Fernandes, M.H. Gil, H.C. de Sousa, Solubility of Diflunisal in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 1990–1995. https://doi.org/10.1021/je800384h.

[84] Y. Xie, H.J. Yang, W. Wang, R. Chen, Solubilities of diglycolic acid esters in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 54 (2009) 102–107. https://doi.org/10.1021/je800683e.

[85] J.L. Ciou, C.S. Su, Measurement of solid solubilities of diuron in supercritical carbon dioxide and analysis of recrystallization by using the rapid expansion of supercritical solutions process,

J. Supercrit. Fluids 107 (2016) 753–759. https://doi.org/10.1016/J.SUPFLU.2015.08.005.

[86] Y. Yamini, P. Kalantarian, M. Hojjati, A. Esrafily, M. Moradi, A. Vatanara, I. Harrian, Solubilities of flutamide, dutasteride, and finasteride as antiandrogenic agents, in supercritical carbon dioxide: Measurement and correlation, J. Chem. Eng. Data 55 (2010) 1056–1059. https://doi.org/10.1021/je900520a.

[87] G. Sodeifian, C. Garlapati, F. Razmimanesh, H. Nateghi, Experimental solubility and thermodynamic modeling of empagliflozin in supercritical carbon dioxide, Sci. Rep. 12 (2022) 1–16. https://doi.org/10.1038/s41598-022-12769-2.

[88] F. Edi-Soetaredjo, S. Ismadji, Y.H. Ju, Measurement and modeling of epicatechin solubility in supercritical carbon dioxide fluid, Fluid Phase Equilib. 340 (2013) 7–10. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.12.005.

[89] S.H. Cheng, F.C. Yang, Y.H. Yang, C.C. Hu, W.T. Chang, Measurements and modeling of the solubility of ergosterol in supercritical carbon dioxide, J. Taiwan Inst. Chem. Eng. 44 (2013) 19–26. https://doi.org/10.1016/j.jtice.2012.09.001.

[90] G. Sodeifian, R. Detakhsheshpour, S.A. Sajadian, Experimental study and thermodynamic modeling of Esomeprazole (proton-pump inhibitor drug for stomach acid reduction) solubility in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 154 (2019) 104606. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.104606.

[91] C.Y. Jiang, Z.J. Sun, Q.M. Pan, J.B. Pi, Solubility of ethylene glycol in supercritical carbon dioxide at pressures up to 19.0 MPa, J. Chem. Eng. Data 57 (2012) 1794–1802. https://doi.org/10.1021/je3002249.

[92] S.A. Sajadian, N.S. Ardestani, N. Esfandiari, M. Askarizadeh, A. Jouyban, Solubility of favipiravir (as an anti-COVID-19) in supercritical carbon dioxide: An experimental analysis and thermodynamic modeling, J. Supercrit. Fluids 183 (2022) 105539. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105539.

[93] M.A.S. Abourehab, S. Alshehri, R.M. Alzhrani, M. Ahmed Algarni, A.H. Almalki, M. Alqarni, A.M. Alsubaiyel, M.H. Abduljabbar, K.M. AboRas, Experimental evaluation and thermodynamic analysis of Febuxostat solubility in supercritical solvent, J. Mol. Liq. 364 (2022) 120040. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.120040.

[94] H. Sovová, Solubility of ferulic acid in supercritical carbon dioxide with ethanol as cosolvent, J. Chem. Eng. Data 46 (2001) 1255–1257. https://doi.org/10.1021/je0101146.

[95] G. Sodeifian, H. Bagheri, M. Arbab Nooshabadi, F. Razmimanesh, A. Roshanghias, Experimental solubility of fexofenadine hydrochloride (antihistamine) drug in SC-CO2: Evaluation of cubic equations of state, J. Supercrit. Fluids 200 (2023). https://doi.org/10.1016/j.supflu.2023.106000.

[96] M. Amani, N.S. Ardestani, A. Jouyban, S.A. Sajadian, Solubility measurement of the fludrocortisone acetate in supercritical carbon dioxide: Experimental and modeling

assessments, J. Supercrit. Fluids 190 (2022) 105752. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105752.

[97] A. Zeinolabedini Hezave, H. Rajaei, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Analyzing the solubility of fluoxetine hydrochloride in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 73 (2013) 57–62. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.11.005.

[98] A.R.C. Duarte, P. Coimbra, H.C. De Sousa, C.M.M. Duarte, Solubility of flurbiprofen in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 49 (2004) 449–452. https://doi.org/10.1021/je034099b.

[99] S.A. Shojaee, A.Z. Hezave, S. Aftab, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Solubility of gabapentin in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 78 (2013) 1–6. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.02.003.

[100] G. Sodeifian, S.M. Hazaveie, F. Sodeifian, Determination of Galantamine solubility (an anti-alzheimer drug) in supercritical carbon dioxide (CO2): Experimental correlation and thermodynamic modeling, J. Mol. Liq. 330 (2021). https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115695.

[101] N. Esfandiari, S.A. Sajadian, Experimental and modeling investigation of Glibenclamide solubility in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 556 (2022) 113408. https://doi.org/10.1016/J.FLUID.2022.113408.

[102] S.H. Khudaida, Y.M. Chen, Y.F. Zheng, C.M. Hsieh, C.S. Su, Solid solubility measurement of haloperidol in supercritical carbon dioxide and nanonization using the rapid expansion of supercritical solutions process, J. Supercrit. Fluids 192 (2023) 105785. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105785.

[103] J. Lim, H. Kim, H.K. Cho, M.S. Shin, Solubility of hinokitiol in supercritical fluids; measurement and correlation, Korean J. Chem. Eng. 28 (2011) 2319–2323. https://doi.org/10.1007/s11814-011-0112-7.

[104] G. Sodeifian, C. Garlapati, M. Arbab Nooshabadi, F. Razmimanesh, A. Tabibzadeh, Solubility measurement and modeling of hydroxychloroquine sulfate (antimalarial medication) in supercritical carbon dioxide, Sci. Rep. 13 (2023) 1–16. https://doi.org/10.1038/s41598-023-34900-7.

[105] U. Hani, H.E. Alosaimi, B. Huwaimel, T.N. Alharby, J. Alanazi, M. Alanazi, Study of Hyoscine solubility in scCO2: Experimental measurement and thermodynamic modeling, J. Mol. Liq. 381 (2023) 121821. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121821.

[106] G. Sodeifian, L. Nasri, F. Razmimanesh, M.A. Nooshabadi, Solubility of ibrutinib in supercritical carbon dioxide (Sc-CO2): Data correlation and thermodynamic analysis, J. Chem. Thermodyn. 182 (2023) 107050. https://doi.org/10.1016/j.jct.2023.107050.

[107] M.M. Azim, I. Ushiki, A. Miyajima, S. Takishima, Modeling the solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs (ibuprofen and ketoprofen) in supercritical CO2 using PC-SAFT, J.

Supercrit. Fluids 186 (2022) 105626. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105626.

[108] B.C. Wang, C.S. Su, Solid solubility measurement of ipriflavone in supercritical carbon dioxide and microparticle production through the rapid expansion of supercritical solutions process, J. CO2 Util. 37 (2020) 285–294. https://doi.org/10.1016/j.jcou.2019.12.012.

[109] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, Solubility measurement of a chemotherapeutic agent (Imatinib mesylate) in supercritical carbon dioxide: Assessment of new empirical model, J. Supercrit. Fluids 146 (2019) 89–99. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.01.006.

[110] E. Jara-Morante, D. Suleiman, L.A. Estévez, Solubilities of imipramine HCl in supercritical carbon dioxide, Ind. Eng. Chem. Res. 42 (2003) 1821–1823. https://doi.org/10.1021/ie0109105.

[111] M.S. Shin, H. Kim, Solubility of iodopropynyl butylcarbamate in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 270 (2008) 45–49. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2008.05.010.

[112] R. Heryanto, E.C. Abdullah, M. Hasan, Solubility of isoniazid in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 55 (2010) 2306–2309. https://doi.org/10.1021/je900622h.

[113] S. Marceneiro, P. Coimbra, M.E.M. Braga, A.M.A. Dias, H.C. De Sousa, Measurement and correlation of the solubility of juglone in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 311 (2011) 1–8. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.08.024.

[114] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, F. Razmimanesh, S.M. Hazaveie, Solubility of Ketoconazole (antifungal drug) in SC-CO2 for binary and ternary systems: measurements and empirical correlations, Sci. Rep. 11 (2021) 1–13. https://doi.org/10.1038/s41598-021-87243-6.

[115] M.A. Sabegh, H. Rajaei, F. Esmaeilzadeh, M. Lashkarbolooki, Solubility of ketoprofen in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 72 (2012) 191–197. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.08.008.

[116] G. Sodeifian, N. Saadati Ardestani, S.A. Sajadian, H.S. Panah, Measurement, correlation and thermodynamic modeling of the solubility of Ketotifen fumarate (KTF) in supercritical carbon dioxide: Evaluation of PCP-SAFT equation of state, Fluid Phase Equilib. 458 (2018) 102–114. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2017.11.016.

[117] N. Esfandiari, S. Ali Sajadian, Solubility of Lacosamide in supercritical carbon Dioxide: An experimental analysis and thermodynamic modeling, J. Mol. Liq. 360 (2022) 119467. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119467.

[118] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, R. Derakhsheshpour, Experimental measurement and thermodynamic modeling of Lansoprazole solubility in supercritical carbon dioxide: Application of SAFT-VR EoS, Fluid Phase Equilib. 507 (2020). https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.112422.

[119] S.A. Sajadian, M. Amani, N. Saadati Ardestani, S. Shirazian, Experimental analysis and thermodynamic modelling of lenalidomide solubility in supercritical carbon dioxide, Arab. J. Chem. 15 (2022) 103821. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103821.

[120] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, Solubility measurement and preparation of nanoparticles of an anticancer drug (Letrozole) using rapid expansion of supercritical solutions with solid cosolvent (RESS-SC), J. Supercrit. Fluids 133 (2018) 239–252. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.10.015.

[121] Y. Yamini, M. Tayyebi, M. Moradi, A. Vatanara, Solubility of megestrol acetate and levonorgestrel in supercritical carbon dioxide, Thermochim. Acta 569 (2013) 48–54. https://doi.org/10.1016/j.tca.2013.07.018.

[122] J. Fan, Y. Hou, W. Wu, J. Zhang, S. Ren, X. Chen, Levulinic acid solubility in supercritical carbon dioxide with and without ethanol as cosolvent at different temperatures, J. Chem. Eng. Data 55 (2010) 2316–2321. https://doi.org/10.1021/je900727r.

[123] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, H. Soltani Panah, Solubility measurement of an antihistamine drug (Loratadine) in supercritical carbon dioxide: Assessment of qCPA and PCP-SAFT equations of state, Fluid Phase Equilib. 472 (2018) 147–159. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2018.05.018.

[124] G. Sodeifian, L. Nasri, F. Razmimanesh, M. Abadian, Measuring and modeling the solubility of an antihypertensive drug (losartan potassium, Cozaar) in supercritical carbon dioxide, J. Mol. Liq. 331 (2021). https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115745.

[125] A. Zeinolabedini Hezave, M.H. Khademi, F. Esmaeilzadeh, Measurement and modeling of mefenamic acid solubility in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 313 (2012) 140–147. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.09.031.

[126] H.C. De Sousa, M.S. Costa, P. Coimbra, A.A. Matias, C.M.M. Duarte, Experimental determination and correlation of meloxicam sodium salt solubility in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 63 (2012) 40–45. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2011.12.004.

[127] S.A. Sajadian, N.S. Ardestani, A. Jouyban, Solubility of montelukast (as a potential treatment of COVID -19) in supercritical carbon dioxide: Experimental data and modelling, J. Mol. Liq. 349 (2022) 118219. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118219.

[128] K. Venkatesan, S.M. Alshahrani, A.M. Alsubaiyel, M.H. Abduljabbar, M.E. Alosaimi, M. Grishina, S. Shirazian, Experimental - Theoretical approach for determination of Metformin solubility in supercritical carbon dioxide: Thermodynamic modeling, Case Stud. Therm. Eng. 41 (2023) 102649. https://doi.org/10.1016/j.csite.2022.102649.

[129] Y. Yamini, J. Arab, M. Asghari-khiavi, Solubilities of phenazopyridine, propranolol, and methimazole in supercritical carbon dioxide, J. Pharm. Biomed. Anal. 32 (2003) 181–187. https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00016-5.

[130] R. Murga, M.T. Sanz, S. Beltrán, J.L. Cabezas, Solubility of some phenolic compounds contained in grape seeds, in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 23 (2002) 113–121. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(02)00033-5.

[131] S. Ismadji, Solubility of methyl salicylate in supercritical carbon dioxide at several

temperatures, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 2207–2210. https://doi.org/10.1021/je800476n.

[132] G. Sodeifian, C.M. Hsieh, R. Derakhsheshpour, Y.M. Chen, F. Razmimanesh, Measurement and modeling of metoclopramide hydrochloride (anti-emetic drug) solubility in supercritical carbon dioxide, Arab. J. Chem. 15 (2022) 103876. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.103876.

[133] S.M. Alshahrani, A.M. Alsubaiyel, M.H. Abduljabbar, M.A.S. Abourehab, Measurement of metoprolol solubility in supercritical carbon dioxide; experimental and modeling study, Case Stud. Therm. Eng. 42 (2023) 102764. https://doi.org/10.1016/j.csite.2023.102764.

[134] G. Sodeifian, N. Saadati Ardestani, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, Experimental and thermodynamic analyses of supercritical CO2-Solubility of minoxidil as an antihypertensive drug, Fluid Phase Equilib. 522 (2020). https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112745.

[135] C.S. Su, Y.P. Chen, Measurement and correlation for the solid solubility of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 43 (2008) 438–446. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.08.006.

[136] S.S.T. Ting, D.L. Tomasko, N.R. Foster, S.J. Macnaughton, Solubility of naproxen in supercritical carbon dioxide with and without cosolvents, Ind. Eng. Chem. Res. 32 (1993) 1471–1481. https://doi.org/10.1021/ie00019a022.

[137] P. Kotnik, M. Škerget, Ž. Knez, Solubility of nicotinic acid and nicotinamide in carbon dioxide at T = (313.15 to 373.15) K and p = (5 to 30) MPa: Experimental data and correlation, J. Chem. Eng. Data 56 (2011) 338–343. https://doi.org/10.1021/je100697a.

[138] Z. Knez, M. Škerget, P. Sencar-Božic, A. Rižner, Solubility of Nifedipine and Nitrendipine in Supercritical CO2, J. Chem. Eng. Data 40 (1995) 216–220. https://doi.org/10.1021/je00017a045.

[139] H. Nateghi, G. Sodeifian, F. Razmimanesh, J. Mohebbi Najm Abad, A machine learning approach for thermodynamic modeling of the statically measured solubility of nilotinib hydrochloride monohydrate (anti-cancer drug) in supercritical CO2, Sci. Rep. 13 (2023) 1–17. https://doi.org/10.1038/s41598-023-40231-4.

[140] I. Medina, J.L. Bueno, Solubilities of zopiclone and nimodipine in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 46 (2001) 1211–1214. https://doi.org/10.1021/je010025t.

[141] S. Zhan, L. Cui, Q. Zhao, L. Chen, J. Wang, S. Chen, S. Ding, Measurement and correlation of solubility of nitrendipine in supercritical carbon dioxide with and without ethanol cosolvent, J. Solution Chem. 44 (2015) 1–15. https://doi.org/10.1007/s10953-014-0262-4.

[142] R. Chim, S. Marceneiro, M.E.M. Braga, A.M.A. Dias, H.C. de Sousa, Solubility of norfloxacin and ofloxacin in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 331 (2012) 6–11. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2012.06.023.

[143] J. Zhu, Y. Wang, C. Chang, H. Wang, J. Jin, Determination and modelling of solubility of o-aminobenzamide and its mixture with o-nitrobenzoic acid in supercritical carbon dioxide, J.

CO2 Util. 14 (2016) 83–92. https://doi.org/10.1016/j.jcou.2016.02.011.

[144] J.S. Jin, Z.M. Dou, G.X. Su, Z.T. Zhang, H.T. Liu, Solubility of o-tolidine in pure and modified supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 315 (2012) 9–15. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2011.11.010.

[145] G. Sodeifian, S.M. Hazaveie, S.A. Sajadian, F. Razmimanesh, Experimental investigation and modeling of the solubility of oxcarbazepine (an anticonvulsant agent)in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 493 (2019) 160–173. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2019.04.013.

[146] G. Sodeifian, H. Nateghi, F. Razmimanesh, J. Mohebbi Najm Abad, Thermodynamic modeling and solubility assessment of oxycodone hydrochloride in supercritical CO2: Semi-empirical, EoSs models and machine learning algorithms, Case Stud. Therm. Eng. 55 (2024) 104146. https://doi.org/10.1016/j.csite.2024.104146.

[147] B. Su, H. Xing, Y. Yang, Q. Ren, Solubility of Oxymatrine in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 1672–1674. https://doi.org/10.1021/je800179c.

[148] G. Sodeifian, C.M. Hsieh, A. Tabibzadeh, H.C. Wang, M. Arbab Nooshabadi, Solubility of palbociclib in supercritical carbon dioxide from experimental measurement and Peng–Robinson equation of state, Sci. Rep. 13 (2023) 1–12. https://doi.org/10.1038/s41598-023-29228-1.

[149] G. Sodeifian, C. Garlapati, F. Razmimanesh, H. Nateghi, Solubility measurement and thermodynamic modeling of pantoprazole sodium sesquihydrate in supercritical carbon dioxide, Sci. Rep. 12 (2022) 1–12. https://doi.org/10.1038/s41598-022-11887-1.

[150] H. Bagheri, B. Notej, S. Shahsavari, H. Hashemipour, Supercritical carbon dioxide utilization in drug delivery: Experimental study and modeling of paracetamol solubility, Eur. J. Pharm. Sci. 177 (2022) 106273. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106273.

[151] G. Sodeifian, R.S. Alwi, F. Razmimanesh, A. Roshanghias, Solubility of pazopanib hydrochloride (PZH, anticancer drug) in supercritical CO2: Experimental and thermodynamic modeling, J. Supercrit. Fluids 190 (2022) 105759. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105759.

[152] M.D. Gordillo, M.A. Blanco, A. Molero, E. Martinez De La Ossa, Solubility of the antibiotic Penicillin G in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 15 (1999) 183–190. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(99)00008-X.

[153] M. Ko, V. Shah, P.R. Bienkowski, H.D. Cochran, Solubility of the antibiotic penicillin V in supercritical CO2, J. Supercrit. Fluids 4 (1991) 32–39. https://doi.org/10.1016/0896-8446(91)90028-5.

[154] J. García-González, M.J. Molina, F. Rodríguez, F. Mirada, Solubilities of phenol and pyrocatechol in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 46 (2001) 918–921. https://doi.org/10.1021/je0003795.

[155] H. Rajaei, A.Z. Hezave, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Representing experimental

solubility of phenylephrine hydrochloride in supercritical carbon dioxide and modeling solute solubility using semi-empirical correlations, J. Supercrit. Fluids 75 (2013) 181–186. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.11.014.

[156] B. Notej, H. Bagheri, F. Alsaikhan, H. Hashemipour, Increasing solubility of phenytoin and raloxifene drugs : Application of supercritical CO 2 technology, J. Mol. Liq. 373 (2023) 121246. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.121246.

[157] G. Sodeifian, R.S. Alwi, F. Razmimanesh, Solubility of Pholcodine (antitussive drug) in supercritical carbon dioxide: Experimental data and thermodynamic modeling, Fluid Phase Equilib. 556 (2022) 113396. https://doi.org/10.1016/J.FLUID.2022.113396.

[158] R.D. Weinstein, J.J. Gribbin, K.R. Muske, Solubility and salting behavior of several β-adrenergic blocking agents in liquid and supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 50 (2005) 226–229. https://doi.org/10.1021/je0497202.

[159] S.A. Shojaee, H. Rajaei, A.Z. Hezave, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Experimental measurement and correlation for solubility of piroxicam (a non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)) in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 80 (2013) 38–43. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.03.015.

[160] Z.T. Zhang, W.M. Li, J.S. Jin, G.H. Tian, Solubility of p-methylbenzene sulfonic acid in pure and modified supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 600–602. https://doi.org/10.1021/je700639s.

[161] J. Jin, Y. Ning, K. Hu, H. Wu, Z. Zhang, Solubility of p-Nitroaniline in Supercritical Carbon Dioxide with and without Mixed Cosolvents, J. Chem. Eng. Data 58 (2013) 1464–1469. https://doi.org/10.1021/je300987d.

[162] G. Sodeifian, R. Surya Alwi, F. Razmimanesh, F. Sodeifian, Solubility of prazosin hydrochloride (alpha blocker antihypertensive drug) in supercritical CO2: Experimental and thermodynamic modelling, J. Mol. Liq. 362 (2022) 119689. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119689.

[163] S.H. Khudaida, W.Y. Hsieh, Y.Z. Huang, W.Y. Wu, M.J. Lee, C.S. Su, Solubility of probenecid in supercritical carbon dioxide and composite particles prepared using supercritical antisolvent process, J. Supercrit. Fluids 194 (2023) 105851. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2023.105851.

[164] Z. Huang, Y. hua Guo, H. Miao, L. jun Teng, Solubility of progesterone in supercritical carbon dioxide and its micronization through RESS, Powder Technol. 258 (2014) 66–77. https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.03.009.

[165] J. Jin, Z. Zhang, Q. Li, Y. Li, E. Yu, Solubility of Propyl p-Hydroxybenzoate in Supercritical Carbon Dioxide with and without a Cosolvent, J. Chem. Eng. Data 50 (2005) 801–803. https://doi.org/10.1021/je049752p.

[166] J.L. Li, J.S. Jin, Z.T. Zhang, X.M. Pei, Solubility of p-toluenesulfonamide in pure and modified

supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 54 (2009) 1142–1146. https://doi.org/10.1021/je8008842.

[167] G. Sodeifian, R.S. Alwi, F. Razmimanesh, K. Tamura, Solubility of Quetiapine hemifumarate (antipsychotic drug) in supercritical carbon dioxide: Experimental, modeling and Hansen solubility parameter application, Fluid Phase Equilib. 537 (2021) 113003. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2021.113003.

[168] Z.B. Bao, Z.J. Wei, B.G. Su, Q.L. Ren, Solubility of racemic paroxetine intermediate in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 51 (2006) 1731–1734. https://doi.org/10.1021/je0601558.

[169] G. Sodeifian, R.S. Alwi, F. Sodeifian, S. Amraee, M. Rashidi-Nooshabadi, F. Razmimanesh, Determination of regorafenib monohydrate (colorectal anticancer drug) solubility in supercritical CO2: Experimental and thermodynamic modeling, Heliyon 10 (2024) e29049. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29049.

[170] G. Sodeifian, S.M. Hazaveie, S.A. Sajadian, N. Saadati Ardestani, Determination of the Solubility of the Repaglinide Drug in Supercritical Carbon Dioxide: Experimental Data and Thermodynamic Modeling, J. Chem. Eng. Data 64 (2019) 5338–5348. https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00550.

[171] Y. Yamini, M.R. Fat'Hi, N. Alizadeh, M. Shamsipur, Solubility of dihydroxybenzene isomers in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 152 (1998) 299–305. https://doi.org/10.1016/S0378-3812(98)00385-9.

[172] M. Abadian, G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S. Zarei Mahmoudabadi, Experimental measurement and thermodynamic modeling of solubility of Riluzole drug (neuroprotective agent) in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 567 (2023) 113711. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2022.113711.

[173] G. Sodeifian, M.M. Behvand Usefi, F. Razmimanesh, A. Roshanghias, Determination of the solubility of rivaroxaban (anticoagulant drug, for the treatment and prevention of blood clotting) in supercritical carbon dioxide: Experimental data and correlations, Arab. J. Chem. 16 (2023). https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2022.104421.

[174] J. Ke, C. Mao, M. Zhong, B. Han, H. Yan, Solubilities of salicylic acid in supercritical carbon dioxide with ethanol cosolvent, J. Supercrit. Fluids 9 (1996) 82–87. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(96)90002-9.

[175] G. Sodeifian, S.A. Sajadian, Experimental measurement of solubilities of sertraline hydrochloride in supercritical carbon dioxide with/without menthol: Data correlation with a pressure of about 60, J. Supercrit. Fluids 149 (2019) 79–87. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.03.020.

[176] B. Honarvar, S.A. Sajadian, A. Rojas, M.J. Galotto, A. Jouyban, Solubility and thermodynamic modeling of sildenafil citrate in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 566 (2023).

https://doi.org/10.1016/j.fluid.2022.113677.

[177] G. Sodeifian, N. Saadati Ardestani, S.A. Sajadian, M.R. Golmohammadi, A. Fazlali, Prediction of Solubility of Sodium Valproate in Supercritical Carbon Dioxide: Experimental Study and Thermodynamic Modeling, J. Chem. Eng. Data 65 (2020) 1747–1760. https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b01069.

[178] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, S.M. Hazaveie, Experimental data and thermodynamic modeling of solubility of Sorafenib tosylate, as an anti-cancer drug, in supercritical carbon dioxide: Evaluation of Wong-Sandler mixing rule, J. Chem. Thermodyn. 142 (2020) 105998. https://doi.org/10.1016/j.jct.2019.105998.

[179] A.Z. Hezave, S. Shahnazar, H. Rajaei, M. Lashkarbolooki, F. Esmaeilzadeh, Solubility of spironolactone in supercritical carbon dioxide: Experimental and modeling approaches, Fluid Phase Equilib. 355 (2013) 130–134. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.07.003.

[180] G. Sodeifian, C. Garlapati, F. Razmimanesh, F. Sodeifian, The solubility of Sulfabenzamide (an antibacterial drug) in supercritical carbon dioxide: Evaluation of a new thermodynamic model, J. Mol. Liq. 335 (2021) 116446. https://doi.org/10.1016/J.MOLLIQ.2021.116446.

[181] A.Z. Hezave, S. Aftab, F. Esmaeilzadeh, Solubility of sulindac in the supercritical carbon dioxide: Experimental and modeling approach, J. Supercrit. Fluids 68 (2012) 39–44. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.04.006.

[182] G. Sodeifian, F. Razmimanesh, S.A. Sajadian, Prediction of solubility of sunitinib malate (an anti-cancer drug) in supercritical carbon dioxide (SC–CO2): Experimental correlations and thermodynamic modeling, J. Mol. Liq. 297 (2020). https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111740.

[183] K. Subashree, K.C. Pitchaiah, A. Suresh, N. Sivaraman, Solubility of tris(2-methylbutyl) phosphate in supercritical carbon dioxide and its application for the recovery of uranium from U-Zr and U-Th aqueous solutions, J. Supercrit. Fluids 199 (2023) 105973. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2023.105973.

[184] S.M. Hazaveie, G. Sodeifian, S.A. Sajadian, Measurement and thermodynamic modeling of solubility of Tamsulosin drug (anti cancer and anti-prostatic tumor activity) in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 163 (2020) 104875. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2020.104875.

[185] S. Zabihi, A. Khoshmaram, M. Pishnamazi, F. Borousan, A.Z. Hezave, A. Marjani, R. Pelalak, T.A. Kurniawan, S. Shirazian, Thermodynamic study on solubility of brain tumor drug in supercritical solvent: Temozolomide case study, J. Mol. Liq. 321 (2021) 114926. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.114926.

[186] G. Sodeifian, L. Nasri, F. Razmimanesh, M. Abadian, CO2 utilization for determining solubility of teriflunomide (immunomodulatory agent) in supercritical carbon dioxide: Experimental investigation and thermodynamic modeling, J. CO2 Util. 58 (2022) 101931.

https://doi.org/10.1016/J.JCOU.2022.101931.

[187] Y.Y. Sun, S.F. Li, C. Quan, Measurement of the solubility of ferulic acid and tetramethylpyrazine in supercritical carbon dioxide, Gao Xiao Hua Xue Gong Cheng Xue Bao/Journal Chem. Eng. Chinese Univ. 19 (2005) 839–842.

[188] S. Milovanovic, M. Stamenic, D. Markovic, M. Radetic, I. Zizovic, Solubility of thymol in supercritical carbon dioxide and its impregnation on cotton gauze, J. Supercrit. Fluids 84 (2013) 173–181. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2013.10.003.

[189] M. Pishnamazi, S. Zabihi, P. Sarafzadeh, F. Borousan, A. Marjani, R. Pelalak, S. Shirazian, Using static method to measure tolmetin solubility at different pressures and temperatures in supercritical carbon dioxide, Sci. Rep. 10 (2020) 1–7. https://doi.org/10.1038/s41598-020-76330-9.

[190] G. Sodeifian, H. Bagheri, F. Razmimanesh, M. Bargestan, Supercritical CO2 utilization for solubility measurement of Tramadol hydrochloride drug: Assessment of cubic and non-cubic EoSs, J. Supercrit. Fluids 206 (2024) 106185. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2024.106185.

[191] G. Sodeifian, R.S. Alwi, M. Arbab Nooshabadi, F. Razmimanesh, A. Roshanghias, Solubility measurement of Triamcinolone acetonide (steroid medication) in supercritical CO2: Experimental and thermodynamic modeling, J. Supercrit. Fluids 204 (2024). https://doi.org/10.1016/j.supflu.2023.106119.

[192] T. Liu, S. Li, R. Zhou, D. Jia, S. Tian, Solubility of triphenylmethyl chloride and triphenyltin chloride in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 54 (2009) 1913–1915. https://doi.org/10.1021/je9000944.

[193] R. Zhou, S. Li, T. Liu, Measurement and Correlation of Solubility of Uracil in Supercritical Carbon Dioxide, J. Chem. Eng. Data 53 (2008) 2679–2682. https://doi.org/10.1021/je800614u.

[194] D. Kostrzewa, A. Dobrzyńska-Inger, E. Rój, Experimental data on xanthohumol solubility in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 360 (2013) 445–450. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.10.001.

[195] I.P. Idoko, G.C. Ezeamii, C. Idogho, E. Peter, U. Sunday, Mathematical modeling and simulations using software like MATLAB, COMSOL and Python, (2024).

[196] J. Chrastil, Solubility of solids and liquids in supercritical gases, J. Phys. Chem. 86 (1982) 3016–3021. https://doi.org/10.1021/j100212a041.

[197] Y. Adachi, B.C.-Y. Lu, Supercritical fluid extraction with carbon dioxide and ethylene, Fluid Phase Equilib. 14 (1983) 147–156. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0378-3812(83)80120-4.

[198] J.M. del Valle, J.M. Aguilera, An Improved Equation for Predicting the Solubility of Vegetable Oils in Supercritical Co2, Ind. Eng. Chem. Res. 27 (1988) 1551–1553. https://doi.org/10.1021/ie00080a036.

[199] S.K. Kumar, K.P. Johnston, Modelling the solubility of solids in supercritical fluids with

density as the independent variable, J. Supercrit. Fluids 1 (1988) 15–22. https://doi.org/10.1016/0896-8446(88)90005-8.

[200] K.D. Bartle, A.A. Clifford, S.A. Jafar, G.F. Shilstone, Solubilities of Solids and Liquids of Low Volatility in Supercritical Carbon Dioxide, J. Phys. Chem. Ref. Data 20 (1991) 713–756. https://doi.org/10.1063/1.555893.

[201] J. Méndez-Santiago, A.S. Teja, The solubility of solids in supercritical fluids, Fluid Phase Equilib. 158–160 (1999) 501–510. https://doi.org/10.1016/s0378-3812(99)00154-5.

[202] H. Do Sung, J.J. Shim, Solubility of C. I. Disperse Red 60 and C. I. Disperse Blue 60 in supercritical carbon dioxide, J. Chem. Eng. Data 44 (1999) 985–989. https://doi.org/10.1021/je990018t.

[203] A. Jouyban, H.K. Chan, N.R. Foster, Mathematical representation of solute solubility in supercritical carbon dioxide using empirical expressions, J. Supercrit. Fluids 24 (2001) 19–35. https://doi.org/10.1016/S0896-8446(02)00015-3.

[204] C. Garlapati, G. Madras, New empirical expressions to correlate solubilities of solids in supercritical carbon dioxide, Thermochim. Acta 500 (2010) 123–127. https://doi.org/10.1016/j.tca.2009.12.004.

[205] S. Jafari Nejad, H. Abolghasemi, M.A. Moosavian, M.G. Maragheh, Prediction of solute solubility in supercritical carbon dioxide: A novel semi-empirical model, Chem. Eng. Res. Des. 88 (2010) 893–898. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2009.12.006.

[206] K. Keshmiri, A. Vatanara, Y. Yamini, Development and evaluation of a new semi-empirical model for correlation of drug solubility in supercritical CO2, Fluid Phase Equilib. 363 (2014) 18–26. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2013.11.013.

[207] S.B. Hozhabr, S.H. Mazloumi, J. Sargolzaei, Correlation of solute solubility in supercritical carbon dioxide using a new empirical equation, Chem. Eng. Res. Des. 92 (2014) 2734–2739. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2014.01.026.

[208] A. Hallaji, H. Shahbeig, Representing solute solubility in supercritical carbon dioxide : A novel empirical model, Chem. Eng. Res. Des. 93 (2014) 355–365. http://dx.doi.org/10.1016/j.cherd.2014.05.004.

[209] X.Q. Bian, Q. Zhang, Z.M. Du, J. Chen, J.N. Jaubert, A five-parameter empirical model for correlating the solubility of solid compounds in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 411 (2016) 74–80. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2015.12.017.

[210] W. Wang, X. Gui, Z. Yun, New models for correlating and predicting the solubility of some compounds in supercritical CO2, Fluid Phase Equilib. 430 (2016) 135–142. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2016.09.028.

[211] C. Si-Moussa, A. Belghait, L. Khaouane, S. Hanini, A. Halilali, Novel density-based model for the correlation of solid drugs solubility in supercritical carbon dioxide, Comptes Rendus Chim. 20 (2017) 559–572. https://doi.org/10.1016/j.crci.2016.09.009.

[212] A. Belghait, C. Si-Moussa, M. Laidi, S. Hanini, Corrélation semi-empirique de solubilité des solutés solides dans le dioxyde de carbone supercritique: étude comparative et proposition d'un nouveau modèle basé sur la densité, Comptes Rendus Chim. 21 (2018) 494–513. https://doi.org/10.1016/j.crci.2018.02.006.

[213] A.A. Amooey, A simple correlation to predict drug solubility in supercritical carbon dioxide, Fluid Phase Equilib. 375 (2014) 332–339. https://doi.org/10.1016/j.fluid.2014.05.025.

[214] I.H. Witten, M.A. Hall, Practical Machine Learning Third Edition, (2011). https://www.sciencedirect.com/book/9780123748560/data-mining-practical-machine-learning-tools-and-techniques#book-info.

[215] O. Falyouna, O. Eljamal, I. Maamoun, A. Tahara, Y. Sugihara, Magnetic zeolite synthesis for efficient removal of cesium in a lab-scale continuous treatment system, J. Colloid Interface Sci. 571 (2020) 66–79. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2020.03.028.

[216] I. Euldji, C. Si-Moussa, M. Hamadache, O. Benkortbi, QSPR Modelling of the Solubility of Drug and Drug-like Compounds in Supercritical Carbon Dioxide, Mol. Inform. 41 (2022) 2200026.

Chapitre IV

Modélisation avancée de la solubilité des solutés pharmaceutiques solides en CO_2 supercritique par des approches d'intelligence artificielle.

IV.1. Introduction

La prédiction précise de la solubilité des composés solides dans le CO_2 supercritique demeure un défi en raison de la complexité des interactions thermodynamiques mises en jeu. Les approches traditionnelles, basées sur des modèles thermodynamiques tels que les équations d'état ou les corrélations empiriques, montrent des limites face à la diversité des structures moléculaires et aux effets spécifiques de solvatation.

Ainsi, l'intelligence artificielle (IA) et plus particulièrement les modèles d'apprentissage automatique (Machine Learning) émergent comme une alternative prometteuse pour améliorer la modélisation et la prédiction de la solubilité. Comme il a été mis en évidence dans le deuxième chapitre, Les techniques d'intelligence computationnelle constituent des outils de modélisation avancés, capables d'établir des relations complexes et non linéaires entre les variables d'entrée et de sortie d'un système. Elles s'avèrent particulièrement pertinentes pour la régression des données expérimentales de solubilité [1,2].

Ainsi, l'objectif de ce chapitre est d'apporter une contribution significative au développement de modèles prédictifs basés sur l'intelligence artificielle pour l'estimation de la solubilité de solutés solides d'intérêt pharmaceutique dans le CO_2 supercritique. L'approche adoptée repose sur une comparaison rigoureuse entre différentes techniques d'apprentissage automatique, en particulier les réseaux de neurones artificiels (RNA) et les machines à vecteurs de support (SVM), afin d'évaluer leur précision prédictive, leur capacité de généralisation et leur robustesse.

Le travail entrepris s'articule autour de trois volets complémentaires : (i) la constitution et la structuration d'une base de données complète et représentative, (ii) la conception, l'implémentation et l'optimisation de modèles d'intelligence artificielle adaptés à la problématique étudiée, et (iii) l'évaluation critique des performances de corrélation obtenues. Enfin, ces résultats seront systématiquement comparés à ceux du modèle semi-empirique élaboré dans ce travail (Eq. III.21), dans le but de mettre en évidence sa pertinence scientifique et sa valeur ajoutée par rapport aux approches classiques de modélisation.

IV.2. Matériels et Méthode

IV.2.1. Elaboration de la base de données

La fiabilité et l'efficacité de tout modèle dépendent fortement de la disponibilité de données expérimentales précises. Cela permet de développer un modèle général. Dans ce chapitre, nous avons sélectionné, à partir de la base de données présentée dans le chapitre III, 34 médicaments anticancéreux, anti-inflammatoires et antalgiques, totalisant 939 points

expérimentaux. Les données expérimentales de solubilité des solutés solides dans les fluides supercritiques sont généralement rapportées dans la littérature. Plusieurs études [3–7] ont montré que la solubilité des solutés dans les fluides supercritiques dépend fortement de la température (T), de la pression (P), et de la densité du fluide supercritique (ρ) .

L'impact quantitatif de chacune des variables d'entrée (T, P, ρ) sur la variable de sortie (y_2) a été analysé au moyen d'une étude de sensibilité, permettant d'identifier l'influence relative de chaque paramètre. Dans cette étude, Trois approches fiables d'analyse de pertinence, à savoir Spearman, Pearson et Kendall [8,9], ont été utilisées afin de vérifier si les variables indépendantes sélectionnées constituent des caractéristiques appropriées pour le développement du modèle.

Ces techniques expriment le niveau de pertinence entre une variable dépendante et une variable indépendante au moyen d'un coefficient compris entre moins un et plus un [10]. Les coefficients négatifs indiquent une dépendance indirecte, les coefficients positifs traduisent une relation directe, tandis qu'une valeur nulle correspond à une absence de pertinence.

L'analyse de corrélation effectuée à l'aide des trois approches statistiques de Spearman, Pearson et Kendall (figure V.1) met en évidence le rôle prépondérant de la pression dans la solubilité des composés étudiés dans le CO_2 supercritique. En effet, les coefficients obtenus sont tous positifs et atteignent leur maximum pour la pression ($\gamma \approx 0{,}43$ pour Spearman), confirmant qu'une augmentation de ce paramètre favorise significativement la dissolution. La densité du solvant arrive en deuxième position avec des coefficients intermédiaires ($\gamma \approx 0{,}26$ pour Spearman), traduisant une amélioration de la solubilité lorsque la densité du CO_2 augmente, ce qui concorde avec la capacité solvatante accrue du fluide. La température présente, quant à elle, une corrélation positive mais plus faible ($\gamma \approx 0{,}17$ pour Spearman), indiquant une influence secondaire et plus complexe, souvent dépendante des conditions de pression. Globalement, le classement de l'importance des variables est établi comme suit : Pression > Densité > Température. Les résultats de cette analyse de pertinence peuvent ainsi être considérés comme une justification du choix approprié des variables indépendantes.

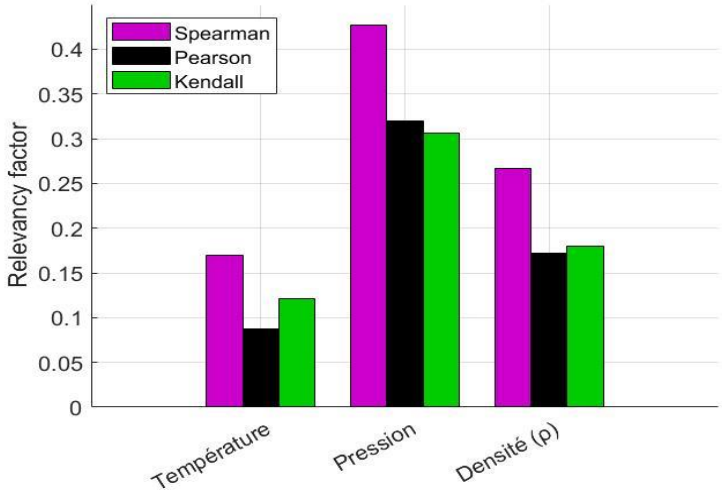


Figure IV.1. *Facteurs de pertinence (Spearman, Pearson, Kendall) entre la solubilité et les variables indépendantes*

La corrélation de Pearson est définie par l'équation suivante [11] :

$$r = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{x})(y_i-\bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(x_i-\bar{x})^2}.\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(y_i-\bar{y})^2}} \quad \text{(IV.1)}$$

Ou x_i, yi sont les valeurs des variables étudiées, $\bar{x}, \bar{y}$ leurs moyennes respectives, et n est le nombre de points de données.

L'analyse de la matrice de corrélation (figure IV.2) met en évidence à la fois les relations entre les variables d'entrée et leur influence sur la solubilité. Une forte corrélation positive est observée entre la pression et la densité (r = 0,71), traduisant le lien physique attendu : l'augmentation de la pression conduit à une compression du fluide et donc à une augmentation de sa densité. La température, quant à elle, présente une corrélation négative avec la densité (r = –0,44), ce qui illustre le phénomène de dilatation thermique. La corrélation entre la température et la pression reste faible (r = 0,10), suggérant que ces deux variables évoluent de manière quasi indépendante dans le domaine étudié.

Concernant la corrélation entre les variables d'entrée et la sortie, la pression est le paramètre d'entrée le plus corrélé à la solubilité (r = 0.32), suivie par la densité (r = 0.17), tandis que la température n'a qu'une influence négligeable (r = 0.09). Lorsque la transformation logarithmique –log (y_2) est utilisée, les mêmes tendances sont conservées mais avec une meilleure lisibilité statistique : la corrélation négative avec la pression est légèrement renforcée (r ≈ –0.45), et les relations avec la densité et la température restent cohérentes. Cette cohérence entre les deux représentations confirme la pertinence des variables d'entrée choisies (T, P, ρ), tout en montrant que la transformation logarithmique stabilise les variations et renforce l'accord entre le modèle mathématique et la réalité physique.

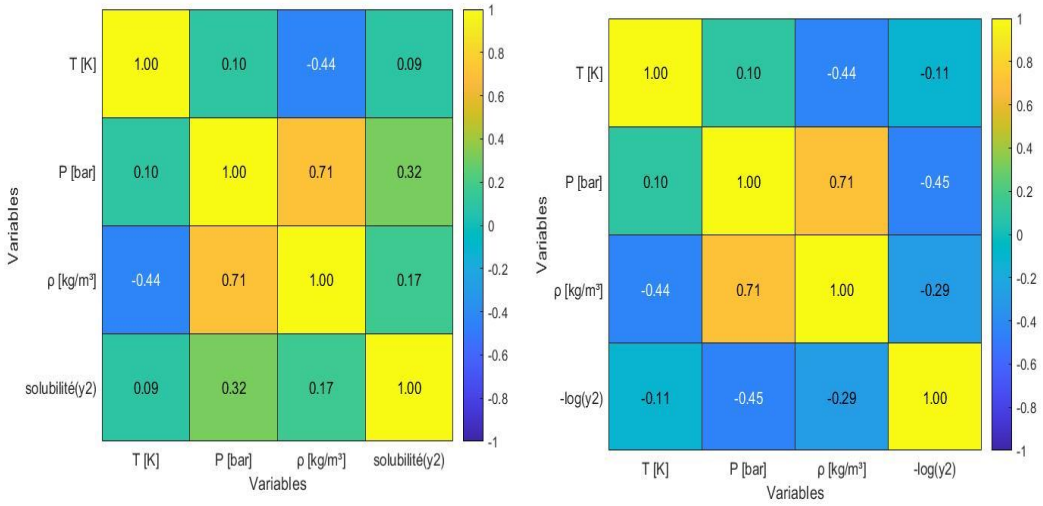


Figure IV.2. *Matrice de corrélation de Pearson (Entrées et sortie).*

Les détails des sources des composés solides ainsi que les domaines des données sont indiqués dans le troisième chapitre (tableau III.2). Le tableau IV.1 présente les noms des médicaments correspondants et le nombre de points expérimentaux associés.

Tableau IV.1. *Nombre de points expérimentaux pour les médicaments anticancéreux et antalgiques étudiées.*

Médicaments anticancéreux	**N_i**	**Médicaments antalgiques et anti-inflammatoires**	**N_i**
5-Fluorouracil	18	Aspirin	32
Anastrozole	45	Buprenorphine hydrochloride	24
Busulfan	32	Celecoxib	18
Capecitabine	40	Codeine	45
Crizotinib	24	Codeine phosphate	24
Dasatinib monohydrate	24	Diclofenac acid	32
Docetaxel	40	Diflunisal	21
Imatinib mesylate	24	Flurbiprofen	27
Lenalidomide	28	Ketoprofen	38
Letrozole	45	Mefenamic acid	28
Nilotinib hydrochloride monohydrate	24	Meloxicam sodium salt	15
Paclitaxel	21	Nabumetone	21
Palbociclib	24	Niflumic acid	21
Pazopanib hydrochloride	24	Phenylbutazone	21
Regorafenib monohydrate	24	Piroxicam	28
Sorafenib tosylate	24	Tramadol hydrochloride	28
Sunitinib malate	24		
Temozolomide	32		

Après l'identification et la collecte de la base de données, l'étape suivante consiste à son traitement et à son prétraitement pour garantir sa qualité et sa pertinence pour développement et l'entraînement d'un réseau de neurones artificiels (RNA) et un modèle base sur les machines à vecteurs de support (SVM), pour la prédiction de la solubilité de composés pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique.

IV.2.2. Développement et conception des modèles

a) Les réseaux de neurones artificiels (RNA)

La conception du réseau de neurones artificiels (RNA) a été réalisée à l'aide d'un programme MATLAB développé sous MATLAB Neural Network Toolbox, version R2021.Ce programme permet de prédire la solubilité des solutés solides en utilisant la fonction (net). Le RNA utilisé dans cette étude est un réseau de neurones à propagation avant (Feedforward Neural Network) de type perceptron multicouche (PMC) (figure IV.3).

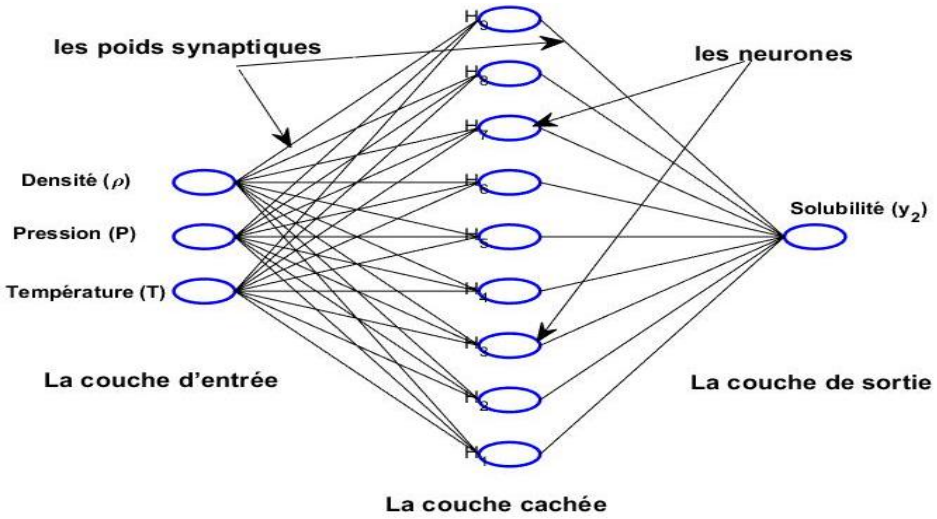


Figure IV.3. *Architecture du réseau de neurones PMC développée (3-9-1).*

Les données expérimentales, comprenant la température (T) en K , la pression (P) en Bar, la densité du CO_2 (ρ) en kg/m^3 comme variables d'entrée et la solubilité expérimentale (y_2) en fraction molaire comme la variable de sortie, ont été extraites de fichiers Excel et normalisées pour assurer une convergence optimale du modèle. Pour améliorer la linéarité des données, le paramètre de sortie est exprimé sous la forme du logarithme naturel de la solubilité du médicament –log (y_2) et est reconverti en sa valeur réelle après la prédiction. Cette transformation permet d'obtenir une distribution plus homogène des points de données, améliorant ainsi la précision et la fiabilité du modèle. De plus, l'utilisation du logarithme naturel empêche le modèle de prédire des valeurs négatives de solubilité, qui sont physiquement dénuées de sens, renforçant ainsi sa robustesse et sa cohérence.

L'ensemble des données a été divisé en trois sous-ensembles : 70 % pour l'entraînement, afin d'ajuster les poids et biais du réseau, 15 % pour la validation, destinée à éviter le sur-apprentissage et optimiser la structure du modèle, et 15 % pour le test, afin d'évaluer sa capacité de généralisation. Cette répartition, choisie après plusieurs essais (trial

and error) parmi différentes configurations possibles, s'est révélée la plus adaptée pour obtenir un compromis équilibré entre apprentissage, validation et test.

Les hyper-paramètres du réseau de RNA ont été sélectionnés à l'aide d'une approche systématique de type grid search. Plusieurs valeurs ont été testées pour le nombre de neurones dans la couche cachée (3, 10 et 15), pour l'algorithme d'apprentissage (trainlm, trainscg et traingbr), pour le taux d'apprentissage (0,01 et 0,05) ainsi que pour la fonction d'activation de la couche cachée (logsig, tansig). La fonction de transfert de sortie a été fixée à purelin, conformément aux standards des problèmes de régression. Cette approche exhaustive permet de sélectionner la combinaison de paramètres offrant la meilleure performance.

Chaque combinaison d'hyper-paramètres a fait l'objet d'un entraînement sur 100 itérations, et le modèle retenu est celui qui minimise l'erreur absolue moyenne relative (ERAM %) tout en maximisant le coefficient de corrélation (R) sur les ensembles de validation et de test. Cette stratégie permet d'identifier la configuration optimale tout en garantissant une évaluation robuste des performances.

Les résultats obtenus ont été archivés dans un fichier Excel et des graphiques de dispersion ont été tracés pour comparer les valeurs expérimentales et prédites pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test ainsi que pour l'ensemble de la base. Enfin, le modèle optimal a été sauvegardé sous forme de fichier MATLAB, incluant l'architecture du réseau, les poids et biais appris, ainsi que les fonctions d'activation et d'apprentissage associées. Cette sauvegarde permet de réutiliser directement le modèle pour de futures prédictions, sans nécessiter une nouvelle phase d'entraînement.

Afin de faciliter l'utilisation pratique du modèle d'intelligence artificielle développé dans cette étude, une interface graphique (figure IV.4) a été implémentée sous MATLAB. Cette interface permet à l'utilisateur de saisir manuellement les trois paramètres d'entrée essentiels la température (K), la pression (bar) et la densité du dioxyde de carbone (kg/m^3) et d'obtenir instantanément la prédiction de la solubilité calculée par le réseau de neurones artificiels (RNA) optimisé. Cette interface interactive vise à rendre le modèle accessible à des utilisateurs non spécialistes en leur évitant d'interagir directement avec le code source.

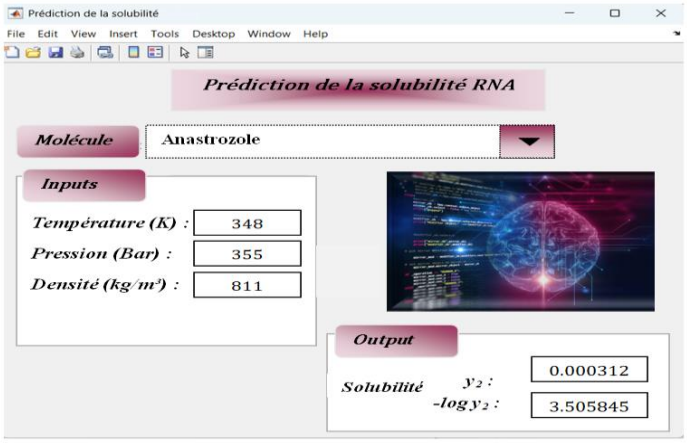


Figure IV.4. *Interface graphique MATLAB pour la prédiction de la solubilité à l'aide d'un réseau de neurones artificiels (RNA).*

b) Les machines à vecteurs de support (SVM)

Le modèle basé sur les machines à vecteurs de support (SVM) a été conçu sous MATLAB à l'aide de la fonction fitrsvm. Les variables d'entrée considérées sont la température (T) en K, la pression (P) en bar et la densité du CO_2 (ρ) en kg/m³, tandis que la variable de sortie est la solubilité expérimentale (y_2) exprimée en fraction molaire. Les étapes de prétraitement des données, incluant la normalisation et la transformation de la solubilité expérimentale en –log (y_2) avant reconversion en valeurs réelles, sont identiques à celles décrites pour le modèle RNA afin d'assurer la cohérence des comparaisons.

L'ensemble des données a été réparti en trois sous-ensembles : 70 % pour l'entraînement, 15 % pour la validation et 15 % pour le test. Cette division, identique à celle appliquée pour le réseau de neurones artificiels, permet de maintenir une cohérence méthodologique et de garantir une comparaison équilibrée des performances entre les différents modèles.

La recherche des hyper-paramètres (C, γ, ε) optimaux a ensuite été réalisée par une exploration systématique (grid search) sur différents intervalles, en testant trois noyaux différents : polynomial, radial basis function (RBF) et linéaire.

L'entraînement a été effectué en utilisant l'algorithme d'optimisation séquentielle minimale (SMO), qui permet de résoudre efficacement les problèmes quadratiques associés aux SVM en réduisant le coût computationnel et en accélérant la convergence.

La figure IV.5 illustre l'architecture du modèle SVM utilisé pour la prédiction de la solubilité.

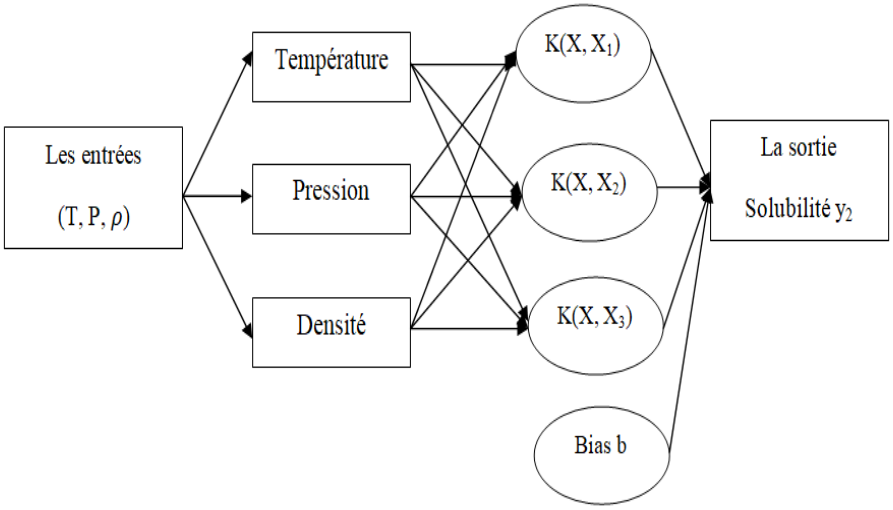


Figure IV.5. *Architecture du modèle SVM adoptée pour la modélisation de la solubilité dans le CO_2 supercritique.*

Le modèle a été optimisé en utilisant l'erreur absolue moyenne relative (ERAM%) comme fonction objectif. Les résultats numériques ont été archivés dans des fichiers Excel et des graphiques de dispersion ont été tracés afin de comparer les valeurs expérimentales et prédites pour les différentes phases.

Le meilleur modèle a ensuite été sauvegardé sous forme d'un fichier MATLAB contenant les hyper-paramètres optimaux permettant sa réutilisation pour des prédictions ultérieures sans nécessiter de réentraînement. Enfin, une interface graphique MATLAB (figure IV.6) a été développée afin de rendre le modèle exploitable par des utilisateurs non spécialistes : elle permet de saisir manuellement les trois variables d'entrée (T, P, ρ) et de fournir instantanément la valeur prédite de la solubilité, rendant ainsi l'utilisation du SVM intuitive et pratique.

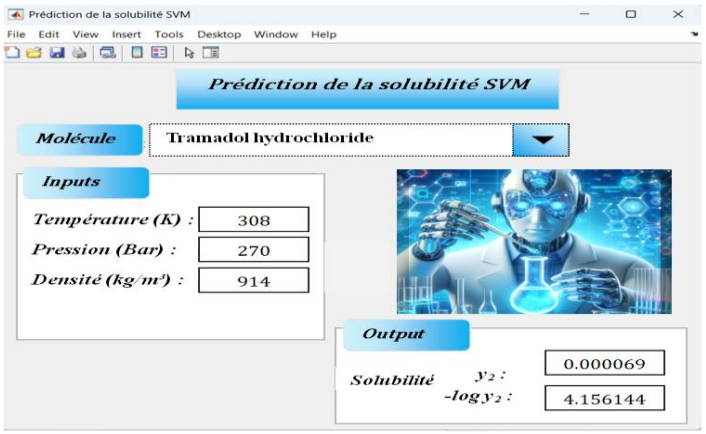


Figure IV.6. *Interface graphique MATLAB pour la prédiction de la solubilité à l'aide d'un modèle SVM.*

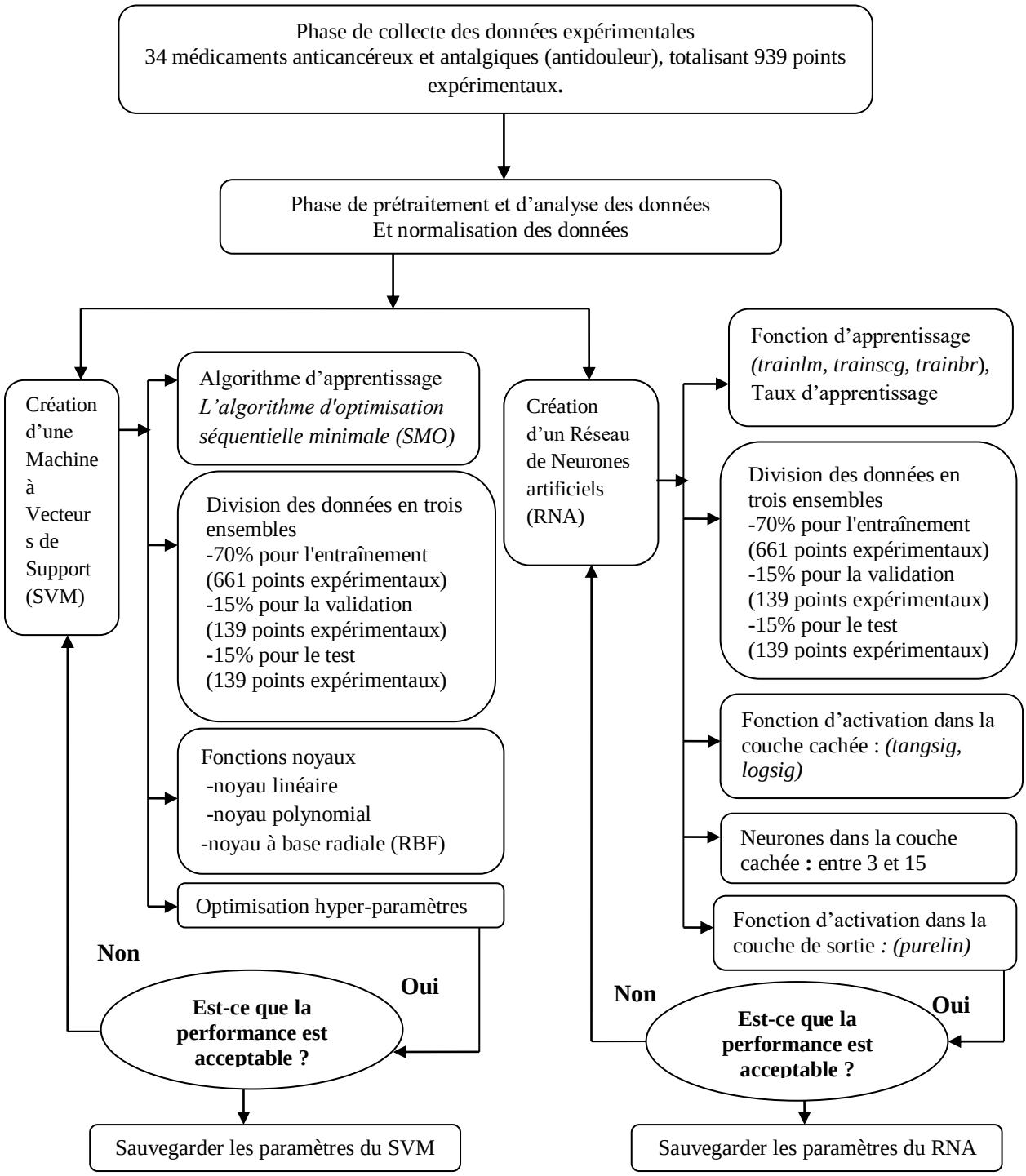


Figure IV.7. *Schéma de processus pour le développement du modèle RNA et SVM.*

La figure IV.7 résume le processus de développement de deux modèles basés sur l'intelligence artificiel la machine à vecteurs de support (SVM) et le réseau de neurones artificiels (RNA) pour la prédiction de la solubilité des médicaments dans le CO_2 supercritique. Chaque méthode suit une démarche spécifique. L'objectif est d'identifier le modèle offrant la meilleure précision et capacité de généralisation pour la prédiction de la solubilité.

IV.2.3. Évaluation et validation des modèles

L'efficacité des modèles développés, à savoir le réseau de neurones artificiels (RNA) et la machine à vecteurs de support (SVM), a été évaluée et validée en les comparants à notre modèle semi-empirique (Eq III.21). Cette comparaison repose sur les critères statistiques mentionnés dans le tableau IV.2 afin de déterminer le modèle le plus adapté pour la prédiction de la solubilité dans le CO_2 supercritique, en tenant compte à la fois de la précision, de la robustesse, et de la complexité de chaque approche.

Tableau IV.2. *Critères d'évaluation statistique des modèles.*

Critères d'évaluation	Formule mathématique	Critères d'acceptabilité
Erreur relative absolue moyenne $(ERAM)$	$ERAM(\%) = \frac{100}{N}\sum_{i=1}^{N}\left\lvert\frac{y_2^{exp}-y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right\rvert$ (IV.2)	Des valeurs plus faibles indiquent une meilleure performance du modèle.
Erreur quadratique moyenne (EQM)	$EQM = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(y_2^{exp}-y_2^{cal}\right)^2$ (IV.3)	Des valeurs plus faibles indiquent une meilleure performance du modèle.
Erreur absolue moyenne (EAM)	$EAM = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left\lvert y_2^{exp}-y_2^{cal}\right\rvert$ (IV.4)	Des valeurs plus faibles indiquent une meilleure performance du modèle.
Racine d'erreur quadratique moyenne (REQM)	$\mathrm{REQM} = \sqrt{\frac{1}{\mathrm{N}}\sum_{\mathrm{i}=1}^{\mathrm{N}}\left(\mathrm{y}_2^{\mathrm{exp}}-\mathrm{y}_2^{\mathrm{cal}}\right)^2}$ (IV.5)	Proche de 0 : bonne performance
Erreur relative absolue (ERA)	$ERA = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left\lvert\frac{y_2^{exp}-y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right\rvert$ (IV.6)	Proche de 0 : modèle fiable
Facteur de précision (A_f)	$A_f = 10^{\left(\frac{\sum_{i=1}^{N}\left\lvert log\frac{y_2^{cal}}{y_2^{exp}}\right\rvert}{N}\right)}$ (IV.7)	Proche de 1
Facteur de biais (B_f)	$B_f = 10^{\left(\frac{\sum_{i=1}^{N} log\frac{y_2^{cal}}{y_2^{exp}}}{N}\right)}$ (IV.8)	Proche de 1
Coefficient de corrélation (R)	$R = r = \frac{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-\overline{y_2^{exp}}).(y_2^{cal}-\overline{y_2^{cal}})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-\overline{y_2^{exp}})^2}.\sqrt{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{cal}-\overline{y_2^{cal}})^2}}$ (IV.9)	Proche de 1
Coefficient de détermination (R^2)	$R^2 = r^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-y_2^{cal})^2}{\sum_{i=1}^{N}(y_2^{exp}-\overline{y_2^{exp}})^2}$ (IV.10)	Proche de 1

Pente (K)	$K = \frac{\sum_{i=1}^{N} y_2^{exp} . y_2^{cal}}{\sum_{i=1}^{N} (y_2^{cal})^2}$	(IV.11)	Proche de 1
Pente alternative (K')	$K' = \frac{\sum_{i=1}^{N} y_2^{exp} . y_2^{cal}}{\sum_{i=1}^{N} (y_2^{exp})^2}$	(IV.12)	Proche de 1
Coefficient de détermination Ajusté (R_0^2)	$R_0^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N} (y_2^{exp} - K y_2^{cal})^2}{\sum_{i=1}^{N} (y_2^{exp} - \overline{y_2^{cal}})^2}$	(IV.13)	Proche de 1
Coefficient de détermination Ajusté avec pente alternative ($R_0'^2$)	$R_0'^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N} (y_2^{exp} - K' y_2^{cal})^2}{\sum_{i=1}^{N} (y_2^{exp} - \overline{y_2^{cal}})^2}$	(IV.14)	Proche de 1
Métrique d'efficacité du modèle (m)	$m = \frac{R^2 - R_0^2}{R^2}$	(IV.15)	<0.1
Métrique d'efficacité du modèle (n)	$n = \frac{R^2 - R_0'^2}{R^2}$	(IV.16)	<0.1
Coefficient de détermination ajusté (R_m^2)	$R_m^2 = R^2 . (1 - \sqrt{\lvert R^2 - R_0^2 \rvert})$	(IV.17)	≥0.5
Coefficient de détermination ajusté avec pente alternative (R'^2_m)	$R'^2_m = R^2 . (1 - \sqrt{\lvert R^2 - R_0'^2 \rvert})$	(IV.18)	≥0.5
Critère d'Information d'Akaike (AIC)	$AIC = N\, ln\left(\frac{SSE}{N}\right) + 2N_P + \frac{2N_p(N_p+1)}{N-(N_p+1)}$	(IV.19)	Des valeurs plus faibles indiquent un meilleur compromis entre l'ajustement et la complexité

Où *N* est le nombre de points de données, y_2^{exp} est la valeur expérimentale de la solubilité du soluté solide, y_2^{cal} est la solubilité prédite (calculée), et $\overline{y_2^{exp}}$, $\overline{y_2^{cal}}$représentent les valeurs moyennes des données de solubilité expérimentales et prédites, respectivement, et sont définies comme suit :

$$\overline{y_2^{exp}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} y_2^{exp} \quad \text{(IV.20)}$$

$$\overline{y_2^{cal}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N} y_2^{cal} \quad \text{(IV.21)}$$

SSE est la somme des carrés des erreurs qui peut être calculée par l'équation suivante

$$SSE = \sum_{i=1}^{N} (y_2^{exp} - y_2^{cal})^2 \quad \text{(IV.22)}$$

IV.3. Résultats et discussions

IV.3.1. Résultats de la modélisation par réseau de neurones artificiels (RNA)

L'architecture optimale identifiée pour la modélisation est celle du réseau de neurones artificiels de type (3-9-1) (figure IV.8), associée à la fonction d'activation logsig (sigmoïde

logarithmique) dans la couche cachée, et à la fonction purelin en sortie. L'algorithme d'apprentissage trainlm (Levenberg–Marquardt) s'est révélé le plus adapté pour l'optimisation des paramètres du modèle. Cette configuration a permis d'obtenir une excellente capacité de prédiction.

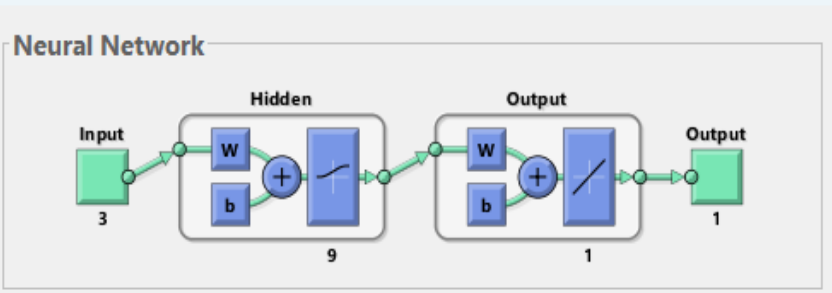


Figure IV.8. *Architecture du réseau de neurones artificiel 3-9-1 développé.*

Le tableau IV.3 présente les performances du modèle RNA sur les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.

Les erreurs relatives moyennes (ERAM) sont très faibles, inférieures à 1 % pour l'entraînement et la validation, et légèrement plus élevées pour le test (1,12 %), ce qui reste parfaitement acceptable pour des données indépendantes. Les valeurs de REQM et d'EQM, respectivement comprises entre 0,0590–0,1587 et 0,0035–0,0252, indiquent une dispersion limitée entre les valeurs expérimentales et calculées, avec une augmentation modérée sur l'ensemble de test, traduisant un comportement attendu lors de la prédiction de données inédites. L'erreur absolue moyenne (EAM) et l'erreur relative absolue (ERA) suivent la même tendance, restant faibles dans toutes les phases, ce qui illustre la stabilité du modèle. Enfin, les coefficients de corrélation ($R > 0,98$) et les coefficients de détermination ($R^2 \geq 0,968$) mettent en évidence une très forte corrélation entre les valeurs observées et prédites, confirmant la précision du modèle et sa capacité à capturer fidèlement les relations sous-jacentes.

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que le modèle RNA reproduit fidèlement les tendances expérimentales et peut être considéré comme robuste et fiable pour la prédiction de la solubilité des composés étudiés.

Tableau IV.3. *Résultats statistiques du modèle RNA pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.*

	Entraînement	**Validation**	**Test**	**Global**
ERAM (%)	0,8115	0,9141	1,1247	0,9689
REQM	0,0590	0,0652	0,1587	0,0816
EQM	0,0035	0,0043	0,0252	0,0067
EAM	0,0350	0,0401	0,0795	0,0420
ERA	0,0081	0,0091	0,0112	0,0097
R	0,9981	0,9973	0,9842	0,9962

R^2	0,9962	0,9949	0,9679	0,9923

Ces résultats ont montré aussi que le RNA n'a pas seulement donné de bonnes performances lors du développement du modèle, mais a également présenté une excellente capacité de prédiction, suggérant l'existence d'une corrélation intrinsèquement non linéaire entre la fraction molaire de solubilité et les paramètres thermodynamiques considérés (température, pression et densité du CO_2).

La relation obtenue peut être représentée par l'équation (IV.23) :

$$-ln(y_2) = \sum_{j=1}^{10} w_{1j}^{H} \left(\frac{1}{1+e^{-\left(\sum_{i=1}^{3} w_{ji}^{I} X_i + b_j^{H}\right)}} \right) + b_1^{o} \qquad \text{(IV.23)}$$

X_i= les entrées (X_1=T (température), X_2=P (pression), X_3=ρ (densité du CO_2))

w_{ji}^{I} : Poids entre l'entrée i et le neurone caché j

b_j^{H} : Biais du neurone caché j

w_{1j}^{H} : Poids entre le neurone caché j et la sortie

b_1^{o}: Biais de sortie

La figure IV.9 met en évidence la qualité des prédictions fournies par le modèle RNA sur les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.

Dans l'ensemble d'entraînement, la droite de régression présente une pente de 0,9960 et une ordonnée à l'origine quasi nulle (0,0180), avec un coefficient de corrélation très élevé (R = 0,9981). Les points expérimentaux et calculés se superposent presque parfaitement le long de la diagonale idéale, ce qui confirme l'excellente capacité du modèle à capturer la relation sous-jacente.

Pour l'ensemble de validation, les performances se maintiennent avec une pente proche de l'unité (1,0037) et un R de 0,9973. La distribution des points reste concentrée autour de la droite théorique, malgré quelques légères dispersions, signe d'une bonne robustesse.

Pour l'ensemble de test, constitué de données indépendantes, la pente (0,9846) et le coefficient de corrélation (R = 0,9842) confirment la pertinence du modèle ; quelques points s'écartent davantage de la diagonale, traduisant une variabilité inhérente aux données expérimentales, mais la tendance générale reste bien préservée.

Enfin, l'analyse globale (pente = 0,9957, R = 0,9962) démontre la stabilité et la fiabilité du RNA, avec une répartition homogène des points autour de la droite idéale, attestant d'une excellente concordance entre les valeurs expérimentales et calculées.

Ces résultats démontrent que le RNA développé constitue un outil robuste et fiable pour la prédiction de la propriété étudiée.

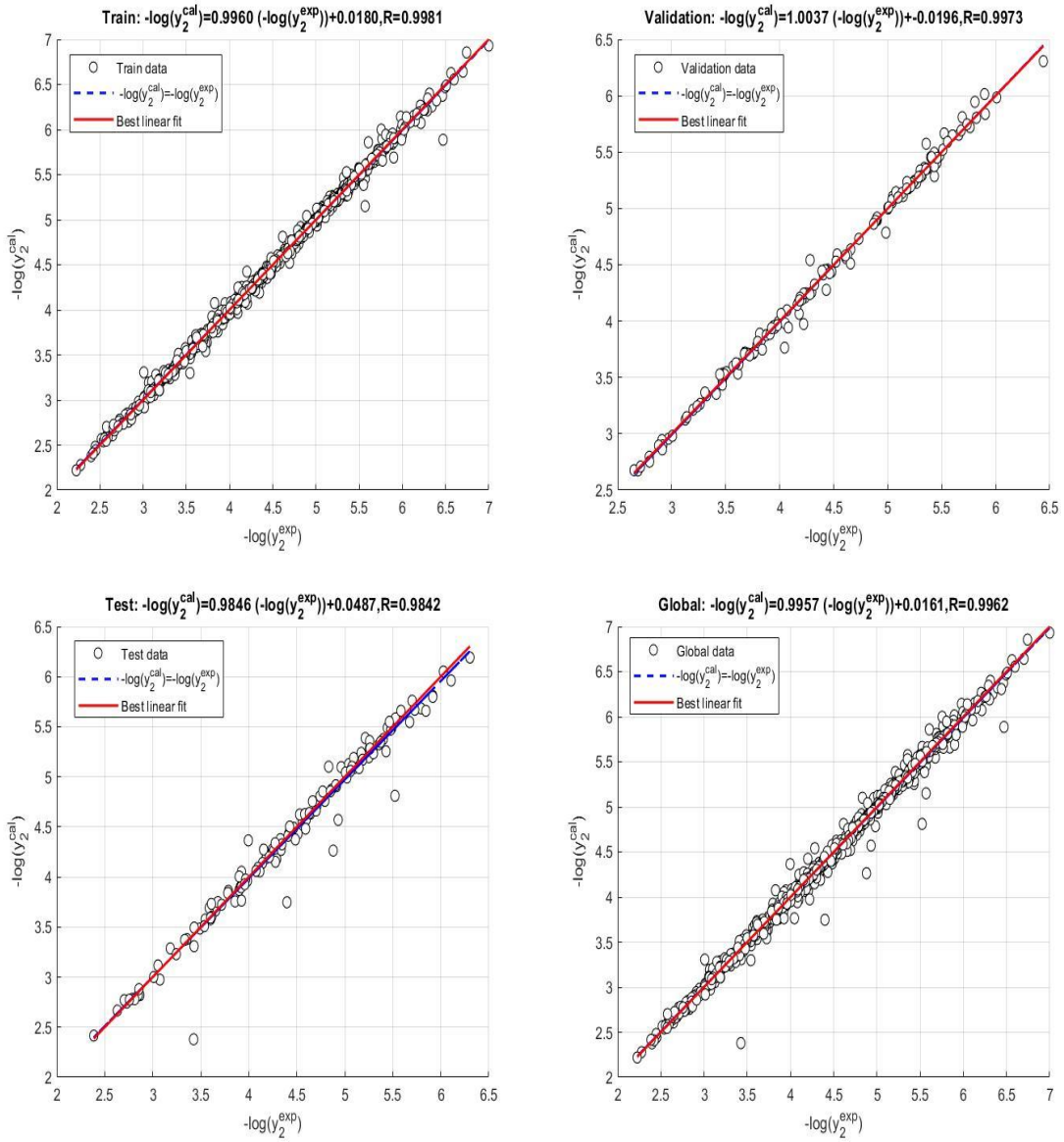


Figure IV.9. *Régression linéaire entre les valeurs expérimentales et prédites de la solubilité dans CO_2-SC en utilisant le modèle RNA : entraînement, validation, test et global.*

L'évaluation statistique du modèle RNA montre des performances remarquables sur les ensembles d'entraînement, de validation et de test (tableau IV.4).

La pente des droites de régression (a) est très proche de l'unité (0,9846–1,0037), et l'ordonnée à l'origine (b) reste très faible (−0,0196 à 0,0487), indiquant que le modèle reproduit fidèlement la tendance des données expérimentales sans biais significatif. Les coefficients de concordance K et K' sont également proches de 1 pour tous les ensembles, confirmant l'absence de sous- ou surestimation systématique. Les coefficients de corrélation linéaire R, R^2, R_0^2 et $R_0'^2$, tous supérieurs à 0,97, témoignent d'une forte corrélation entre les

valeurs calculées par le RNA et les valeurs expérimentales, ainsi que de la robustesse de l'ajustement à travers l'origine. Les paramètres m et n, très proches de zéro, renforcent la précision globale du modèle, tandis que les indicateurs d'efficacité R_m^2et R'^2_m montrent une performance légèrement moindre sur les données de test (≈0,796), ce qui est attendu pour des données indépendantes et confirme néanmoins une bonne capacité de généralisation. Enfin, les facteurs d'ajustement A_f et B_f, proches de l'unité, indiquent que les prédictions peuvent être légèrement calibrées pour une correspondance optimale avec les mesures expérimentales.

Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que le modèle RNA développé est robuste, précis et capable de reproduire de manière fiable la solubilité des composés étudiés dans les différents ensembles de données

Tableau IV.4. *Résultats de régression et indicateurs de performance du modèle RNA pour les ensembles d'entraînement, de validation et de test et global.*

	Entraînement	**Validation**	**Test**	**Global**
A	0,9960	1,0037	0,9846	0,9957
B	0,0180	-0,0196	0,0487	0,0161
K	1	0,9995	1,0036	1,0005
K'	0,9998	1,0003	0,9952	0,9991
R	0,9981	0,9973	0,9842	0,9962
$\mathbf{R^2}$	0,9962	0,9949	0,9679	0,9923
$\mathbf{R_0^2}$	1	0,9999	0,9997	0,9999
$\mathbf{R_0'^2}$	0,9999	0,9999	0,9994	0,9999
M	-0,0038	-0,0055	-0,0328	-0,0077
N	-0,0038	-0,0055	-0,0325	-0,0077
$\mathbf{R_m^2}$	0,9346	0,9207	0,7954	0,9056
$\mathbf{R'^2_m}$	0,9346	0,9346	0,7961	0,9056
$\mathbf{A_f}$	1,0081	1,0092	1,0191	1,0098
$\mathbf{B_f}$	1,0001	1,0009	0,9952	0,9993

IV.3.2. Résultats de la modélisation par le modèle SVM

Comme indiqué précédemment dans ce travail, le choix de la fonction noyau est un élément déterminant pour la performance du modèle, À cette fin, nous avons testé plusieurs fonctions noyaux, notamment linéaire, polynomiale et à base de fonctions radiales (RBF), parmi celles-ci, la fonction ayant fourni les meilleurs résultats en termes d'erreur relative absolue moyenne (ERAM %) et de coefficient de corrélation (R) est celle retenue pour notre modélisation SVM. L'analyse comparative des performances (tableau IV.5) met en évidence l'influence du choix du noyau sur la qualité des prédictions fournies par le modèle SVM.

Noyau linéaire : il fournit une précision correcte, avec un ERAM global de 1,73 % et un coefficient de corrélation R = 0,9927. Bien que la phase de test affiche une légère

dégradation des performances **(**ERAM = 2,34 % ; R = 0,9793), le modèle reste fiable. Toutefois, la tendance montre une certaine sensibilité aux données non vues, ce qui peut limiter sa capacité de généralisation.

Noyau RBF : il apparaît comme le plus performant, avec l'ERAM global le plus faible (1,50 %) et un coefficient de corrélation global élevé (R = 0,9952). Les trois phases (entraînement, validation et test) présentent une cohérence remarquable (ERAM ≈ 1,3–1,9 %, R > 0,99), traduisant une excellente stabilité du modèle et l'absence de sur-apprentissage. Le paramètre γ choisi permet un compromis optimal entre biais et variance, renforçant la capacité de généralisation.

Noyau polynomial (d=3) : il montre également une performance satisfaisante (ERAM global = 1,66 % ; R = 0,9950). Légèrement moins précis que le RBF, il conserve néanmoins une bonne robustesse avec des coefficients de corrélation supérieurs à 0,98 dans toutes les phases. Toutefois, la légère augmentation de l'erreur en test (ERAM = 2,08 %) suggère une sensibilité plus marquée à la complexité des données par rapport au noyau RBF.

Dans l'ensemble, les trois noyaux offrent des performances élevées, mais le noyau RBF se démarque par sa capacité à concilier précision et robustesse, ce qui en fait le choix le plus adapté pour ce problème de prédiction.

Tableau IV.5. *Évaluation des modèles SVM en fonction des noyaux et des hyper-paramètres optimaux.*

Fonction noyau	**Hyper-paramètres**	**Phase**	**ERAM (%)**	**R**
Linéaire	C=35,888	**Entraînement**	1,5886	0,9950
	ε = 0,002	**Validation**	1,8273	0,9936
	N° SV = 644	**Test**	2,3385	0,9793
		Global	1,7326	0,9927
RBF	C=54,735	**Entraînement**	1,3213	0,9972
	γ =0,1818	**Validation**	1,7442	0,9943
	ε = 0,0013	**Test**	1,8713	0,9930
	N° SV = 648	**Global**	1,5017	0,9952
Polynomial	C = 28,794	**Entraînement**	1,5956	0,9959
	ε = 0,0015	**Validation**	1,7464	0,9922
	N° SV = 638	**Test**	2,0825	0,9877
	d = 3	**Global**	1,6606	0,9950

Les résultats présentés dans le tableau IV.6 mettent en évidence la performance du modèle SVM utilisant un noyau RBF. Tout d'abord, les erreurs globales restent remarquablement faibles. L'ERAM global de 1,50 % traduit une excellente précision prédictive. Les valeurs légèrement plus élevées en validation (1,74 %) et en test (1,87 %) par rapport à l'entraînement (1,32 %) reflètent une situation normale et saine : le modèle ne s'est

pas limité à mémoriser les données d'apprentissage, mais il conserve une capacité de généralisation satisfaisante sur de nouvelles données.

Les autres métriques confirment cette tendance. L'EQM global de 0,0083 et le REQM de 0,0912 soulignent que les écarts quadratiques moyens entre valeurs prédites et observées sont extrêmement réduits, ce qui démontre la robustesse du modèle. De même, les erreurs absolues moyennes (EAM = 0,0710) et relatives absolues (ERA = 0,0150) sont très faibles, confirmant que les différences ponctuelles entre prédictions et observations sont négligeables. En parallèle, les coefficients de corrélation sont très élevés, avec un R global de 0,9952 et un R^2 de 0,9904. Ces valeurs témoignent d'une forte linéarité entre les données expérimentales et celles prédites par le modèle, confirmant une fidélité quasi parfaite de la reproduction numérique.

La cohérence observée entre les différentes phases suggère l'absence de sur-apprentissage. En effet, l'écart entre les performances d'entraînement et celles de validation/test reste limité. Cela montre que le modèle reste précis non seulement sur les données d'apprentissage, mais aussi sur les données de validation et de test.

En conclusion, l'utilisation du noyau RBF dans la modélisation s'avère particulièrement pertinente. Grâce à sa capacité à représenter des relations non linéaires complexes, il permet d'obtenir un modèle à la fois robuste, précis et généralisable.

Tableau IV.6. *Résultats statistiques du modèle SVM-RBF pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.*

	Entraînement	**Validation**	**Test**	**Global**
ERAM (%)	1,3213	1,7442	1,8713	1,5017
REQM	0,0696	0,1000	0,1116	0,0912
EQM	0,0048	0,01001	0,0124	0,0083
EAM	0,0569	0,0752	0,0792	0,0710
ERA	0,0132	0,0174	0,0189	0,0150
R	0,9972	0,9943	0,9930	0,9952
R^2	0,9944	0,9881	0,9855	0,9904

La figure IV.10 illustrent la corrélation entre les valeurs expérimentales et celles prédites par le modèle SVM-RBF pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test ainsi que pour l'ensemble global. Dans l'ensemble d'entraînement, la régression linéaire présente une pente proche de l'unité (0,9891) et une ordonnée à l'origine quasi nulle (0,0492), avec un coefficient de corrélation très élevé (R = 0,9972). Les points sont étroitement regroupés autour de la diagonale idéale (y = x), ce qui confirme la capacité du modèle à reproduire fidèlement les données sans sur-apprentissage marqué.

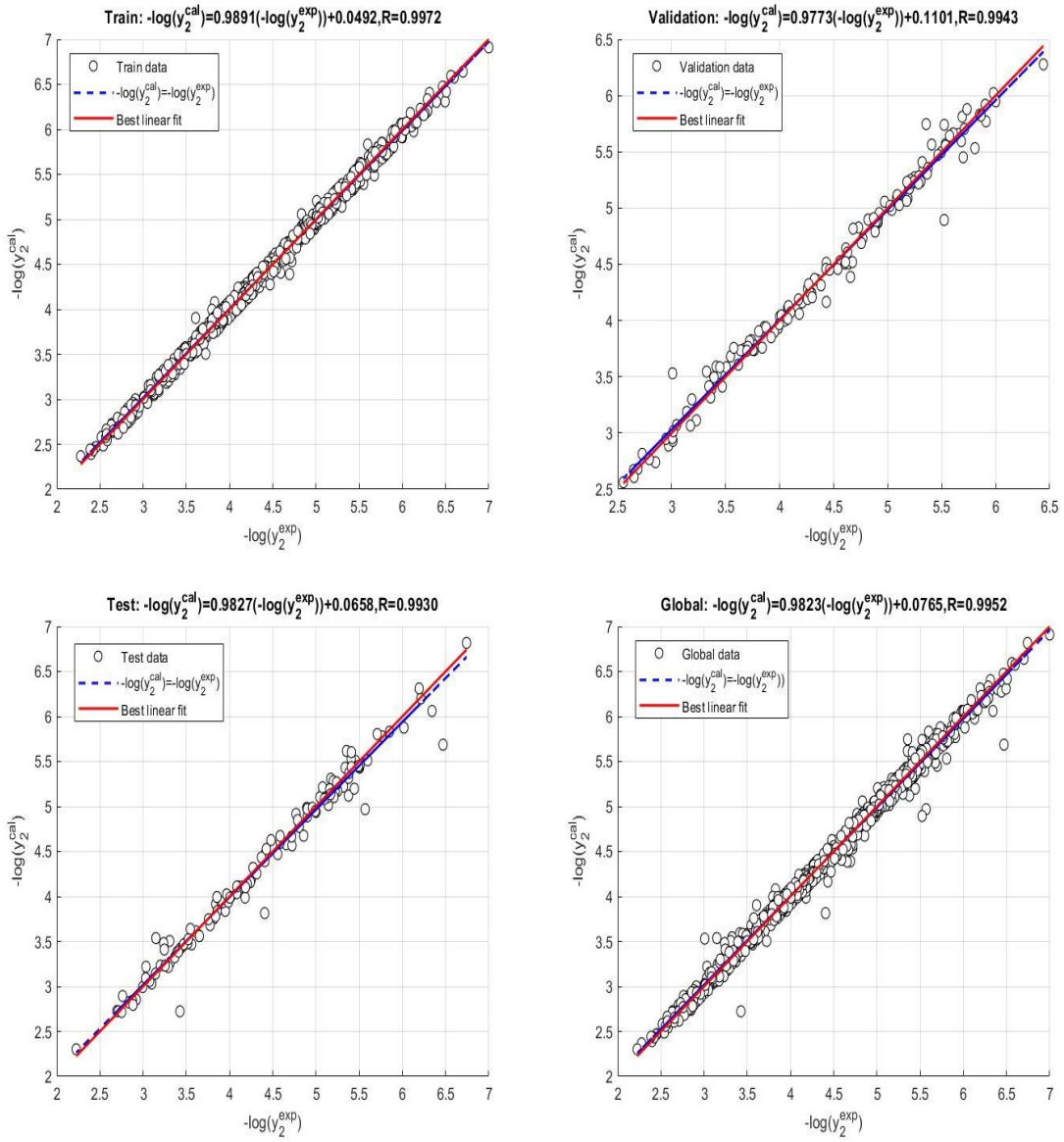


Figure IV.10. *Régression linéaire entre les valeurs expérimentales et prédites de la solubilité dans CO_2-SC en utilisant le modèle SVM-RBF : entraînement, validation, test et global.*

Pour l'ensemble de validation, les performances demeurent excellentes avec une pente de 0,9773 et R = 0,9943, illustrant une bonne stabilité du modèle sur des données non utilisées lors de l'apprentissage. Les points restent bien alignés sur la droite de référence, avec seulement quelques légères dispersions qui reflètent un comportement réaliste de généralisation.

Concernant l'ensemble de test, constitué de données totalement indépendantes, le modèle conserve une précision remarquable avec une pente de 0,9827 et un coefficient de corrélation R = 0,9930. Bien que certains points s'éloignent légèrement de la diagonale, les écarts demeurent limités et témoignent d'une bonne capacité prédictive.

Enfin, à l'échelle globale, la pente de 0,9823 et le coefficient R = 0,9952 traduisent une fiabilité élevée du modèle. La forte proximité des points avec la droite idéale confirme que le SVM-RBF assure une correspondance quasi parfaite entre valeurs calculées et expérimentales, validant ainsi sa robustesse et son efficacité pour la prédiction de la propriété étudiée.

Le tableau IV.7 présente les paramètres statistiques obtenus pour le modèle SVM-RBF appliqué aux ensembles d'entraînement, de validation, de test et à l'ensemble global.

Les valeurs des pentes (a), comprises entre 0,9773 et 0,9891, très proches de l'unité, et les faibles ordonnées à l'origine ($b < 0,12$), traduisent une excellente concordance entre les valeurs expérimentales et prédites. Les coefficients de corrélation (R) élevés ($\geq 0,993$) et les coefficients de détermination ($R^2 > 0,98$) confirment la qualité d'ajustement et la puissance prédictive du modèle. Les paramètres K et K' proches de 1 indiquent l'absence de biais systématique, tandis que les faibles valeurs de m et n témoignent d'une stabilité satisfaisante. Les coefficients R_0^2 et $R_0'^2$, proches de 1 ($\approx 0,9999$), mettent en évidence la justesse du modèle même dans une régression contrainte. Bien que les coefficients Rm^2 et Rm'^2 (0,867–0,919) révèlent une dispersion légèrement plus marquée dans certaines conditions, les facteurs d'approximation A_f et B_f, très proches de l'unité, confirment la fiabilité globale du modèle.

Ainsi, l'ensemble des résultats démontre que le SVM-RBF présente des performances remarquables, combinant précision, robustesse et bonne capacité de généralisation sur des données indépendantes.

Tableau IV.7. *Résultats de régression et indicateurs de performance du modèle SVM-RBF pour les ensembles d'entraînement, de validation, de test et global.*

	Entraînement	**Validation**	**Test**	**Global**
a	0,9891	0,9773	0,9827	0,9823
b	0,0492	0,1101	0,0658	0,0765
K	1,0001	1,0010	0,9967	1,0008
K'	0,9997	0,9985	1,0025	0,9988
R	0,9972	0,9943	0,9930	0,9952
$\mathbf{R^2}$	0,9944	0,9881	0,9855	0,9904
$\mathbf{R_0^2}$	0,9999	0,9998	0,9998	0,9999
$\mathbf{R_0'^2}$	0,9999	0,9999	0,9999	0,9999
m	-0,0056	-0,0120	-0,0145	-0,0096
n	-0,0056	-0,0120	-0,0145	-0,0096
$\mathbf{R_m^2}$	0,9199	0,8827	0,8678	0,8937
$\mathbf{R_m'^2}$	0,9199	0,8825	0,8675	0,8937
$\mathbf{A_f}$	1,0133	1,0177	1,0189	1,0167
$\mathbf{B_f}$	1,0005	0,9970	1,0019	1,0002

IV.3.3. Résultats de la modélisation par le modèle proposé

Après l'évaluation des modèles basés sur l'intelligence artificielle, à savoir le réseau de neurones artificiel (RNA) et la machine à vecteurs de support avec noyau RBF (SVM-RBF), il est apparu pertinent d'examiner les performances de notre modèle proposé (Eq. III.21). Celui-ci a été appliqué à la même base de données expérimentales utilisée pour les deux méthodes précédentes, soit un ensemble constitué de 34 solutés solides et de 939 points expérimentaux. L'objectif est d'évaluer, dans des conditions équivalentes, la capacité de ce modèle à prédire la fraction molaire de solubilité et de confronter ses performances à celles obtenues avec le RNA et le SVM-RBF. Cette comparaison permettra non seulement de valider la pertinence du modèle proposé, mais également de mettre en évidence ses atouts et limites par rapport aux méthodes de référence.

Le tableau des indicateurs statistiques (tableau IV.8) relatifs au modèle proposé met en évidence une précision remarquable dans la prédiction de la solubilité. Les résultats globaux du modèle proposé confirment sa supériorité par rapport aux autres modèles testés.

L'erreur relative absolue moyenne (ERAM) est extrêmement faible (0,75 %), ce qui traduit un excellent accord global entre les valeurs expérimentales et les valeurs calculées. De même, les différentes métriques d'erreur à savoir le REQM = 0,0586, l'EQM = 0,0034**,** l'EAM = 0,0326 et l'ERA = 0,0075 confirment que les écarts entre les valeurs mesurées et prédites restent négligeables et homogènes sur l'ensemble du domaine étudié. Le modèle atteint un coefficient de corrélation exceptionnel (R = 0,9980) et un coefficient de détermination très élevé (R^2 = 0,9960). Ces valeurs, proches de l'unité, témoignent non seulement d'un ajustement quasi parfait mais aussi d'une forte capacité généralisante.

Ces résultats démontrent la robustesse et la pertinence du modèle proposé pour la description de la solubilité. La combinaison d'erreurs extrêmement faibles et d'un coefficient de détermination proche de 1 constitue un argument solide pour affirmer que le modèle peut être considéré comme un outil fiable et prédictif, capable de rivaliser, voire de surpasser, les approches conventionnelles de corrélation.

Tableau IV.8. *Résultats statistiques globaux du modèle proposé (Eq III.21).*

	Global
ERAM (%)	0,7505
REQM	0,0586
EQM	0,0034
EAM	0,0326
ERA	0,0075
R	0,9980
R^2	0,9960

La figure IV.11 présente la corrélation entre les valeurs expérimentales et celles prédites par le modèle proposé. On observe une concordance remarquable entre les deux ensembles de données, confirmée par un coefficient de corrélation très élevé (R = 0,9980). La pente de la droite de régression (a = 0,9960), pratiquement égale à l'unité, indique que le modèle parvient à reproduire fidèlement la tendance expérimentale. Par ailleurs, l'ordonnée à l'origine (b = 0,0179), de faible valeur, suggère l'absence de biais systématique notable dans les prédictions. La répartition quasi linéaire et régulière des points autour de la droite d'ajustement souligne la robustesse du modèle, tandis que les quelques écarts observés demeurent marginaux et n'affectent pas la validité globale des résultats.

En conclusion, ces résultats démontrent que le modèle proposé possède une capacité prédictive élevée et une fiabilité suffisante pour être utilisé comme outil pertinent dans l'estimation de la solubilité molaire des composés étudiés.

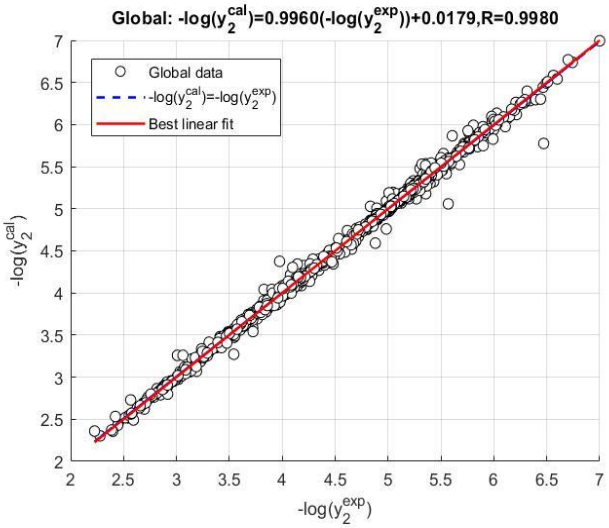


Figure IV.11. *Régression linéaire entre les valeurs expérimentales et prédites de la solubilité dans CO_2-SC en utilisant modèle proposé (Eq III.21).*

Les résultats de régression globale du modèle proposé (tableau IV.9) mettent en évidence un ajustement quasi parfait entre les valeurs expérimentales et prédites. La pente de la droite de corrélation (a = 0,9960) est très proche de l'unité et l'ordonnée à l'origine (b = 0,0179) reste négligeable, confirmant l'absence de biais systématique significatif. Les coefficients de régression K et K' (0,9998) traduisent une symétrie quasi idéale entre les valeurs expérimentales et calculées, attestant la stabilité du modèle. Le coefficient de corrélation élevé (R = 0,9980) et le coefficient de détermination (R^2 = 0,9960) soulignent la fiabilité prédictive et l'excellente qualité d'ajustement. Par ailleurs, les indices R_0^2 et $R_0'^2$, égaux à 1, confirment la robustesse et l'absence de sur-ajustement. Les faibles valeurs de m et n traduisent une déviation quasi nulle, ce qui renforce la cohérence du modèle. De plus,

l'indice de robustesse Rm^2 et sa variante $R'_m{}^2$ restent élevés, indiquant une capacité de généralisation solide. Enfin, les facteurs d'amplification A_f et de biais B_f se situent très proches de l'idéal, confirmant que le modèle proposé présente un compromis optimal entre précision, stabilité et robustesse.

Tableau IV.9. *Résultats de régression et indicateurs de performance du modèle proposé (Eq III.21).*

	Global
A	0,9960
b	0,0179
K	1
K'	0,9998
R	0,9980
$\mathbf{R^2}$	0,9960
$\mathbf{R_0^2}$	1
$\mathbf{R_0'^2}$	1
m	-0,0039
n	-0,0039
$\mathbf{R_m^2}$	0,9334
$\mathbf{R'^2_m}$	0,9334
$\mathbf{A_f}$	1,0075
$\mathbf{B_f}$	1

IV.3.4. Analyse comparative des performances des différents modèles

Le tableau IV.10 présente une comparaison détaillée des performances globales des trois modèles développés : RNA, SVM-RBF et le modèle proposé. Les résultats mettent clairement en évidence la supériorité du modèle proposé sur l'ensemble des critères statistiques et prédictifs.

En effet, il affiche la plus faible erreur relative moyenne (ERAM = 0,7505 %), confirmant une précision nettement meilleure que celle du RNA (0,9689 %) et du SVM-RBF (1,5017 %). Les indices d'erreur quadratique (EQM = 0,0034) et d'erreur absolue moyenne (EAM = 0,0326) confirment cette tendance, traduisant une dispersion et une déviation minimales par rapport aux données expérimentales. Par ailleurs, les facteurs d'amplification (A_f = 1,0075) et de biais (B_f = 1) se rapprochent davantage de l'idéal que ceux obtenus avec les autres modèles, attestant de la stabilité et de l'absence de biais systématique. Les coefficients de corrélation (R = 0,9980) et de détermination (R^2 = 0,9960) révèlent une correspondance quasi parfaite entre les valeurs expérimentales et prédites, supérieures à celles obtenues avec le RNA et le SVM-RBF. En outre, le critère d'information d'Akaike (AIC = −5306,83), nettement inférieur à celui des deux autres modèles (RNA : −4700,82 ; SVM-RBF : −4491,64), confirme que le modèle proposé présente non seulement une meilleure précision

mais également une complexité optimisée, garantissant un compromis optimal entre ajustement et parcimonie. Cette performance accrue est attribuable au caractère semi-empirique du modèle proposé, qui combine rigueur théorique et ajustement aux données expérimentales, permettant à la fois une meilleure interprétation scientifique et une grande capacité de généralisation.

L'ensemble de ces résultats démontre que le modèle proposé constitue l'approche la plus robuste, fiable et performante pour la prédiction de la propriété étudiée, tout en offrant un avantage supplémentaire en termes de transparence et d'applicabilité par rapport aux modèles purement numériques de type « boîte noire » comme le RNA et le SVM-RBF.

Tableau IV.10. *Analyse comparative des performances du RNA, du SVM-RBF et du modèle proposé.*

Les critères	**RNA**	**SVM-RBF**	**Modèle proposé**
ERAM (%)	0,9689	1,5017	0,7505
EQM	0,0067	0,0083	0,0034
EAM	0,0420	0,0710	0,0326
REQM	0,0816	0,0912	0,0586
ERA	0,0097	0,0150	0,0075
A_F	1,009	1,0168	1,0075
B_F	0,9993	1,0002	1
R	0,9962	0,9952	0,9980
R^2	0,9923	0,9904	0,9960
AIC	-4700,8249	-4491,6488	-5306,8301

IV.3.5. Analyse comparative des modèles pour l'estimation de la solubilité (interpolation et extrapolation)

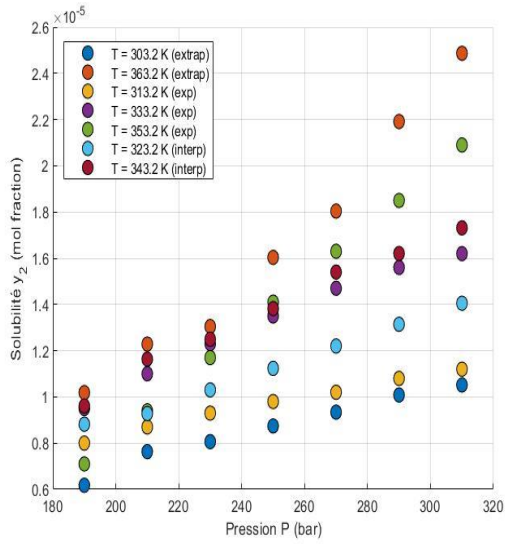
L'analyse comparative des résultats d'interpolation et d'extrapolation de la solubilité du l'acide niflumique dans le CO_2 supercritique met en évidence des différences notables entre les trois approches testées (figure IV.12).

- RNA (a) : les prédictions coïncidentes correctement avec les données aux températures expérimentales, mais lors de l'interpolation (323,2 K et 343,2 K), des écarts apparaissent surtout à haute pression. En extrapolation (303,2 K et 363,2 K), le modèle perd en régularité et tend à surestimer ou sous-estimer la solubilité selon les pressions, ce qui révèle une stabilité limitée hors du domaine expérimental.
- SVM-RBF (b) : les résultats restent satisfaisants pour les températures de référence, avec une interpolation assez cohérente. Cependant, les extrapolations (303,2 K et 363,2 K) montrent un décalage notable : à basse pression la solubilité est généralement sous-estimée, tandis qu'à haute pression certaines valeurs s'écartent de la tendance attendue. Cela traduit une difficulté à reproduire fidèlement le comportement physique

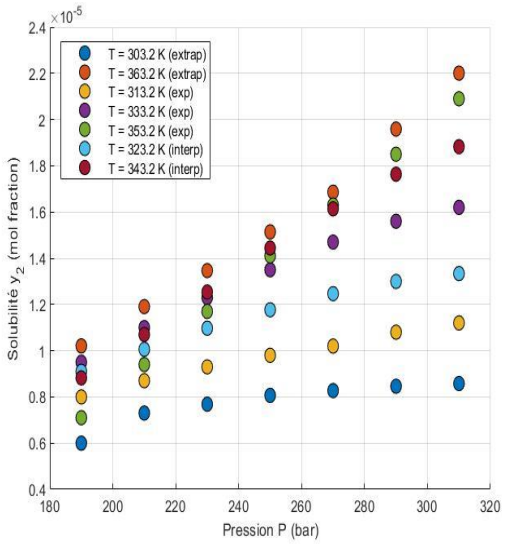
en dehors de la plage expérimentale.

- Modèle proposé (c) : il conserve une excellente concordance avec les données de référence et se distingue par sa robustesse en interpolation et en extrapolation. Les prédictions à 323,2 K et 343,2 K suivent de près les courbes expérimentales voisines, tandis que les extrapolations (303,2 K et 363,2 K) restent physiquement cohérentes et décrivent une augmentation régulière de la solubilité avec la pression.

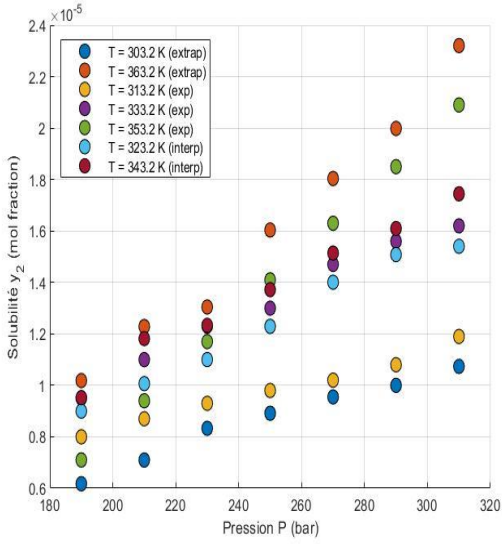
Ces résultats mettent en évidence que seul le modèle proposé assure une prédiction fiable aussi bien dans les domaines interpolés que extrapolés, tout en respectant la tendance physique de la solubilité. Cela confirme sa capacité de généralisation et sa supériorité par rapport aux modèles RNA et SVM-RBF, qui montrent des limites notables en dehors des conditions expérimentales.



(a)



(b)



(c)

Figure IV.12. *Analyse comparative des prédictions de la solubilité de l'acide niflumique par interpolation et extrapolation : (a) RNA, (b) SVM-RBF et (c) modèle semi-empirique proposé*

IV.4. Conclusion

L'ensemble des analyses menées dans ce chapitre a permis d'évaluer et de comparer trois approches de modélisation, à savoir les réseaux de neurones artificiels (RNA), le modèle à machines à vecteurs de support avec noyau RBF (SVM-RBF) et le modèle semi-empirique proposé (Eq III.21), appliqués à la prédiction de la solubilité.

L'étude statistique détaillée, à travers différents indicateurs de performance (ERAM, EQM, EAM, REQM, ERA, R et R^2), a confirmé la capacité globale des trois modèles à reproduire fidèlement les données expérimentales, avec des erreurs relativement faibles et des coefficients de corrélation élevés.

L'analyse comparative a montré que le modèle proposé se distingue par la meilleure précision globale, traduite par les plus faibles erreurs et des coefficients de détermination quasi parfaits, tout en conservant une simplicité et une interprétabilité remarquables. Le RNA a également confirmé sa robustesse et son aptitude à capturer la non-linéarité des relations étudiées, en particulier dans les plages interpolées. Le SVM-RBF, bien qu'efficace, a présenté des performances légèrement inférieures, notamment en extrapolation, ce qui traduit une certaine sensibilité aux conditions hors domaine d'apprentissage.

L'étude d'interpolation et d'extrapolation a par ailleurs permis de mettre en évidence la cohérence des modèles vis-à-vis des données de référence issues de la littérature, confirmant leur capacité prédictive au-delà des conditions strictement expérimentales. Ces résultats soulignent la fiabilité des modèles, tout en révélant une supériorité du modèle proposé et du RNA par rapport au SVM-RBF dans ce type d'analyse.

En conclusion, ce chapitre démontre que, si toutes les approches étudiées sont pertinentes pour la modélisation de la solubilité, le modèle semi-empirique proposé constitue la solution la plus équilibrée en termes de précision, robustesse et simplicité d'utilisation, tandis que le RNA s'impose comme une référence en matière de modélisation complexe. Le SVM-RBF, pour sa part, requiert une optimisation supplémentaire afin de renforcer sa capacité de généralisation.

[1] B. Mehdizadeh, K. Movagharnejad, A comparative study between LS-SVM method and semi empirical equations for modeling the solubility of different solutes in supercritical carbon dioxide, Chem. Eng. Res. Des. 89 (2011) 2420–2427. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2011.03.017.

[2] A. Baghban, A. Jalali, A.H. Mohammadi, S. Habibzadeh, Efficient modeling of drug solubility in supercritical carbon dioxide, J. Supercrit. Fluids 133 (2018) 466–478. https://doi.org/10.1016/j.supflu.2017.10.032.

[3] M. Li, W. Jiang, S. Zhao, K. Huang, D. Liu, Employment of artificial intelligence approach for optimizing the solubility of drug in the supercritical CO2 system, Case Stud. Therm. Eng. 57 (2024) 104326. https://doi.org/10.1016/j.csite.2024.104326.

[4] F. An, B.T. Sayed, R.M.R. Parra, M.H. Hamad, R. Sivaraman, Z. Zanjani Foumani, A.A. Rushchitc, E. El-Maghawry, R.M. Alzhrani, S. Alshehri, K. M. AboRas, Machine learning model for prediction of drug solubility in supercritical solvent: Modeling and experimental validation, J. Mol. Liq. 363 (2022) 119901. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119901.

[5] H. Chinh Nguyen, F. Alamray, M. Kamal, T. Diana, A. Mohamed, M. Algarni, C.H. Su, Computational prediction of drug solubility in supercritical carbon dioxide: Thermodynamic and artificial intelligence modeling, J. Mol. Liq. 354 (2022) 118888. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.118888.

[6] A. Roosta, F. Esmaeilzadeh, R. Haghbakhsh, Predicting the solubility of drugs in supercritical carbon dioxide using machine learning and atomic contribution, Eur. J. Pharm. Biopharm. 211 (2025) 114720.

[7] X.-Q. Bian, Q. Zhang, L. Zhang, J. Chen, A grey wolf optimizer-based support vector machine for the solubility of aromatic compounds in supercritical carbon dioxide, Chem. Eng. Res. Des. 123 (2017) 284–294.

[8] N.S. Chok, Pearson's versus Spearman's and Kendall's correlation coefficients for continuous data, (2010).

[9] M.G. Kendall, Rank Correlation Methods, 3rd, Ed. New York Hafner (1962) 144–161.

[10] M. Karimi, B. Vaferi, S.H. Hosseini, M. Olazar, S. Rashidi, Smart computing approach for design and scale-up of conical spouted beds with open-sided draft tubes, Particuology 55 (2021) 179–190.

[11] M. Hosseinzadeh, A. Hemmati-Sarapardeh, Toward a predictive model for estimating viscosity of ternary mixtures containing ionic liquids, J. Mol. Liq. 200 (2014) 340–348.

Conclusion générale et des perspectives

Dans cette thèse, nous avons mis en évidence l'importance des fluides supercritiques, et en particulier du dioxyde de carbone supercritique, dans l'industrie pharmaceutique pour des applications variées telles que l'extraction, la production de nanoparticules, et l'imprégnation. La compréhension et la maîtrise des procédés exploitant cette technologie reposent sur une connaissance approfondie de la solubilité des composés pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique. Cependant, la détermination expérimentale de ce paramètre sur une large plage de conditions opératoires demeure un défi en raison des contraintes temporelles, économiques et techniques associées aux mesures expérimentales. Face à ces limitations, nous avons apporté deux contributions distinctes dans ce travail pour la prédiction de la solubilité des composés pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique.

La première repose sur une approche semi-empirique fondée sur des corrélations densité-dépendantes, permettant d'établir des relations mathématiques entre la solubilité et les propriétés du fluide. La seconde contribution s'appuie sur l'intelligence artificielle, exploitant des techniques avancées d'apprentissage automatique permet de capturer des relations complexes entre les variables influençant la solubilité, en tenant compte d'interactions non linéaires difficiles à représenter par des modèles classiques.

Dans la première contribution, nous avons développé un modèle semi-empirique basé sur la densité afin de prédire la solubilité de 282 composés pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique. Pour tester la fiabilité du modèle, nous avons utilisé une base de données expérimentale contenant plus de 7469 points, issus de la littérature scientifique et couvrant une large gamme de températures, de pressions et de densités du CO_2 supercritique. La corrélation proposée repose sur une modification du modèle à six paramètres de Si-Moussa et al., visant à améliorer la précision de la prédiction. Afin d'optimiser les paramètres du modèle, nous avons adopté une approche hybride combinant des méthodes d'intelligence artificielle, notamment l'algorithme génétique, avec l'algorithme d'optimisation classique de Levenberg-Marquardt. Cette méthodologie a permis d'ajuster efficacement les paramètres du modèle et d'améliorer la qualité des prédictions.

L'analyse comparative menée sur vingt modèles existants basés sur la densité (comprenant entre 3 et 8 paramètres) a démontré la supériorité du modèle proposé, avec une erreur relative absolue moyenne (ERAM = 7,24 %), un coefficient de corrélation (R = 0,9987) et un coefficient de détermination (R^2 = 0,994). Les résultats obtenus confirment que la taille et la diversité de la base de données sont des éléments déterminants pour la robustesse et la fiabilité d'un modèle semi-empirique. Toutefois, ils mettent également en évidence qu'aucun modèle ne peut garantir une précision optimale pour l'ensemble des composés étudiés.

Néanmoins, la nouvelle approche développée offre une capacité accrue d'interpolation et d'extrapolation, permettant non seulement de corréler les données expérimentales avec une grande précision, mais aussi d'identifier d'éventuelles valeurs aberrantes et d'évaluer la cohérence des données expérimentales.

La seconde contribution de ce travail a consisté en une analyse comparative de trois approches de modélisation appliquées à la prédiction de la solubilité des composés pharmaceutiques dans le CO_2 supercritique, en s'appuyant sur une base de données expérimentale regroupant 34 principes actifs anticancéreux et antalgiques, soit 939 points de mesure extraits de la littérature. Les modèles étudiés incluent les réseaux de neurones artificiels (RNA), le modèle à vecteurs de support avec noyau RBF (SVM-RBF) et la corrélation semi-empirique proposée (Eq. III.21). L'évaluation statistique à l'aide de plusieurs indicateurs a confirmé la capacité de ces trois approches à reproduire fidèlement les données expérimentales, avec des erreurs relativement faibles et des coefficients de corrélation élevés. L'analyse comparative révèle toutefois des différences marquées : la corrélation semi-empirique se distingue par sa précision et sa simplicité d'utilisation, avec un ERAM de 0,75 %, un R de 0,9980 et un R^2 de 0,9960. Le RNA confirme sa robustesse et son aptitude à saisir la non-linéarité des relations entre variables, affichant un ERAM de 0,97 %, un R de 0,9962 et un R^2 de 0,9923. Le SVM-RBF, bien que performant (ERAM de 1,50 %**,** R = 0,9952**,** R^2 = 0,9904), présente une sensibilité accrue aux conditions extrapolées et requiert une optimisation plus poussée.

Ces résultats mettent en évidence la pertinence de la méthodologie adoptée pour la prédiction de la solubilité dans le CO_2 supercritique. D'une part, ils confirment que la qualité et la diversité de la base de données utilisée constituent un facteur déterminant pour assurer la robustesse des modèles. D'autre part, ils soulignent que la combinaison d'approches issues de la thermodynamique (corrélation semi-empirique) et de l'intelligence computationnelle (RNA et SVM-RBF) permet non seulement d'améliorer la précision des prédictions, mais également d'offrir une flexibilité adaptée aux différentes conditions opératoires. Ainsi, la corrélation proposée se révèle particulièrement efficace pour des applications nécessitant à la fois précision et simplicité d'utilisation, tandis que le RNA s'impose comme un outil performant pour explorer des relations complexes et non linéaires. Le SVM-RBF, bien qu'un peu moins performant, conserve un intérêt certain, notamment pour des contextes où la robustesse face aux données bruitées est recherchée.

Les perspectives de cette étude ouvrent plusieurs axes de recherche pour améliorer la précision et l'applicabilité des modèles prédictifs en fluides supercritiques :

- L'élargissement de la base de données, par l'intégration d'un plus grand nombre de composés pharmaceutiques et de nouvelles données expérimentales, permettrait d'accroître la robustesse et la généralisation des modèles.
- Le développement de nouveaux modèles semi-empiriques avec un nombre réduit de paramètres contribuera à minimiser la complexité computationnelle tout en préservant une précision optimale des prédictions.
- L'exploitation de méthodes d'optimisation avancées, telles que l'optimisation par essaims particulaires (PSO), l'algorithme des abeilles (ABC) et l'optimisation par colonies de fourmis (ACO), permettrait d'affiner l'ajustement des coefficients des modèles et d'améliorer leur capacité de généralisation.
- L'optimisation des approches d'intelligence artificielle, notamment par l'exploration d'architectures avancées comme les réseaux de neurones profonds ou les modèles hybrides combinant plusieurs algorithmes, constitue également une voie prometteuse pour affiner les prédictions.
- L'intégration de nouveaux paramètres thermodynamiques et moléculaires pourrait améliorer la compréhension des interactions soluté-solvant en CO_2 supercritique et affiner la modélisation.
- L'adaptation de ces modèles aux procédés industriels, notamment pour l'extraction et la formulation de principes actifs, permettrait de favoriser le développement de nouvelles technologies basées sur les fluides supercritiques.

En somme, ces perspectives ouvrent de nouvelles opportunités pour améliorer la précision et l'applicabilité des modèles prédictifs en fluides supercritiques. Ces avancées contribueront non seulement à une meilleure compréhension des phénomènes en jeu, mais aussi au développement de procédés plus efficaces et écologiques, renforçant ainsi l'essor des technologies basées sur les fluides supercritiques dans divers domaines scientifiques et industriels.

Bibliographie de l'auteur

The Journal of Supercritical Fluids 213 (2024) 106351

Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Supercritical Fluids

journal homepage: www.elsevier.com/locate/supflu

Assessment of new semi-empirical density based model for prediction the solubility of pharmaceutical components in supercritical carbon dioxide

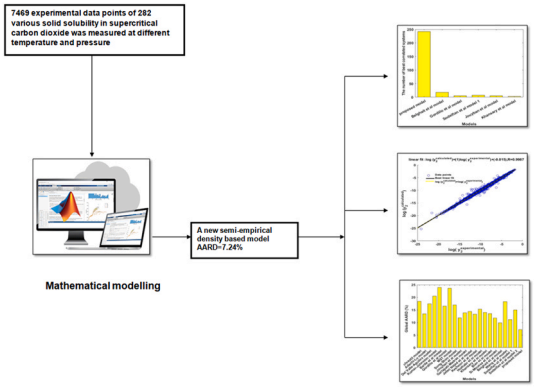
C. Bouhallas [a], A. Abdallah el hadj [a,b,*], Y. Ammi [a], A. Belghait [a]

[a] Biomaterials and Transport Phenomena Laboratory (LBMPT), Faculty of Technology, Department of Process and Environmental Engineering, University of Yahia Fares, Medea, Algeria
[b] Faculty of Science, Department of Chemistry, University of Saad Dahlab, Blida 1, Algeria

HIGHLIGHTS

- A new semi-empirical model is proposed to correlate solubility of solids in SC-CO_2.
- The solubility data of 282 solids was applied to the study for the first time.
- Experimental data were correlated by the proposed model and the existing models.
- The ability of the employed models was evaluated by various statistical metrics.
- The proposed model exhibited outstanding results with extrapolation ability.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE INFO

Keywords:
Modeling
Solubility
Solid solutes
Supercritical carbon dioxide
Density-based models
Correlation

ABSTRACT

In this paper, a new semi-empirical density-based model was developed to correlate drug compounds solubility in supercritical carbon dioxide (SC-CO_2) as a function of temperature and density of supercritical carbon dioxide. The proposed approach has successfully predicted the solubility of 282 pharmaceutical compounds accounting for 7469 experimental data points collected from literature published between 1994 and 2024. Several statistical metrics, including average absolute relative deviation (AARD=7.24 %), coefficient of correlation (R=0.9987), and coefficient of determination (R^2=0.994) were used to validate the reliability of the proposed model and compared with twenty existing density-based models. The overall results demonstrate the accuracy of the proposed model and its suitability for the correlation of solubility.

* Corresponding author at: Biomaterials and Transport Phenomena Laboratory (LBMPT), Faculty of Technology, Department of Process and Environmental Engineering, University of Yahia Fares, Medea, Algeria.
E-mail address: a_abdallahelhadj@yahoo.fr (A. Abdallah el hadj).

https://doi.org/10.1016/j.supflu.2024.106351
Received 31 March 2024; Received in revised form 10 July 2024; Accepted 10 July 2024
Available online 20 July 2024
0896-8446/© 2024 Elsevier B.V. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.