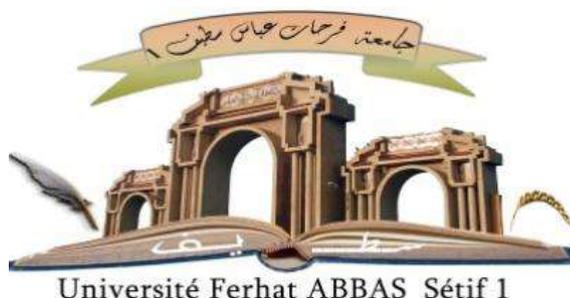


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SETIF-1
FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THESE

Présentée au Département de Génie des Procédés
Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES

Option: Génie des procédés pharmaceutiques
Par

ABDOUNE Yamina

THÈME

Étude par modélisation moléculaire des matériaux polymères adaptés à la micro-encapsulation des principes actifs et à leur relargage contrôlé

Soutenue le 29/05/2021 devant le Jury:

HADDAOUI Nacerddine	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Président
BENACHOUR Djafer	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Directeur de thèse
BENGUERBA Yacine	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Co- Directeur
SATHA Hamid	Professeur	Univ. Guelma	Examineur
REFAS Abdelbaki	Professeur	Univ. M'Sila	Examineur
HELLATI Abdelhak	MCA	Univ. Bordj Bou Arréridj	Examineur

DÉDICACE

Je dédie ce modeste travail à ma famille

Mes parents qui m'ont aidé toujours

A mon mari

Mes grands parents

Mes sœurs et mes frères

Mes neveux et nièces

La famille de mon mari

A mes amies

A ceux qui m'ont aidé à réaliser ce modeste travail,

de près ou de loin

ABDOUNE YAMINA

Remerciements

Mes travaux de thèse se sont déroulés au Laboratoire des Matériaux Polymères Multiphasique (LMPMP) à l'université Farhet Abbes Sétif-1.

Je tiens à remercier le Directeur de ma thèse le professeur BENACHOUR Djafer de l'université Farhet Abbes-Sétif 1, pour la confiance et la liberté qu'il m'a accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral. Je le remercie pour son accueil, ses conseils et pour sa disponibilité tout au long de ce travail.

Mes remerciements vont également à mon Co-Directeur le professeur BENGUERBA Yacine de l'université Farhet Abbes Sétif-1, de m'avoir assuré l'encadrement de cette thèse au cours de mes années. Je le remercie de m'avoir tant appris sur le domaine de modélisation moléculaire et pour toutes ses grandes qualités humaines, en particulier, sa patience, son écoute, sa gentillesse et sa grande disponibilité.

Je tiens à remercier Mr. HADDAOUI Nacerddine, professeur à l'université Ferhat Abbas Sétif 1, qui nous a fait l'honneur d'être le président du jury de cette thèse. Je tiens également à remercier Mr. SATHA Hamid, professeur à l'université de Guelma, Mr. REFAS Abdelbaki, professeur à l'université de M'Sila et Mr. HELLATI Abdelhak, maître de conférences à l'université de Bordj Bou Arréridj qui nous ont fait l'honneur de participer au jury de soutenance. Je leur exprime ma gratitude pour le temps consacré à lire et à juger ce travail.

Un remerciement spécial à mon mari et à tous les membres de ma famille pour leurs soutiens et encouragements.

Je tiens à remercier mes collègues chercheurs de notre équipe au laboratoire de LMPMP. Un remerciement à ceux qui m'ont aidé à réaliser ce modeste travail, de près ou de loin.

MERCI A TOUS

Résumé

Dans cette thèse nous avons utilisé les méthodes de la mécanique moléculaire, la mécanique quantique et la dynamique moléculaire pour choisir un matériau enrobant pour les deux molécules (Mol), la dithymoquinone (DTQ) et la curcumine (CUR), dans le but d'améliorer leur solubilité. Dix polymères de PEG à différents degrés de polymérisation ont été utilisés. Pour aboutir à cet objectif, on a d'abord généré les conformations de PEG (Pol) les plus stables pour construire les chaînes étudiées, Ensuite on a réalisé une simulation de dynamique moléculaire pour les systèmes Pol/Mol en absence et en présence d'eau afin de calculer les énergies d'interaction ainsi que le rayon de giration. Le paramètre de Flory-Huggins χ a été déterminé pour le mélange Pol-Mol. Le calcul COSMO-RS et le calcul des propriétés électroniques a été fait pour les Pol et les Mol. L'analyse des résultats obtenus a permis de choisir le PEG à un degré de polymérisation de 60 et 70 comme un matériau enrobant dans la micro-encapsulation de la DTQ et la CUR respectivement.

Mots clés : Modélisation moléculaire; degré de polymérisation; dithymoquinone; curcumine; PEG.

Abstract

In this thesis we have used the methods of molecular mechanics, quantum mechanics and molecular dynamics to choose a coating material for the two molecules (Mol), dithymoquinone (DTQ) and curcumin (CUR), with the aim to improve their solubility. Ten polymers of PEG with different degrees of polymerization were used. To achieve this objective, we first generated the most stable PEG (Pol) conformations to build the studied chains, then we carried out a molecular dynamics simulation for the Pol / Mol systems in the absence and in the presence of water in order to calculate the interaction energies as well as the radius of gyration. The Flory-Huggins parameter χ was determined for the Pol-Mol mixture. The COSMO-RS calculation and the electronic properties calculation was done for Pol and Mol. The analysis of the results obtained allows to choose PEG with a degree of polymerization of 60 and 70 as a coating material in the microencapsulation of DTQ and CUR respectively.

Keywords: Molecular modeling; degrees of polymerization; dithymoquinone; curcumin; PEG.

ملخص

في هذه الأطروحة استخدمنا طرق الميكانيك الجزيئية وميكانيك الكم والديناميات الجزيئية لاختيار مادة كاسية للجزيئين (Mol) ، ديثيموكينون (DTQ) والكرمين (CUR) ، بهدف تحسين قابليتهما للذوبان. تم استخدام عشرة بوليمرات من PEG بدرجات مختلفة من البلمرة. لتحقيق هذا الهدف ، قمنا أولاً بتوليد سلاسل PEG (Pol) أكثر استقراراً لبناء السلاسل المدروسة ، ثم أجرينا محاكاة الديناميكيات الجزيئية لأنظمة Pol / Mol في غياب المياه وفي وجودها من أجل حساب طاقات التفاعل وكذلك نصف قطر الدوران. تم تحديد معامل Flory-Huggins χ للمزيج Pol-Mol. تم إجراء حساب COSMO-RS وحساب الخصائص الإلكترونية للـ Pol-Mo. أتاح تحليل النتائج التي تم الحصول عليها اختيار PEG بدرجة بلمرة 60 و 70 كمادة كاسية في الكبسلة الدقيقة لـ DTQ و CUR على التوالي.

الكلمات الرئيسية: النمذجة الجزيئية; درجة البلمرة; ديثيموكينون; الكركمين; PEG.

Liste des acronymes et symboles

Z_A et Z_B : Numéro atomique de noyaux A et B respectivement

R_{AB} : Distance entre les deux noyaux A et B

m_e : Masse de l'électron

e : Charge de l'électron

r_{iA} : Distance entre l'électron i et le noyau A

r_{ij} : Distance entre les deux électrons i et j

ADN: Acide désoxyribonucléique

AM1: Austin model-1

B3LYP: Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr

COSMO: COnductor-like Screening MOdel

CUR: Curcumine

DFT: Density Functional Theory

DMSO: Diméthylsulfoxyde

DTQ: Dithymoquinone

E: Energie

GGA : Generalized Gradient Approximation

\hat{H} : Opérateur hamiltonien

h ; Constance de Plank

HF: Hartree-Fock

HOMO: Highest occupied molecular orbital

K Da: Kilo Dalton

K: kelvin

k_b : Constante de Boltzmann

LDA: Local Density Approximation

LUMO: Lowest unoccupied molecular orbital

M_A : Masse du noyau A

MNDO: Modified Neglect of diatomic Overlap

MS: Materials Studio.

MW : Masse moléculaire

n : Nombre de mole

N : Nombre de polymère

NPT : Nombre de mole, pression et température

NVT : Nombre de mole, volume et température

PEG : Polyéthylène glycol

PEO : Oxyde de polyéthylène

PM3: Parametrical Model-3

PPP : Pariser-Parr-Pople

Ps : Picoseconde

q : Charge

R : Constante molaire des gaz parfait

SCB : Système de Classification Biopharmaceutique.

T : Température

UR : unité de répétition

V : Volume total de réseau

V_0 : Volume de chaque site de réseau

X : Degré de polymérisation

Z : Nombre de coordination

ΔH_M : Enthalpie de mélange

ΔS_M : Entropie de mélange

ϵ_0 : Constante diélectrique

ϵ_{ij} : Profondeur du puits de Van Der Waals,

$\rho(r)$: Densité électronique

Ψ : Fonction d'onde du système

Ω : Nombre des différents arrangements des polymères

ϵ_0 ; Constance de permittivité de vide

ΔG : Enthalpie libre

φ : Fraction volumique

χ : Paramètre d'interaction de Flory-Huggins

Liste des figures

Figure I. 1. Classification des médicaments selon le système de classification biopharmaceutique (BCS) (Benet, 2013).....	6
Figure I. 2. Structures des microparticules (à gauche: microcapsule et à droite: microsphère).	7
Figure I. 3. Structure chimique de la Curcumine (CUR).....	9
Figure I. 4. Structure de la dithymoquinone (DTQ)	11
Figure I. 5. Plante de Nigella Sativa (a), sa fleur (b) et ses graines (Darakhshana et al, 2015).	13
Figure I. 6. Schéma de procédé de micro-encapsulation par spray-drying.....	15
Figure I. 7. Structure d'un homopolymère (A : monomère).	15
Figure I. 8. Différents types de polymères selon la disposition des monomères. (1) Homopolymère, (2) copolymère alterné, (3) copolymère statistiques, (4) copolymère en bloc, (5) copolymère greffé et (A, B) monomère.	17
Figure I. 9. Modèle de Flory-Huggins.....	18
Figure I. 10. Structure de polyéthylène glycol (PEG).	20
Figure II. 1. Décomposition énergétique classique d'un champ de force. Les atomes sont représentés par des sphères, les liaisons par des traits noirs.....	38
Figure II. 2. Distance r entre deux atomes i et j	39
Figure II. 3. Angle de valence entre trois atomes i , j et k	39
Figure II. 4. Angle de torsion (ou dièdre) entre quatre atomes de carbone.	40
Figure II. 5. Courbe de l'énergie de Van Der Waals.	41
Figure II. 6. Représentation des minima locaux et du minimum global.	43
Figure IV. 1. Unité de répétition du monomère d'éthylène glycol.	64
Figure IV. 2. Énergies d'interaction calculées pour les systèmes PEGs / DTQ en fonction du nombre de monomères sans présence d'eau et avec présence d'eau.	65
Figure IV. 3. Structures finale des systèmes PEGs / DTQ en absence d'eau (les molécules de polymère et DTQ sont représentées respectivement en vert et violet).	66
Figure IV. 4. Structures finales des systèmes PEGs / DTQ en présence d'eau (les molécules de polymère et DTQ sont représentées respectivement en vert et violet).	67
Figure IV. 5. Variation du rayon de giration pour les différentes chaînes de PEG sans présence d'eau et avec présence d'eau.....	69
Figure IV. 6. Paramètre de Flory-Huggins calculé pour les systèmes PEGs/DTQ.....	70
Figure IV. 7. Surfaces COSMO de la DTQ et du PEG10.....	70
Figure IV. 8. Profils σ de la DTQ et des différents PEGs.....	71
Figure IV. 9. Potentiels σ de la DTQ et des différents PEGs.	72
Figure IV. 10. Énergies d'interaction pour les systèmes PEGs / CUR en fonction du nombre de monomères de PEG sans présence d'eau et avec présence d'eau.....	74

Figure IV. 11. Structures finale des systèmes PEG / CUR en l'absence d'eau (les molécules de polymère et CUR sont représentées respectivement en vert et rouge)	75
Figure IV. 12. Structures finales des systèmes PEG / CUR en présence d'eau (les molécules de polymère et CUR sont représentées respectivement en vert et rouge)	76
Figure IV. 13. Variation du rayon de giration pour différents PEG en fonction du nombre de monomères sans présence d'eau et avec présence d'eau.	77
Figure IV. 14. Paramètre de Flory-Huggins calculé pour les systèmes PEGs/CUR.....	77
Figure IV. 15. Surfaces COSMO de la CUR.	78
Figure IV. 16. Profils σ de la CUR et des différents PEGs.....	78
Figure IV. 17. Potentiels σ de la CUR et des différents PEGs.	79

Liste des tableaux

Tableau I. 1. <i>Technique d'encapsulation selon les différents procédés (Legrand et al., 2007)</i>	14
Tableau III. 1. <i>Nombre d'UR (DP) dans chaque chaîne de PEG</i>	55
Tableau IV. 1. <i>Énergie potentielle après optimisation des chaînes de polymères PEG.</i>	63
Tableau IV. 2. <i>Énergies d'interaction intramoléculaire liées et non liées des polymères dans les systèmes PEGs/DTQ en présence d'eau.</i>	68
Tableau IV. 3. <i>Énergies de l'orbite moléculaire la plus élevée occupée (E_{HOMO}) et de l'orbite moléculaire la plus basse inoccupée (E_{LUMO}), la dureté (η), le potentiel chimique électronique (μ) et l'indice d'électrophilicité (ω) exprimés en eV pour la DTQ et les différents PEG.</i>	73
Tableau IV. 4. <i>Énergies d'interaction intramoléculaire liées et non liées des polymères dans les systèmes PEGs/CUR en présence d'eau.</i>	74
Tableau IV. 5. <i>Énergies de l'orbite moléculaire la plus élevée occupée (E_{HOMO}) et de l'orbite moléculaire la plus basse inoccupée (E_{LUMO}), la dureté (η), le potentiel chimique électronique (μ) et l'indice d'électrophilicité (ω), exprimés en eV pour lpa CUR et les différents PEG.</i>	80

Sommaire

Introduction Générale	1
Références bibliographiques.....	4

Chapitre I

Généralités sur la micro-encapsulation et les polymères

I.1. Introduction	5
I.2. Micro-encapsulation.....	6
I.2.1. Introduction	6
I.2.2. Classification des microparticules	7
I.2.3. Matériaux enrobants	8
I.2.4. Espèces encapsulées	8
I.2.4.1. Curcumine.....	8
I.2.4.2. Dithymoquinone	11
I.2.5. Procédés de la micro-encapsulation	13
I.3. Polymères	15
I.3.1. Définition.....	15
I.3.2. Classifications des polymères.....	16
I.3.2.1. Classifications selon leurs origines	16
I.3.2.2. Classifications selon la disposition des monomères	17
I.3.3. Théorie de Flory-Huggins des mélanges de polymères	17
I.3.4. polyéthylène glycol	20
I.4. Conclusion.....	23
Références bibliographiques.....	24

Chapitre II

Modélisation moléculaire

II.1. Introduction.....	32
II.2. Méthodes de la mécanique quantiques	32
II.2.1. L'équation de Schrödinger	32
II.2.2. Approximations utilisées en chimie quantique	34
II.2.3. Méthodes classiques de chimie quantique	34
II.2.3.1. Méthodes Ab initio	34
II.2.3.2. Les méthodes semi empiriques.....	35
III.2.3.3. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	35
II.2. 4. Fonctionnelles d'échange-corrélation	36
II.2.4.1. Approximations de la Densité Locale LDA	36
II.2.4.2. Approximations du Gradient Généralisé GGA	36
II.2.4.3. Fonctionnelles hybrides	36
II.3. Mécanique moléculaire.....	37
II.3.1. Énergie potentielle en Mécanique Moléculaire (Champ de forces).....	37
II.3.1.1. Energie d'élongation (liaison)	39
II.3.1.2. Energie de flexion.....	39
II.3.1.3. Energie de torsion (déformation des angles dièdres).....	40
II.3.1.4. Energie d'interaction de Van Der Waals	40
II.3.1.5. Energie électrostatique	41
II.3.2. Types de Champs de Forces.....	42
II.3.3. Limitation de la modélisation moléculaire.....	42
II.3.4. Minimisation d'énergie	43
II.3.4.1. Méthode de la pente abrupte « Steepest descent »	44
II.3.4.2. Méthode du gradient conjugué	44
II.4. Dynamique moléculaire	44

II.4.1. Techniques numériques de dynamique moléculaire	45
II.4.1.1. Algorithme de Verlet	46
II.4.1.2. Algorithme de Verlet-leapfrog (algorithme saute-mouton).....	46
II.4.2. Simulations dans différents ensembles thermodynamiques.....	47
II.4.2.1. Ensemble canonique : Ensemble NVT	47
II.4.2.2. Ensemble isobare-isotherme : Ensemble NPT	47
II.4.3. Contrôle de la température et de la pression	48
II.4.3.1. Contrôle de la température	48
II.4.3.2. Contrôle de la pression	49
II.5. Principaux programmes utilisés.....	50
II.5.1. Materials Studio	50
II.5.2. COSMOtherm.....	50
II.6. Conclusion	50
Références bibliographiques.....	51

Chapitre III

Description des méthodes de calcul

III.1. Introduction	55
III.2. Génération des configurations initiales des chaînes de polymères.....	55
III.3. Optimisation de la géométrie des chaînes de polymères et des molécules	56
III.4. Simulation par dynamique moléculaire des systèmes polymère/molécule en présence d'eau et sans présence d'eau.....	56
III.4.1. Calcul de l'énergie d'interaction.....	56
III.4.2. Calcul de rayon de giration	57
III.5. Calcul de paramètre d'interaction Flory-Huggins.....	58
III.6. Calcul COSMO-RS	59
III.7. Calcul des propriétés électroniques	60
III.8. Conclusion.....	61

Références bibliographiques.....	62
----------------------------------	----

Chapitre IV

Résultats et Discussions

IV.1. Introduction	63
IV.2. génération des configurations initiales des chaines de polymère.....	63
IV.3. simulation numérique des systèmes PEG/ DTQ	64
IV.3.1. Énergie d'interaction des systèmes PEG/ DTQ	64
IV.3.2. Analyse du rayon de giration des chaines de polymères	68
IV.3.4. Paramètre d'interaction Flory-Huggins.....	69
IV.3.5. Calcul COSMO-RS	70
IV.3.6. Calcul des propriétés électroniques	72
IV.4. Simulation numérique des systèmes PEG/ CUR.....	73
IV.4.1. Énergie d'interaction des systèmes	73
IV.4.2 Analyse du rayon de giration.....	76
IV.4.3. Paramètre d'interaction Flory-Huggins.....	77
IV.4.4. Calcul COSMO-RS	78
IV.4.5. Calcul des propriétés électroniques	79
IV.5. Conclusion.....	80
Conclusion générale	81

Introduction Générale

La solubilité devient un défi majeur pour les scientifiques en utilisant uniquement de l'eau comme solvant de choix pour leurs formulations pharmaceutiques. La majorité des médicaments ont des problèmes d'application en raison de leur faible solubilité aqueuse et nécessitent souvent des doses élevées pour atteindre des concentrations plasmatiques thérapeutiques. L'efficacité thérapeutique de tout médicament dépend de sa capacité à pénétrer le corps et à atteindre son site d'action ciblé. Pour y parvenir, le médicament doit avoir un certain degré de solubilité et de perméabilité.

La solubilité dépend de la forme de la molécule solide, de la composition du milieu solvant, de la pression, de la température, de la taille des particules, de la nature du soluté et du solvant, de la polarité de la taille moléculaire et du débit de la solution. Diverses techniques sont utilisées pour surmonter les problèmes de solubilité des médicaments (Chauhan et al, 2020). La technique de la micro-encapsulation a été largement utilisée pour augmenter la solubilité des ingrédients bioactifs.

Une étape importante du processus de micro-encapsulation est la sélection d'un matériau d'encapsulation approprié en fonction des propriétés des principes actifs, des caractéristiques souhaitées des produits finaux et des méthodes de micro-encapsulation (Jafari et al., 2008). En raison de leurs excellentes propriétés de solubilité, le polyéthylène glycol (PEG) attire de plus en plus l'attention pour être utilisé comme matériaux muraux pour fabriquer divers véhicules de distribution des principes actifs.

Les plantes sont des sources inestimables de nouveaux médicaments et l'intérêt pour les plantes médicinales a augmenté en raison de l'efficacité accrue des médicaments dérivés de nouvelles plantes. En outre, en raison des préoccupations concernant les effets secondaires de la médecine conventionnelle, l'utilisation de produits naturels a considérablement augmenté au cours des dernières décennies.

La dithymoquinone ou nigellone est l'un des composés actifs présents dans la graine de cumin noir (*Nigella sativa*). Un effet clinique positif a été observé pour ce composé dans l'asthme (Mahfouz et al, 1960). Les mécanismes possibles pour cet effet positif ont été étudiés : inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes, inhibition de la cyclooxygénase et

de la 5-lipoxygénase dans les leucocytes, action sur les lymphocytes T (Wienkötter et al, 2008).

La curcumine c'est un polyphénol naturel extrait du rhizome de l'herbe *Curcuma longa*, elle est largement utilisée comme colorant et arôme et agent conservateur dans les industries (Liu et al, 2016), alimentaire et chimique (Meng et al, 2020). La curcumine est connue pour ses effets positifs dans diverses pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, le cancer. Ainsi, elle a une activité antioxydante et anti inflammatoire.

Aujourd'hui les simulations moléculaires jouent un rôle important dans le domaine pharmaceutique. Les compositions inappropriées peuvent être ignorées pour se concentrer uniquement sur des compositions prometteuses en utilisant des résultats de simulation (Eslami et al, 2016).

L'augmentation de la puissance de calcul permet d'examiner plus précisément le comportement des vecteurs ou des matériaux enrobants de médicaments en donnant des informations utiles aux technologues et en réduisant le nombre de tests expérimentaux préliminaires (Machac̃kova et al, 2013).

Le travail réalisé dans le cadre de cette thèse s'inscrit dans le contexte de l'utilisation des méthodes de modélisation moléculaire pour choisir un matériau enrobant polymérique pour les deux principes actifs : la dithymoquinone (DTQ) et de la curcumine (CUR) dans le but d'augmenter leur solubilité et donc leur biodisponibilité lors de l'administration. Dix chaînes de polymère PEG à différents degrés de polymérisation ont été utilisés. Ce matériau enrobant sera utilisé comme une matrice en cas de la micro-encapsulation de ces molécules actives.

Ce manuscrit est subdivisé en quatre chapitres :

Le premier chapitre concerne l'étude de la micro-encapsulation en décrivant la classification des nanoparticules et les principes actifs utilisés dans ce travail à savoir la DTQ et la CUR. Ensuite, les différentes classifications des polymères et quelques généralités sur PEG ont été présentées.

Dans le second chapitre un rappel des différentes approches et méthodes de modélisation moléculaire.

Dans le troisième chapitre, les différentes méthodes et outils numériques utilisés sont traités.

Le quatrième chapitre a été consacré à la présentation et discussion des différents résultats issus de notre modélisation moléculaire. Nous terminons ce manuscrit par une conclusion générale.

Références bibliographiques

Chauhan A., Anton B., Singh M.K. Dendrimers for drug solubilization, dissolution and bioavailability, (Pharmaceutical Applications of Dendrimers). *Micro and Nano Technologies*, 59-92, 2020.

Fan-Bing M., Qian Z., Yun-Cheng L., Jia-Jia L., Da-Yu L., Lian-Xin P. Konjac glucomannan octenyl succinate as a novel encapsulation wall material to improve curcumin stability and bioavailability. *Carbohydrate Polymers*, 238, 116193. 2020.

Jafari S.M., Assadpoor E., He Y., Bhandari B. Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying. *Dry. Technol.* 26, 816-835. 2008.

Machac`kova M., Tokarsky`J., C` apkova P. A simple molecular modeling method for the characterization of polymeric drug carriers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(1-2), 316–322. 2013.

Eslami M., Sousa Javan N., Seyed Majid H., Seyed A.S.S. The compatibility of Tacrine molecule with poly(n-butylcyanoacrylate) and Chitosan as efficient carriers for drug delivery: A Molecular Dynamics Study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 82, 79-85. 2016.

Mahfouz M., El-Dakhakhny M. The isolation of a crystalline active principle from *Nigella sativa* L. seeds. *J Pharm Sci United Arab Republic*, 1, 9-19. 1960.

Wenjie L., Xiao Dong C., Zeneng C., Cordelia S. On enhancing the solubility of curcumin by microencapsulation in whey protein isolate via spray drying. *Journal of Food Engineering*, 169, 189-195. 2016.

Wienkötter N., Höpner D., Schütte U., Bauer K., Begrow F., El-Dakhakhny M., Verspohl E. The Effect of Nigellone and Thymoquinone on Inhibiting Trachea Contraction and Mucociliary Clearance. *Planta Medica*, 74(2), 105-108. 2008.

Chapitre I

Généralités sur la micro-encapsulation et les polymères

I.1. Introduction

Les tests de bioéquivalence jouent un rôle très important dans le développement des produits pharmaceutiques et correspondent à la norme acceptée pour garantir la performance thérapeutique des médicaments qui ont subi des changements dans les processus de fabrication, des modifications de formulation et également pour l'approbation des médicaments génériques. Au cours des trois dernières décennies, les tests de bioéquivalence sont si largement utilisés, cependant, ces dernières années, une nouvelle norme, applicable à un certain nombre de médicaments, a été développée sur la base de la classification des médicaments en fonction de leurs propriétés biopharmaceutiques (Takagi et al., 2006) .

Cette nouvelle norme s'appelle le système de classification biopharmaceutique (BCS). Créé par Amidon et al. (1995), le BCS est basé sur les résultats d'un ensemble de modèles d'absorption, ils ont pu démontrer que l'absorption des médicaments par voie orale est principalement contrôlée par leur solubilité aqueuse dans des conditions physiologiques et de perméabilité intestinale, et elle est liée à son taux de dissolution (Amidon et al., 1995; Cristofolletti et al., 2013).

Ainsi, les médicaments sont divisés en quatre classes (figure I.1) :

- BCS classe I : solubilité élevée, perméabilité élevée : ces composés sont très bien absorbés.
- BCS classe II : faible solubilité, perméabilité élevée : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de dissolution.
- BCS classe III : solubilité élevée, faible perméabilité : ces composés présentent en général une absorption dépendant du taux de perméabilité. Pour ces composés on essaie de modifier légèrement la structure chimique.
- BCS classe IV : faible solubilité et faible perméabilité.

La biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale dépend de sa solubilité dans les milieux aqueux avec un intervalle de pH allant de 1,0 à 7,5 et de sa perméabilité à travers les membranes des cellules épithéliales dans le tractus gastro-intestinal (FDA, 2002).

		Grande solubilité	Faible solubilité
Grande perméabilité		Classe 1 Grande solubilité Faible perméabilité	Classe 2 Faible solubilité Grande perméabilité
		Classe 3 Grande solubilité Grande perméabilité	Classe 4 Faible solubilité Faible perméabilité
Faible perméabilité			

Figure I. 1. Classification des médicaments selon le système de classification biopharmaceutique (BCS) (Benet, 2013).

Les molécules de faible solubilité aqueuse peuvent appartenir à la classe II où à la classe IV (Amidon et al., 1995). Sa dissolution dans l'environnement digestif influence l'étape d'absorption. Pour permettre son absorption, La micro-encapsulation est une technique qui favorise la dissolution des molécules peu solubles.

I.2. Micro-encapsulation

I.2.1. Introduction

Historiquement, la procédure de micro-encapsulation a été introduite pour la première fois par Bungen burg de Jong et Kan en 1931. Elle est encore largement utilisée dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et cosmétiques pour maintenir la stabilité, l'efficacité et la bioactivité des composés (Suganya et Anuradha, 2017). Bien que le concept d'administration contrôlée de médicaments utilisant la microencapsulation a été introduit dans les années 1970, il est toujours à l'étude (Gupta et Day, 2012).

La micro-encapsulation, une technologie en rapide expansion qui permet l'emprisonnement de principes actifs dans laquelle des gouttelettes de liquide, des particules solides ou des composés gazeux sont piégés dans un matériau support. (Estevinho et al., 2013; Ghosh, 2006; Madene et al., 2006; Nesterenko et al., 2013).

La structure résultante de la micro-encapsulation est appelée microparticules (microcapsules, microsphères. Les microparticules existent dans une variété de tailles

généralement allant de 1 μm à 1mm, de compositions et de fonctions. (Peanparkdee et al., 2016).

La micro-encapsulation a été utilisée pour de nombreuses applications industrielles, y compris les domaines alimentaires, pharmaceutiques et agricoles. Aujourd'hui, il y a plusieurs raisons d'utiliser les techniques de micro-encapsulation: protéger les substances sensibles de leur environnement, libération contrôlée ou ciblée de matières, masquer les goûts et odeurs désagréables, favoriser une manipulation plus facile et améliorer la transformabilité (solubilité, dispersibilité, fluidité) (Kuang et al. ., 2010; Nesterenko et al., 2013).

I.2.2. Classification des microparticules

La micro-encapsulation est une technique de formulation de matières actives qui peut donner lieu à deux types de microparticules ; les systèmes réservoirs et les systèmes matriciels (figure I.2) (Gasmi, 2015).

- les systèmes réservoirs (Microcapsules) : dans ce système, la particule est constituée d'un cœur liquide (plus ou moins visqueux) ou solide contenant le principe actif, entouré d'une enveloppe solide et continue de matériau enrobant.
- les systèmes matriciels (Microsphères) : dans ce système, la particule est constituée d'un réseau de matériau enrobant continu formant une matrice dans laquelle les espèces encapsulées sont dispersées sous forme solide ou de gouttelette liquide.

La morphologie des microparticules dépend des propriétés physicochimiques de la matière active et de matériau enrobant, de leurs compositions et de la technique utilisée qui peut être sphérique ou irrégulier (forme non sphérique) (Das et al., 2011 ; Saifullaha et al, 2019).

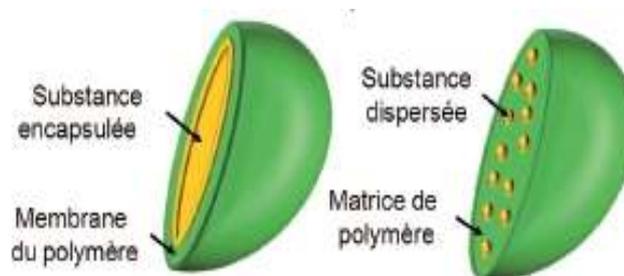


Figure I. 2. Structures des microparticules (à gauche: microcapsule et à droite: microsphère).

I.2.3. Matériaux enrobants

Les principaux matériaux utilisés pour la micro-encapsulation sont différents types de polymères d'hydrates de carbone, de protéines et de lipides. Le choix du matériau de revêtement pour la micro-encapsulation dépend de son inertie vis-à-vis de principe actif, de sa disponibilité, de sa compatibilité chimique et de sa stabilité. Il possède également certaines propriétés physico-chimiques, notamment la cohésion, la perméabilité, la sorption, la solubilité et la stabilité pour une administration ciblée (Bansode et al., 2010; Wazarkar et al., 2016).

I.2.4. Espèces encapsulées

Différents matériaux peuvent être encapsulés les principes actifs pharmaceutiques, tels que les protéines et les peptides, les matériaux alimentaires, les colorants, les pigments, les huiles volatiles, les catalyseurs et les pesticides (Jyothi et al., 2010). De même, différentes cellules bactériennes et animales se sont également immobilisées et appliquées dans le domaine de l'ingénierie cellulaire et tissulaire pour traiter différentes maladies (Tomaro-Duchesneau et al., 2013).

Dans l'industrie pharmaceutique, les composés bioactifs se sont révélés efficaces dans le traitement du cancer, de l'obésité, des infections et des maladies cardiovasculaires. De plus, ils sont également étudiés pour leurs effets bénéfiques sur la santé des animaux (Pangestuti et Kim, 2011 ; He et Giusti, 2010).

La plupart de ces composés bioactifs souffrent de plusieurs problèmes tels que la photosensibilité, l'oxydation, la dégradation, solubilité et la biodisponibilité. L'encapsulation a été utilisée pour surmonter ces problèmes.

I.2.4.1. Curcumine

La curcumine (CUR) [1,7-bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl) -1,6-heptadiène-3,5-dione] (Figure I.3), c'est un polyphénol naturel, qui est largement utilisé dans les industries alimentaire et chimique comme colorant et arôme et agent conservateur (Meng et al, 2020). Ce composé est extrait du rhizome de l'herbe *Curcuma longa* (Liu et al, 2016), avec une activité biologique démontrée sur diverses pathologies telles que la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, le cancer et ainsi que son activité antioxydante. La curcumine est également un médicament prometteur pour le traitement des maladies inflammatoires (Rocha et al, 2020).

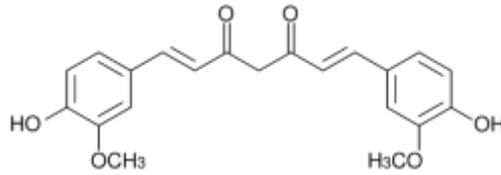


Figure I. 3. Structure chimique de la Curcumine (CUR).

Son caractère non toxique a également été prouvé par plusieurs essais cliniques, montrant qu'elle est bon même à des doses élevées (jusqu'à 8 g / jour pendant 3 mois) (Cheng et al., 2001). En raison de ces avantages, la curcumine a été considérée par l'Institut National du Cancer d'Amérique comme la troisième génération d'agent chimio-préventif du cancer (Lin et al., 2009).

Cependant, en raison de sa faible solubilité dans l'eau à pH acide ou neutre et de la faible biodisponibilité qui en résulte, l'application de la curcumine dans les produits liés à la santé a été largement limitée (Liu et al, 2016).

La curcumine est soluble dans l'éthanol, le diméthylsulfoxyde et d'autres solvants organiques, elle est insoluble dans l'eau ou l'éther (Aggarwal et al, 2003). La curcumine est également sujette à une hydrolyse rapide dans des conditions alcalines et est sensible à la dégradation photochimique (Wikene et al, 2015; Liu et al, 2016; Yadav et Kumar, 2014). Pour contrer ces effets, différentes méthodes ont été utilisées pour stabiliser la curcumine afin d'éviter des changements de couleur significatifs et d'augmenter sa solubilité aqueuse. Parmi ces méthodes figurent l'encapsulation (Arango-Ruiz et al, 2018).

La micro-encapsulation est une technologie largement utilisée pour améliorer la stabilité et la biodisponibilité des composés bioactifs (Guo et al, 2020). De nombreuses études ont utilisé des techniques de séchage par atomisation et de lyophilisation pour encapsuler la curcumine (Cano-Higuaita et al, 2015; Soudaleff et al., 2013; Zuanon, Malacrida et Telis, 2013),

Liu et al.,(2016) ont amélioré la solubilité de la curcumine dans l'eau par complexation à l'isolat de protéine de lactosérum (WPI) et formation des microparticules par spray-drying. La complexation a été réalisée grâce à des interactions hydrophobes de molécules de curcumine liées à des régions non polaires de WPI. Après complexation, la solubilité de la curcumine a été effectivement augmentée jusqu'à 11 355 fois par rapport aux cristaux de curcumine brute. La solution de WPI-curcumine a été transformée avec succès en microparticules uniformes par séchage par atomisation par jet microfluidique. Les microparticules obtenues présentaient des taux de rétention de curcumine élevés (> 95%) avec

de la curcumine amorphe présente dans la matrice WPI. Le séchage par atomisation à la température d'entrée de 110 ° C était suffisant pour générer des microparticules.

Fei- Chen et al., (2020) ont étudié la micro-encapsulation par spray-drying de la curcumine encapsulée dans des nanocomplexes d'isolat de protéine de soja. Ils ont trouvé que l'ajout de polysaccharide soluble de soja et / ou de maltodextrine, seuls ou en combinaison, avant le séchage par atomisation, a grandement amélioré les performances de microencapsulation du nanocomplexe et le comportement de dispersion dans l'eau des poudres séchées par atomisation correspondantes. Indépendamment de l'ajout de polysaccharide soluble de soja ou de maltodextrine, le séchage par atomisation a considérablement diminué la bioaccessibilité de la curcumine encapsulée, qui semblait être associée à l'agrégation des nanocomplexes. La curcumine encapsulée dans le nanocomplexe séché par atomisation a présenté une capacité d'absorption des radicaux oxygène beaucoup plus élevée que la curcumine libre (dans le DMSO). La curcumine libre et encapsulée ont montré une cytotoxicité ou une anti-prolifération remarquable contre les cellules HepG2 du carcinome hépatique humain, mais les effets étaient fortement dose-dépendants.

Lucas et al., (2019) ont préparé des microcapsules de la curcumine par un procédé spray-drying en utilisant différents biopolymères tels que la gomme arabique, l'alginate de sodium et le chitosane modifié hydrosoluble comme matériaux d'encapsulation. Des microparticules sphériques de diamètre moyen compris entre 9 et 30 µm ont été observées pour tous les biopolymères testés. Les microparticules formées avec de la gomme arabique et de l'alginate présentent une surface très rugueuse; d'autre part, les particules formées avec le chitosane modifié présentent une surface lisse. Le rendement obtenu pour les microparticules variait de 46,1% à 57,3%. Les résultats des études de libération de curcumine ont montré que tous les profils de libération ont été similaires, mais avec des temps de libération totale différents: 35 min, 2 h et 4 h pour le chitosane, l'alginate et la gomme arabique modifiés. Ce travail montre qu'il est possible d'encapsuler la curcumine (dans des solutions alcooliques) à l'aide de différents biopolymères, grâce à un procédé de séchage par atomisation.

Guo et al., (2020) ont réalisé une étude qui vise à examiner l'effet de la micro-encapsulation par spray drying et freeze drying, ainsi que l'effet de 12 combinaisons de matériaux d'encapsulation sur l'efficacité de la micro-encapsulation. L'efficacité de la micro-encapsulation par freeze drying était généralement supérieure à celle du spray drying. Le procédé par spray drying a présenté des particules plus fines, plus régulières et plus sphériques. La teneur moyenne en humidité des microparticules a été d'environ ou inférieure à

5%. Les microparticules obtenues par spray drying ont été plus jaunes que celles obtenues par freeze drying. Les microparticules de curcumine ont montrés une stabilité améliorée aux températures élevées et les conditions acides que la curcumine libre. Alors que les formules avec de l'amidon modifié comme matériau d'encapsulation a présenté une stabilité thermique et acide plus élevée que celles avec de l'inuline.

1.2.4.2. Dithymoquinone

Mahfouz et El-Dakhakhny (1960) ont été les premiers à rendre compte de l'isolement de la «nigellone» de l'huile de la graine de *Nigella Sativa* (*N. sativa*), en utilisant le réactif de Girard.

Cependant, en 1963, El Dakhakhny a pu isoler les composants constitutifs des graines de *N. sativa* de son huile essentielle, parmi lesquels la thymoquinone s'est avéré plus tard être le principal constituant de l'huile volatile. En outre, El-Dakhakhny a déterminé que la «nigellone» isolée plus tôt était un dimère de la thymoquinone, qui a ensuite été appelé dithymoquinone (DTQ) (Figure I.4). Ce dernier composé s'est avéré former par photodimérisation de la thymoquinone (TQ) suite à une exposition à la lumière du soleil pendant la séparation et l'extraction des quinones de la graine (Gali-Muhtasib et al, 2006).

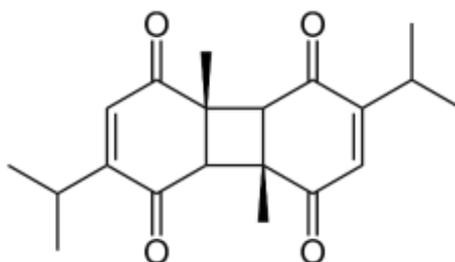


Figure I. 4. Structure de la dithymoquinone (DTQ)

Chakravartya (1993) a étudié in vitro, l'effet de la DTQ sur la libération d'histamine. Cette étude a montré que la DTQ à des concentrations relativement faibles est très efficace pour inhiber la libération d'histamine et cela par inhibition de la protéine kinase C et en facilitant le transport extracellulaire des ions calciques.

Les effets de la nigellone, de la thymoquinone et de l'huile de *N. sativa* sur la sécrétion d'insuline ont été étudiés, Sur des îlots pancréatiques de rats isolés, en présence de glucose à 3, 5,6 et 11,1 mM. En présence d'huile, de DTQ et de TQ, une diminution de la glycémie est observée après 2, 4 et 6 semaines. Cet effet hypoglycémiant peut être médié par des actions extrapancréatiques plutôt que par une libération d'insuline stimulée (Ramadan, 2007).

El-Dakhakhny et al., (2002) ont également montré que l'huile de *N. Sativa* ainsi que la DTQ et la TQ exercent des actions inhibitrices sur la production de médiateurs de l'inflammation de type leucotriène in vitro. Alors que la thymoquinone exerce une forte activité inhibitrice (IC50: 0,3 mg / ml), la nigellone est beaucoup moins active (IC50: 12 mg / ml), probablement en raison de la perte d'activité antioxydante par polymérisation. L'action antioxydante élevée des huiles et de ses composants suggère leur importance pour le traitement de diverses maladies survenant avec la participation d'espèces réactives de l'oxygène.

Les surfaces moléculaires de TQ et de la DTQ possèdent un nombre significatif de régions déficitaires d'électrons chargées positivement de sorte qu'elles peuvent être soumises à des attaques nucléophiles par le glutathion et les bases nucléotidiques de l'ADN, provoquant ainsi une toxicité cellulaire due à l'épuisement du glutathion et aux dommages de l'ADN dus à l'oxydation des bases nucléotidiques (Faiza et al, 2017).

La thymoquinone et de la dithymoquinone sont tous deux similaires en ce sens qu'ils ont tous les deux des atomes d'oxygène sur les positions 1,4 du noyau benzénique, qui contribuent à leurs propriétés anti-oxydantes (Faiza et al, 2017).

La dithymoquinone est l'un des composés actifs présents dans la graine de cumin noir (*Nigella Sativa*), qui est bien connue pour ses effets positifs sur l'homme dans diverses conditions telles que tumeur, cancer, clairance de la toxicité hépato-rénale, diabète (Ait Mbarek et al, 2007 ; Padhye et al, 2008 ; Ragheb et al, 2009 ; Hamed et Ali, 2013 ; Mathur et al, 2011).

N. Sativa appartient à la famille des renonculacées et est probablement l'une des plantes médicinales les plus importantes de l'histoire (figure I.5). Il est mentionné dans différents manuels historiques et religieux. En Asie du Sud, la graine de cette plante est populairement connue sous le nom de «Kalonji» au Moyen-Orient, le nom le plus courant est «habbat us sauda» et le nom populaire de cette plante en anglais est «black cumin» (Gilani et al., 2004; Tavakkoli et al., 2017). Le Prophète Muhammad (PSL) a conseillé: «Holdonto utilise le cumin noir, car il peut guérir toutes les maladies sauf la mort» (Goreja, 2003)

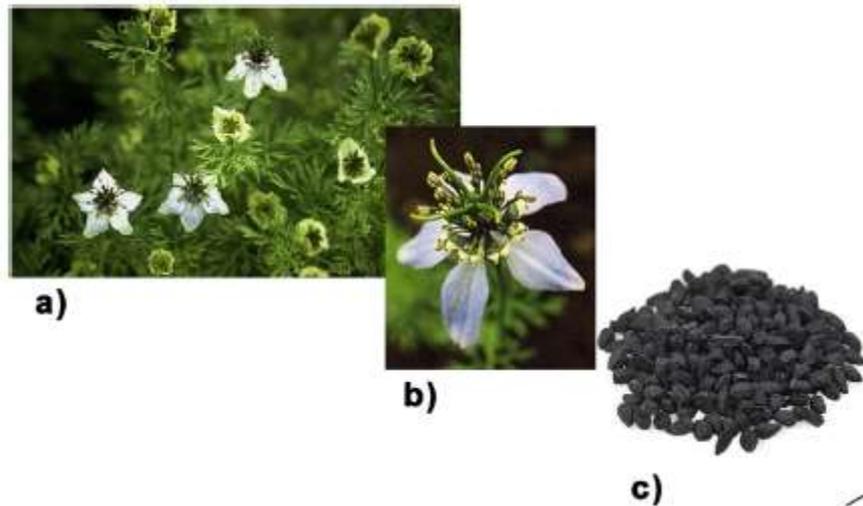


Figure I. 5. Plante de *Nigella Sativa* (a), sa fleur (b) et ses graines (Darakhshana et al, 2015).

Rahman (2020) a décrit comment *Nigella Sativa* en combinaison avec Zn pourrait être utile comme un complément pour traiter le COVID-19. Cependant, il est important d'identifier les bonnes doses à la fois pour la graine noire ou ses dérivés tels que l'huile.

Kulyar et al., (2020) ont étudié les effets régulateurs immunitaires possibles de *Nigella Sativa* sur la pandémie de COVID-19. Leur examen a révélé que la thymoquinone, la nigellidine et l' α -hédérine de *Nigella Sativa* peuvent être un influent potentiel dans le renforcement de la réponse immunitaire sur des bases moléculaires.

I.2.5. Procédés de la micro-encapsulation

Le choix de la méthode de préparation des microparticules dépend essentiellement de la matière première destinée à être utilisée et des caractéristiques de solubilité de la substance active à associer aux particules. Les procédés de la micro-encapsulation peuvent être divisés en trois catégories (Benita, 2006; Richard et Benoit, 2000):

- les procédés physico-chimiques qui sont basés sur des variations de solubilité des matériaux enrobants sous l'effet de variations de conditions physiques comme la température, le pH...
- les procédés chimiques ou la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et l'encapsulation de la matière active se déroulent de manière simultanée.
- les procédés mécaniques comme l'extrusion ou la formation de gouttes...

Les principales méthodes d'encapsulation sont regroupées dans le tableau (I. 1).

Tableau I. 1. *Technique d'encapsulation selon les différents procédés (Legrand et al., 2007).*

Type de procédé	Mode d'encapsulation	structure de microparticules obtenues	Taille de microparticules obtenues (µm)
Procédés physicochimiques	Coacervation simple	Microsphères / Microcapsules	20-200
	Coacervation complexe	Microcapsules	5-200
	Evaporation-extraction de solvant	Microsphères	0,5-200
	Gélification thermique	Microsphères	30-300
	Gélification ionique	Microsphères	>200
Procédés chimiques	Polycondensation interfaciale	Microcapsules	0,5-100
	Polymérisation en milieu dispersé	Microsphères	0,1-15
Procédés mécaniques	Spray-coating	Microcapsules	>100
	Spray-drying	Microsphères / Microcapsules	1-50
	Extrusion-broyage-sphéronisation	Microsphères	>50
	Congélation de gouttes	Microsphères	>200

Le spray drying est l'un des techniques de la micro-encapsulation, il est couramment utilisée en raison de sa rentabilité, de sa flexibilité et de son fonctionnement continu (Gouin, 2004; Jafari et al, 2008; Ré, 2006) (Figure I.6).

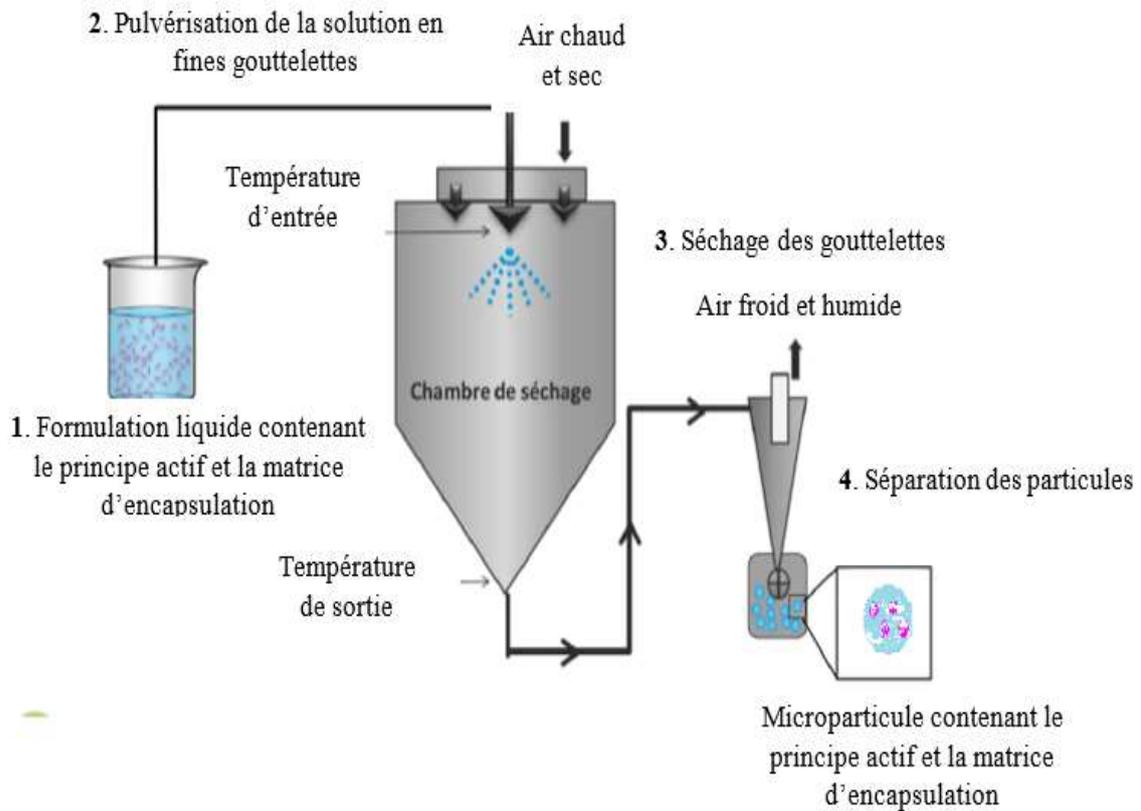


Figure I. 6. Schéma de procédé de micro-encapsulation par spray-drying

I.3.Polymères

I.3.1. Définition

Un polymère est une macromolécule composée d'une répétition de sous-unités, appelées monomères, liées par des liaisons covalentes. Les homopolymères (figure II.7) sont composés d'un type de monomère A. La molécule du polymère sera représentée par An ou n est un nombre entier. Tandis que les copolymères sont composés de deux ou plusieurs types de monomères (Ferry et al, 2020).



Figure I. 7. Structure d'un homopolymère (A : monomère).

Les monomères sont des molécules organiques généralement constitués des atomes de carbone liés à l'hydrogène, à l'oxygène ou à l'azote, mais il est souvent possible de trouver d'autres éléments chimiques tels que : Si, Cl, B, P, F et S (Pertici, 2012). Ces molécules (monomères) sont bi- ou polyfonctionnelles pour cela ils présentent au moins deux groupements réactifs (Nicholson, 2006).

Ce processus de transformation de molécules monomères à un polymère est connu sous le terme de polymérisation (Zhou et al, 2013)

I.3.2. Classifications des polymères

Les polymères peuvent être classés selon divers critères, qui ne s'excluent pas les uns les autres :

I.3.2.1. Classifications selon leurs origines

Les polymères selon leur origine en trois catégories :

- **Polymères naturels**

Ils sont obtenus à partir de sources végétales ou animales (également appelés biopolymères). Ils ont une excellente biocompatibilité, des propriétés mécaniques uniques et imitent étroitement l'environnement cellulaire. Ces polymères sont biodégradables via des mécanismes enzymatiques et hydrolytiques, ils trouvent ces applications dans les pansements, les greffes, les fibres et les tissus (Achenie et Pavurala, 2018). Parmi exemples des polymères naturels intermoléculaires telles que les liaisons hydrogène sont responsables de la force et des propriétés physiques des macromolécules naturelles (Peng et al, 2020).

- **Polymères synthétiques (artificiels)**

Ce sont des polymères artificiels synthétisés dans les laboratoires. Ces polymères ont une excellente reproductibilité et peuvent être conçus avec des propriétés physiques et chimiques appropriées. Ils peuvent être adaptés à des applications spécifiques en influençant leur taux de dégradation. Leur vitesse de dégradation peut être influencée en modifiant leurs propriétés mécaniques ou chimiques et leur poids moléculaire (Hacker et al, 215 ; Hacker et al, 2017 ; Shrivastava, 2018). Les interactions inter / intramoléculaires qui en résultent comme les interactions dipôle-dipôle sont responsables des propriétés physiques des macromolécules synthétiques (Ouellette et al, 2015).

- **Polymères semi-synthétiques**

Ils sont obtenus par la modification chimique de polymères naturels afin de transformer certaines de leurs propriétés (Lyulin et Larin, 2014). Par exemple, les groupements fonctionnel OH de la cellulose peuvent être modifiés pour obtenir différents produits aux propriétés variées. Ainsi, la cellulose nitrosée forme suivant le taux de nitrosation des matières plastiques, des peintures, des vernies ou des explosifs (Christophe Chassanieux et al. 2008).

I.3.2.2. Classifications selon la disposition des monomères

- **Homopolymères** : Ils sont formés à partir d'un seul type de monomères (figure II.6).
- **Copolymères** : ils sont composés d'au moins deux types de monomère différent, Ces derniers peuvent être organisés le long du squelette selon diverses manières (Hasirci et al, 2017 ; Ferry et al, 2020 ; Speight, 2020) (figure I.8).
 - **Copolymères alternés** : les monomères sont régulièrement alternés le long des chaînes.
 - **Copolymères statistiques** : les motifs de répétition sont répartis aléatoirement le long de la chaîne.
 - **Copolymères en bloc** : ils ont deux ou plusieurs sous-unités homopolymères liées par des liaisons covalentes, Ces copolymères peuvent être des copolymères diblocs qui se présentent sous la forme de blocs de type AB, des copolymères triblocs qui sont formés comme des blocs de type ABA, etc.
 - **Copolymères greffés** : ils contiennent des chaînes latérales qui ont une composition ou une configuration différente de la chaîne principale.



Figure I. 8. Différents types de polymères selon la disposition des monomères. (1) Homopolymère, (2) copolymère alterné, (3) copolymère statistiques, (4) copolymère en bloc, (5) copolymère greffé et (A, B) monomère.

I.3.3. Théorie de Flory-Huggins des mélanges de polymères

La théorie de Flory-Huggins est à la base de la thermodynamique des solutions de petites molécules, des solutions de polymère et des mélanges de polymères. Il en existe d'excellentes présentations dans la littérature (Rubinstein et Colby, 2003).

Le modèle de réseau de Flory-Huggins souvent utilisé pour expliquer les phénomènes de dispersion dans les mélanges de polymères en solution (polymère /solvant) mais appliqué également pour les différents mélanges comme les mélanges polymère/polymère.

L'énergie libre de mélange comprend une contribution entropique qui traduit la tendance des molécules à adopter le plus de configurations possibles sur le réseau et une contribution enthalpique associée à la variation d'énergie qui se produit lorsque deux molécules d'espèces différentes sont mises en contact.

Considérons un mélange binaire constitué de N_1 et N_2 molécules de polymère, de degré de polymérisation X_1 et X_2 respectivement, distribuées sur un réseau contenant N_0 sites ($N_0 = X_1 N_1 + X_2 N_2$) avec chaque macromolécule de polymère occupent plusieurs cellules adjacentes (le polymère 1 occupe $X_1 N_1$ sites et le polymère occupe $X_2 N_2$ sites) (Figure II.9). Le volume total de réseau est la somme des deux volumes des deux composants à l'état pur. On définit le paramètre Ω comme étant le nombre des différents arrangements des molécules sur le réseau (Melissa, 2017) :

$$\Omega = \frac{(N_1 + N_2)!}{N_1! N_2!} \quad (\text{I. 1})$$

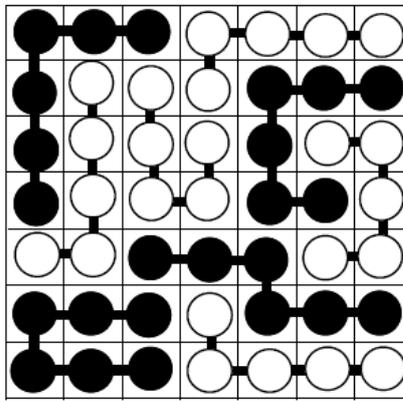


Figure I. 9. Modèle de Flory-Huggins.

Les deux constituants du mélange sont placés au hasard sur les sites d'un réseau. Une macromolécule i ($i = 1$ ou 2) est constituée de X_i unités d'une même espèce reliées par un lien. Ce modèle décrit un mélange de solutions régulières ($N_1 = N_2 = 1$), un mélange polymère-solvant ($N_1 = N$ et $N_2 = 1$) ou un mélange de deux polymères (N_1 et $N_2 \neq 1$).

L'entropie totale du mélange par site est ensuite calculée à partir de la loi de Boltzmann :

$$\Delta S_M^{N_0} = k_b \ln \Omega \quad (\text{I. 2})$$

Où, k_b est la constante de Boltzmann ($k_b = 1,38064852 \times 10^{-23} \text{ m}^2 \text{ kg s}^{-2} \text{ K}^{-1}$).

En utilisant l'approximation de Stirling : $\ln(N!) \approx N \ln N - N$, et en raisonnant en moles de site, l'équation (I.2) devient :

$$\Delta S_M = -R(n_1 \ln \varphi_1 + n_2 \ln \varphi_2) \quad (\text{I.3})$$

Avec,

n_i : le nombre de mole ou $n_i = N_i / N_A$ (N_A : le nombre d'Avogadro, $N_A = 6,025 \cdot 10^{23}$ atomes/mol).

R : la constante des gaz parfaits ($R = 8,3144621 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$),

φ_i : la fraction volumique des monomères de chaque polymère i ,

$$\varphi_i = \frac{X_i N_i}{X_1 N_1 + X_2 N_2} \quad (\text{I.4})$$

On a;

$$n_i = \frac{\varphi_i V}{N_i v_0} \quad (\text{I.5})$$

V : le volume total de réseau,

v_0 : volume de chaque site de réseau.

On remplace n_i dans l'équation (I.3) et on obtient :

$$\Delta S_M = -R \left(\frac{\varphi_1}{X_1} \ln \varphi_1 + \frac{\varphi_2}{X_2} \ln \varphi_2 \right) \quad (\text{I.6})$$

Nous observons que ce terme est toujours positif ce qui indique que l'entropie favorise le mélange.

L'enthalpie de mélange pour une mole s'écrit (Hassou, 2007) :

$$\Delta H_M = R T \chi_{12} \varphi_1 \varphi_2 \quad (\text{I.7})$$

χ_{12} : est le paramètre d'interaction polymère 1 et polymère 2 de Flory-Huggins qui traduit le Bilan énergétique des interactions. Il s'écrit comme suit :

$$\chi_{12} = \frac{Z}{2RT} (2R_{12} - R_{11} - R_{22}) \quad (\text{I.8})$$

Z : est le nombre de coordination ou nombre de voisins les plus proches ($p = 6$ dans un réseau cubique).

E11, E22, E12 respectivement les énergies de liaison entre les molécules de polymères 1, de polymère 2 et de polymère 1 - polymère 2.

Dans le cas de polymères, la miscibilité des différents constituants peut être vérifiée en se basant sur la thermodynamique des mélanges par le calcul de l'enthalpie libre de mélange ΔG donnée par :

$$\Delta G_M = \Delta H_M - T\Delta S_M \quad (I.9)$$

L'énergie libre de mélange comprend une contribution entropique qui traduit la tendance des molécules à adopter le plus de configurations possibles sur le réseau et une contribution enthalpique associée à la variation d'énergie qui se produit lorsque deux molécules d'espèces différentes sont mises en contact.

On remplaçant ΔH_M et $T\Delta S_M$ l'équation (I.9) devient:

$$\Delta G_M = R T \left(\frac{\varphi_1}{X_1} \ln \varphi_1 + \frac{\varphi_2}{X_2} \ln \varphi_2 + \chi_{12} \varphi_1 \varphi_2 \right) \quad (I.10)$$

Quand le paramètre d'interaction de Flory est négatif ou très faible, l'enthalpie libre devient négative. L'estimation de χ_{12} permet d'avoir une idée sur l'affinité entre les deux polymères présents dans un mélange: χ_{12} élevé indique que les deux polymères présentent des interactions faibles. A l'inverse, des interactions préférentielles favorisant la miscibilité entraînent une diminution de χ_{12} (Kausch et al, 2001).

I.3.4. polyéthylène glycol

a) Composition

Le polyéthylène glycol (PEG) est un polymère linéaire d'oxyde d'éthylène avec un groupement terminal hydroxyle, il appartient à la famille des polyéthers. Ce sont les polymères qui ont la structure chimique la plus simple (Soni et al, 2020), cette structure est illustrée sur la figure (II.10).

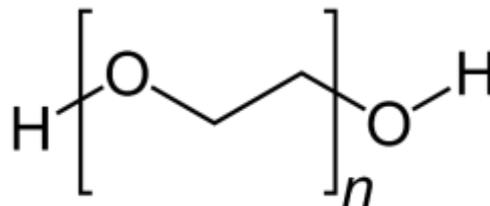


Figure I. 10. Structure de polyéthylène glycol (PEG).

Le PEG peut être synthétisé par polymérisation de l'oxyde d'éthylène (OE) avec de l'eau, du monoéthylène glycol ou du diéthylène glycol, dans des conditions alcalines (Fruijtier-P'olloth, 2005).

b) Propriétés

Les PEG sont des polymères linéaires disponibles dans le commerce à différents poids moléculaire allant de 200 à 10 000 000 g / mol. Ils sont dotés de plusieurs propriétés (D'souza et Shegokar, 2016) :

- Les PEG de poids moléculaire 200-600 sont des liquides clairs et ceux de plus de 1000 existent sous forme de solides semi-cristallins à température ambiante. Les grades de poids moléculaires supérieurs à 20 000 sont souvent appelés oxydes de polyéthylène (PEO) (Gullapalli et Mazzitelli, 2015)
- Ils ont une grande flexibilité et ils sont hydrosolubles et biocompatibles (Harris et Chess, 2003).
- Ils sont électriquement neutres à tout pH (Xiao et al, 2013).
- La dégradation thermique du PEG est accélérée à 195 ° C, couramment observée pour les PEG de MW > 20 k Da (Siegiers et al, 2004).
- Ils ont une thermosensibilité élevée avec un faible potentiel redox. Le mélange ou la copolymérisation avec du PEG de différents poids moléculaires peut manipuler la température de transition vitreuse et le point de fusion. Cet effet plastifiant est à la base de ses propriétés mécaniques (Tessmar et al, 2007).
- Une forte solubilité du PEG avec la plupart des solvants organiques et inorganiques et forme une monocouche à l'interface air-eau (Pasut et Veronese, 2012).

c) Applications

Le PEG est un polymère biocompatible hydrophile, peu coûteux, flexible, approuvé par la FDA pour de nombreuses applications et facile à obtenir en grandes quantités, était déjà utilisé dans l'industrie pour de nombreuses applications dont (Jokerst et al, 2011 ; Poovi et al, 2018) :

- Un additif pour la production de papier, le contrôle de la viscosité de l'encre d'imprimerie,
- Comme agent précipitant des protéines en biologie,
- Comme agent inducteur de fusion cellulaire,
- Comme excipient dans de nombreuses formulations pharmaceutiques ou cosmétiques,

- Comme additif alimentaire en raison à ses propriétés faibles ou non toxiques.

Des polymères biodégradables PEGylés ont été utilisés comme matériaux d'encapsulation pour un certain nombre de médicaments pour prolonger sa demi-vie et réduire la fréquence de dosage (Elbert DL, Hubbell, 1996). Par exemple, PCL-PEG-PCL pour la lidocaïne (BCS 1) (Yin et al, 2009), les nanogels de polyamine PEGylés pour la délivrance de siRNA (Tamura et al, 2009) et les micelles de copolymère PEG-PLGA pour la doxorubicine (Yang et al, 2007).

Wu et al, 2013 ont effectué des simulations de la cécropine P1 greffée à la surface de la silice via un réticulant PEG, montrant l'effet de la taille du PEG et de la force ionique sur la conformation et l'activité antimicrobienne du peptide.

Han et Lee ont simulé l'interaction de la magainine 2 et de la tachyplésine I PEGylée avec les bicouches lipidiques, montrant que la PEGylation réduit la force de liaison entre les peptides et les surfaces bicouche, ce qui se produit de manière plus significative pour la magainine 2 hélicoïdale que pour la tachyplésine I en feuille (Han et Lee, 2013).

Asadzadeh et al, 2020 ont simulé l'interaction de GF-17 avec le chitosane, le PEG ou les deux, ils ont montré que le peptide a interagit plus étroitement avec le PEG qu'avec le chitosane, conduisant à une hélicité plus faible en présence de PEG.

Récemment, Jafari et al, 2019 ont simulé de la magainine 2 encapsulée au PEG et ils ont constaté que l'interaction PEG-peptide est modulée de manière significative par les résidus aromatiques et basiques du peptide.

Tanis et Karatasos (2009) ont réalisé des simulations d'un dendrimère greffé avec une seule chaîne PEO, montrant l'effet du pH sur la conformation du PEO et son interaction de liaison hydrogène avec le dendrimère. Karatasos (2013) a également simulé le complexe de polyesters hyperramifiés PEGylés et de doxorubicine, montrant les effets de la taille du PEG et de la charge de la doxorubicine sur les interactions des liaisons hydrogènes entre les polyesters PEGylés et la doxorubicine.

Au début des années 2010, la plupart des études de simulation se sont concentrées sur la conformation des chaînes PEG et leurs interactions avec la surface des nanotubes de carbone. Uddin et al., ont effectué des simulations des nanotubes de carbone avec un mélange de PEO et d'eau, et leurs calculs d'énergie libre ont montré une faible adsorption de PEO sur la surface des nanotubes de carbone, qui a été expliquée par des contributions entropiques et enthalpiques (Uddin et al., 2011).

I.4. Conclusion

Les plantes s'imposent sur la planète par leur aspect, leur exubérance et leur mystère. Elles sont utilisées comme des médicaments par les Anciens dans les plus vieilles civilisations. La dithymoquinone et la curcumine sont des composés qui sont extraites des plantes. Ils ont des effets positifs sur l'homme dans divers pathologies. Ces deux molécules ont des faibles solubilités dans l'eau.

Diverses techniques sont utilisées pour surmonter les problèmes de solubilité des molécules. La technique de la micro-encapsulation a été largement utilisée pour augmenter la solubilité. Cette technique regroupe l'ensemble des technologies permettant l'enrobage ou le piégeage de principe actif sous forme solide, liquide, ou gazeuse dans un matériau support.

Les polymères sont très utilisés dans la micro-encapsulation comme des matériaux enrobants, ces polymères peuvent être des polymères naturels ou synthétiques ou semi synthétiques. Le polyéthylène glycol (PEG) est un polymère linéaire d'oxyde d'éthylène. En raison de ses excellentes propriétés de solubilité, Il attire de plus en plus l'attention pour être utilisées comme véhicules de distribution des principes actifs.

Références bibliographiques

Achenie L.E.K., Pavurala N. On the modeling of oral drug delivery. *Quantitative Systems Pharmacology*, 1st edition, Elsevier B.V., 42, 305-324. 2018.

Aggarwal B. B., Kumar A., & Bharti A. C. Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer Research*, 398(1 A), 363-398. 2003.

Ait Mbarek L., Ait Mouse H., Elabbadi N., Bensalah M., Gamouh A., Aboufatima R., Ziad A. Anti-tumor properties of blackseed (*Nigella sativa* L.) extracts. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(6), 839-847. 2007.

Arango-Ruiz Á., Martín Á., Cosero M. J., Jiménez C., Londoño J., Encapsulation of curcumin using supercritical antisolvent (SAS) technology to improve its stability and solubility in water. *Food Chemistry*, 258 (30), 156-163. 2018.

Aravamudhan A., Ramos D.M., Nada A.A., Kumbar S.G., Natural polymers: polysaccharides and their derivatives for biomedical applications, in: *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*, Elsevier Inc. 2014.

Asadzadeh H., Moosavi, A., Arghavani J.H. The effect of chitosan and PEG polymers on stabilization of GF-17 structure: A molecular dynamics study. *Carbohydrate Polymers*, 237, 116124. 2020.

Bansode S.S., Banarjee S.K., Gaikwad D.D., Jadhav S.L., Thorat R.M. Microencapsulation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1 (2), 38-43. 2010.

Barbucci R., *Integrated Biomaterials Science*. Springer Science & Business Media. 2002.

Benet Leslie Z. The Role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(1), 34–42. 2013.

Benita S. *Microencapsulation: Methods and Industrial Applications*. 2nd Edition, Taylor and Francis Group, New York. 2006.

Bhatia S., *Natural Polymer Drug Delivery Systems*, Springer International Publishing, Cham, Switzerland. 2016.

Broeckx G., Vandenneuvel D., Claes I.J.J., Lebeer S., Kiekens F. Drying techniques of probiotic bacteria as an important step towards the development of novel pharmabiotics. *International Journal of Pharmaceutics*, 505, 303–318. 2016.

Cano-Higuita D. M., Malacrida C. R., Telis V. R. N. Stability of curcumin microencapsulated by spray and freeze drying in binary and ternary matrices of maltodextrin, gum arabic and modified starch. *Journal of food processing and preservation*, 39(6), 2049-2060. 2015.

Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Annals of Allergy*, 70 (3), 237-242. 1993.

- Cheng A.L., Hsu C.H., Lin J.K., Hsu M.M., Ho Y.F., Shen T.S., Ko J.Y., Lin J.T., Lin B.R., Wu M.S., Yu H.S., Jee S.H., Chen G.S., Chen T.M., Chen C.A., Lai M.K., Pu Y.S., Pan M.H., Wang Y.J., Tsai C.C., Hsieh C.Y. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Research*, 21 (4B), 2895-2900. 2001.
- Combette P., Ernoult I., *Physique des polymères : Structure, fabrication, emploi. Tome I, Collection enseignement des sciences.* 2005.
- D'souza A.A., Shegokar R., Polyethylene glycol (PEG): A versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 13(9):1257-75. 2016.
- Da Rocha B.A., Francisco C.R.L., de Almeida M., Ames F.Q., Bona E., Gonçalves, C.A. Bersani-Amado F.V.L.O.H., Antiinflammatory Activity Of Carnauba Wax Microparticles Containing Curcumin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 59, 101918. 2020.
- Darakhshana S., Pour A. B., Colagar A. H., Sisakhtnezhad S., Thymoquinone and its therapeutic potentials. *Pharmacological Research*, 95–96,138–158. 2015.
- Das S.K., Nakka S.R., Rajabalaya R., Mukhopadhyay H.K., Halder T., Palanisamy M., Khanam J., Nanda A. Microencapsulation techniques and its practice. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Technology* 6 (2), 1-23. 2011.
- Elbert D.L, Hubbell J.A. Surface Treatments of Polymers for Biocompatibility. *Annual Review of Materials Science*, 26, 365-94. 1996.
- El-Dakhakhny M., Mady N.J, Lembre N., Ammon H.P. Nigella sativa oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. *J Ethnopharmacol*, 81, 161-4. 2002.
- Estevinho B.N., Rocha F., Santos L., Alves A. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications: a review. *Trends in Food Science and Technology*, 31 (2), 138-155. 2013.
- Faiza M., Abdullah T., Wang Y. Dithymoquinone as a novel inhibitor for 3-carboxy-4-methyl- 5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) to prevent renal Failure. 1-27. 2017.
- FDA, Draft – Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administred Drug Products », U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 2002.
- Ferry M., Roma G., Cochin F., Esnouf S., Dauvois V., Nizeyimana F., Gervais B., Ngonoravache Y., Polymers in the Nuclear Power Industry, in, « *Comprehensive Nuclear Materials*, 2nd edition, Elsevier Ltd, 3, 545-580. 2020.
- Fruijtjer-P'olloth C., Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs). *Toxicology*, 214: 1-38. 2005.

- Gali-Muhtasib H., El-Najjar N., Schneider-Stock R. The medicinal potential of black seed , (Nigella sativa) and its components, *Lead Molecules from Natural Products*, Elsevier B.V. 133-153. 2006.
- Ghosh S.K. Functional coatings and microencapsulation: a general perspective. WILEY-VCH Verlag GmbH et Co. KGaA, Weinheim, 1-28. 2006.
- Gilani A.-u.H., Jabeen Q., Khan M.A.U. A review of medicinal uses and pharmacological activities of Nigella sativa. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 7(4), 441-445. 2004.
- Goreja W.G., *Black Seed: Nature's Miracle Remedy*, NY7 Amazing Herbs Press, New York. 2003.
- Gouin, S. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends in Food Science & Technology*, 15(7), 330-347. 2004.
- Gullapalli R. P., Mazzitelli C.L., Polyethylene glycols in oral and parenteral formulations – A critical review, *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 219-239. 2015.
- Guo J., Li P., Kong L., Xu B., Microencapsulation of curcumin by spray drying and freeze drying, *LWT*, 132, 109892. 2020.
- Gupta A.K., Dey B.K. Microencapsulation for controlled drug delivery: a comprehensive review. *Sunsari Technical College Journal* 1 (1), 48-54. 2012.
- Hacker M.C., Krieghoff J., Mikos A.G., Synthetic polymers, in: *Principles of Regenerative Medicine*, third ed., Elsevier Inc. 559–590. 2019.
- Hamed M. A., Ali S.A. Effects of black seed oil on resolution of hepato-renal toxicity induced by bromobenzene in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17(5), 569-81. 2013.
- Han E.; Lee H. Effects of pegylation on the binding interaction of magainin 2 and tachyplesin I with lipid bilayer surface. *Langmuir*, 29, 14214–14221. 2013.
- Harris J.M, Chess R.B. Effect of pegylation on pharmaceuticals. *Nature reviews Drug discovery*, 2, 214-21. 2003.
- Hasirci V., YilgorHuri P., Endogan Tanir T., Eke G., Hasirci N. *Polymer Fundamentals: Polymer Synthesis*, in *Materials Science and Materials Engineering*, Elsevier Inc, 1, 478-506. 2017.
- Hassou M. x., *Modélisation et simulation de la Formation des Nanocapsules polymériques par la méthode d'émulsion-diffusion*, thèse de doctorat, à l'université Claude Bernard - Lyon 1. 2003.
- He J., Giusti, M.M. Anthocyanins: natural colorants with health-promoting properties. *Annual Review of Food Science and Technology*, 1, 163-187. 2010.
- Jafari M.; Doustdar F.; Mehrnejad F. Molecular Self-Assembly Strategy for Encapsulation of an Amphipathic α -Helical Antimicrobial Peptide into the Different Polymeric and

- Copolymeric Nanoparticles. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 59, 550–563. 2019.
- Jafari S. M., Assadpoor E., He, Y., Bhandari B. Encapsulation efficiency of food flavours and oils during spray drying. *Drying Technology*, 26(7), 816-835. 2008.
- Jokerst J.V., Lobovkina T., Zare R.N., F.M., Gambhir S.S. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. *Nanomedicine*, 6, 715-728. 2011.
- Jyothi N.V.N., Prasanna P.M., Sakarkar S.N., Prabha K.S., Ramaiah P.S., Srawan G.Y. Microencapsulation techniques, factors influencing encapsulation efficiency. *Journal of Microencapsulation*, 27 (3), 187-197. 2010.
- Karatasos K. Self-association and complexation of the anti-cancer drug doxorubicin with PEGylated hyperbranched polyesters in an aqueous environment. *Journal of Physical Chemistry B*, 117, 2564-2575. 2013.
- Kuang S.S., Oliveira J.C., Crean A.M. Microencapsulation as a tool for incorporating bioactive ingredients into food. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 50, 951-968. 2010.
- Kulyar M.F.E.A., Li R., Mehmood K., Waqas M., Li K., Li J. Potential influence of *Nagella sativa* (Black Cumin) in reinforcing immune system: a hope to decelerate the COVID-19 pandemic. *Phytomedicine*, 85,153277. 2021.
- Legrand P., Benoit J.P., Briançon S., Fattal E., Fessi H., Passirani C. Sphéroïdes et formes vectorisées. Maloine. Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique. Maloine, Paris. 2007.
- Lin C.C., Lin H.Y., Chen H.C., Yu M.W., Lee M.H. Stability and characterization of phospholipid-based curcumin-encapsulated microemulsions. *Food Chemistry*, 116 (4), 923-928. 2009.
- Liu W., Chen X. D., Cheng Z., Selomulya C. On enhancing the solubility of curcumin by microencapsulation in whey protein isolate via spray drying, *Journal of Food Engineering* 169, 189-195. 2016.
- Lucas J., Ralaivao M., Estevinho B.N., Rocha F. A new approach for the microencapsulation of curcumin by a spray drying method, in order to value food products. *Powder Technology*, 362, 428-435. 2020.
- Lyulin S.V., Larin S.V, Thermal properties of bulk polyimides: insights from computer modeling versus experiment. *Soft Matter*, 10, 1224-1232. 2014.
- Madene A., Jacquot M., Scher J., Desobry S. Flavour encapsulation and controlled release. *International Journal of Food Science & Technology*, 41 (1), 1-21. 2006.
- Mahfouz M., Abdel Maguid R., El-Dakhakhny M. Effectiveness of nigellone in asthma in adults. *Alexandria Journal of Medicine*, 6,543-7. 1960.

- Mathur M. L., Gaur J., Sharma R., Haldiya K. R. Antidiabetic properties of a spice plant *Nigella sativa*. *Journal of Endocrinology and Metabolism*, 1(1), 1-8. 2011.
- Melissa A. S. Étude de la miscibilité des polymères par la méthode de coalescence des grains en vue du recyclage des DEEE par rotomoulage, à l'École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers à Paris. 2017.
- Meng F.B, Zhang Q., Li Y-C., Li J-J., Liu D-Y., Peng L.-X. Konjac glucomannan octenyl succinate as a novel encapsulation wall material to improve curcumin stability and bioavailability. *Carbohydrate Polymers* 238, 116193. 2020.
- Nesterenko, A., Alric, I., Silvestre, F., Durrieu, V. Vegetable proteins in microencapsulation: a review of recent interventions and their effectiveness. *Industrial Crops and Products*, 42, 469-479. 2013.
- Nesterenko, A., Alric, I., Silvestre, F., et al. Vegetable proteins in microencapsulation: a review of recent interventions and their effectiveness. *Industrial Crops and Products*, 42, 469–479. 2013.
- Nicholson J. W., *The chemistry of polymers*, 3^{ème} édition, Royal Society of Chemistry, Londres, UK. 2006.
- Ouellette J.R., Rawn J.D. Synthetic polymers, in: *Principles of Organic Chemistry*, 1st edition, Elsevier Inc, 397-419. 2015.
- Padhye S., Banerjee S., Ahmad A., Mohammad R., Sarkar F. H. From here to eternity-the secret of Pharaohs: Therapeutic potential of black cumin seeds and beyond. *Cancer therapy*, 6(b), 495. 2008.
- Pangestuti R., Kim S.K. Biological activities and health benefit effects of natural pigments derived from marine algae. *Journal of Functional Foods*, 3 (4), 255-266. 2011.
- Pasut G, Veronese FM. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*, 161, 461-72. 2012.
- Peanparkdee M., Iwamoto S., Yamauchi R. Microencapsulation: a review of applications in the food and pharmaceutical industries. *Reviews in Agricultural Science*, 4, 56-65. 2016.
- Peng Y.Y, Srinivas S., Narain R., Nature and molecular structure of polymers, in *Polymer Science and Nanotechnology*, Elsevier Inc, 13-19, 2020.
- Pertici G., The effect of molecular structure on the properties of biomedical polymers, in: *Durability and Reliability of Medical Polymers*, Woodhead Publishing Limited, 30-48. 2012.
- Poovi G., Damodharan N., Pegylation: Concept, Application, Characterization, PEG Reagents and its Various Shapes and Functionalization Agent, *European Journal of Applied Sciences*, 10 (1), 01-14. 2018.

- Ragheb, A., Attia, A., Eldin, W. S., Elbarbry, F., Gazarin, S., & Shoker, A. The protective effect of thymoquinone, an anti-oxidant and anti-inflammatory agent, against renal injury. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, 20(5), 741. 2009.
- Rahman M.T. Potential Benefits of Combination of *Nigella sativa* and Zn Supplements to Treat COVID-19. *Journal of Herbal Medicine*, 23, 100382. 2020.
- Ramadan M. Nutritional value, functional properties and nutraceutical applications of black cumin (*Nigella sativa* L.). *International Journal of Food Science & Technology*, 42, 1208-1218. 2007.
- Ré M.I. Formulating drug delivery systems by spray drying. *Drying Technology*, 24(4), 433-446. 2006.
- Richard J. and Benoit J.P. Micro-encapsulation. *Techniques de l'ingénieur*, paris, 2000.
- Rubinstein M., Colby R.C., *Polymer Physics*, Oxford University Press, 2003.
- Saifullaha M., Shishir M.R.I., Ferdowsi R., Rahman M.R.T., Vuong Q.V., Micro and nano encapsulation, retention and controlled release of flavor and aroma compounds. *Trends in Food Science & Technology*, 86, 230-251. 2019.
- Shrivastava A., Introduction to plastics engineering, in: *Introduction to Plastics Engineering*, William Andrew. 2018.
- Siegers C, Biesalski M, Haag R. Self-assembled monolayers of dendritic polyglycerol derivatives on gold that resist the adsorption of proteins. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 10, 2831-8. 2004.
- Soni J., Sahiba N., Sethiya A., Agarwal S. Polyethylene glycol: A promising approach for sustainable organic synthesis. *Journal of Molecular Liquids*, 315(1), 113766. 2020.
- Sousdaleff M., Baesso M. L., Neto A. M., Nogueira A. C., Marcolino V. A., Matioli G. Microencapsulation by freeze-drying of potassium norbixin and curcumin with maltodextrin: Stability, solubility, and food application. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(4), 955-965. 2013.
- Speight J.G. Monomers, polymers, and plastics, in: *Handbook of Industrial Hydrocarbon Processes*, 2^{ème} edition, Elsevier Inc. 2020.
- Suganya V., Anuradha V. Microencapsulation and nanoencapsulation: a review. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9 (3), 233-239. 2017.
- Takagi T., Ramachandran C., Bermejo M., Yamashita S., Yu L.X., Amidon G.L. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan. *Molecular pharmaceuticals*. 3 (6), 631-643. 2006.
- Tamura A, Oishi M, Nagasaki Y. Enhanced cytoplasmic delivery of siRNA using a stabilized polyion complex based on PEGylated nanogels with a cross-linked polyamine structure. *Biomacromolecules*, 10, 1818-27. 2009.

- Tanis I.; Karatasos K. Molecular dynamics simulations of polyamidoamine dendrimers and their complexes with linear poly (ethylene oxide) at different pH conditions: Static properties and hydrogen bonding. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 11, 10017-10028.2009.
- Tavakkoli A., Ahmadi A., Razavi B.M., Hosseinzadeh H. Black seed (*Nigella sativa*) and its constituent thymoquinone as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities (suppl. 2017). *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 16, 2-23. 2017.
- Tessmar J.K, Gopferich A.M. Customized PEG-derived copolymers for tissue-engineering applications. *Macromolecular bioscience*, 7, 23-39. 2007.
- Tomaro-Duchesneau C., Saha S., Malhotra M., Kahouli I., Prakash S. Microencapsulation for the therapeutic delivery of drugs, live mammalian and bacterial cells, and other biopharmaceutics: current status and future directions. *Journal of Pharmaceutics*, 1-19. 2013.
- Uddin, N.M. ,Capaldi F.M., Farouk B. Molecular dynamics simulations of the interactions and dispersion of carbon nanotubes in polyethylene oxide/water systems. *Polymer*, 52, 288-296. 2011.
- Vyas C., Poologasundarampillai G., Hoyland J., Bartolo P. 3D printing of biocomposites for osteochondral tissue engineering, in: *Biomedical Composites*, 2^{ème} édition, Elsevier Ltd, 261-302. 2017.
- Wazarkar K., Patil D., Rane A., Balgude D., Kathalewar M., Sabnis A. Microencapsulation: an emerging technique in the modern coating industry. *RSC Advances* 6 (108), 106964-106979. 2016.
- Wikene K. O., Bruzell E., Tønnesen H. H. Characterization and antimicrobial phototoxicity of curcumin dissolved in natural deep eutectic solvents. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80, 26-32. 2015.
- Wu X., Chang H., Mello C., Nagarajan R., Narsimhan G. Effect of interaction with coesite silica on the conformation of Cecropin P1 using explicit solvent molecular dynamics simulation. *Journal of Chemical Physics*, 138, 045103, 2013.
- Wu X., Wei P.H., Zhu X., Wirth M.J., Bhunia A., Narsimhan G. Effect of immobilization on the antimicrobial activity of a cysteine-terminated antimicrobial Peptide Cecropin P1 tethered to silica nanoparticle against *E. coli* O157:H7 EDL933. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 156, 305-312. 2017.
- Xiao X.F, Jiang X.Q, Zhou L.J. Surface Modification of Poly Ethylene Glycol to Resist Nonspecific Adsorption of Proteins. *Chinese journal of Analytical Chemistry*, 41, 445-53. 2013.
- Yadav D., Kumar N. Nanonization of curcumin by antisolvent precipitation: Process development, characterization, freeze drying and stability performance. *International Journal of Pharmaceutics*, 477(1-2), 564-577. 2014.

Yang J, Lee CH, Ko HJ, et al. Multifunctional magneto-polymeric nanohybrids for targeted detection and synergistic therapeutic effects on breast cancer. *Angewandte Chemie (International ed in English)*, 46, 8836-9. 2007.

Yin Q.Q., Wu L., Gou M.L., Qian Z.Y., Zhang W.S., Liu J. Long-lasting infiltration anaesthesia by lidocaine-loaded biodegradable nanoparticles in hydrogel in rats. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, 53(9), 1207-13. 2009.

Zhou Q.H., Li M., Yang P., Gu Y., Effect of Hydrogen Bonds on Structures and Glass Transition Temperatures of Maleimide–Isobutene Alternating Copolymers: Molecular Dynamics Simulation Study. *Macromolecular Theory and Simulations*, 22(2), 107-114, 2013.

Zuanon L. A. C., Malacrida C. R., Telis V. R. N. Production of turmeric oleoresin microcapsules by complex coacervation with gelatin–gum arabic. *Journal of food process engineering*, 36(3), 364-373. 2013.

Chapitre II

Modélisation moléculaire

II.1. Introduction

Dans ces dernières années le monde a marqué un développement important des moyens informatiques qui a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi, tout chimiste peut faire une étude des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire.

Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être réparties en trois catégories :

- Les méthodes quantiques.
- La mécanique moléculaire.
- La dynamique moléculaire.

II.2. Méthodes de la mécanique quantique

Ces méthodes sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM). Leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons. Ces méthodes impliquent des temps de calcul souvent élevés ; ce qui limite leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité.

Les méthodes de modélisation basées sur la mécanique quantique (Leach, 1996) visent à décrire le système étudié par une fonction d'onde qui peut théoriquement être déterminée par résolution de l'équation de Schrödinger (Schrödinger, 1926).

II.2.1. L'équation de Schrödinger

La chimie quantique repose essentiellement sur les méthodes basées sur la résolution de l'équation de Schrödinger (Schrödinger, 1926), qui décrit le mouvement de n électrons et de N noyaux d'un système moléculaire. Cette équation à l'état stationnaire est décrite par la relation suivante:

$$\hat{H}\Psi(r, R) = E\Psi(r, R) \quad (\text{II. 1})$$

Où :

Ψ : la fonction d'onde du système.

E : l'énergie du système.

r et R : les positions des électrons et des noyaux respectivement.

\hat{H} : l'opérateur hamiltonien non relativiste du système (Equation II.2), qui réunit toutes les contributions énergétiques du système : l'énergie cinétique des électrons, l'énergie cinétique des noyaux, l'énergie potentielle de répulsion électron-électron, l'énergie potentielle de répulsion noyau – noyau et l'énergie potentielle d'attraction électron-noyau.

$$\hat{H} = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_i^2 - \sum_{K=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{i=1}^n \sum_{j \neq i}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \sum_{A=1}^N \sum_{B \neq A}^N \frac{Z_A Z_B e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{AB}} - \sum_i^n \sum_A^N \frac{Z_A e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{iA}} \quad (\text{II. 2})$$

Où :

∇_i^2 est l'opérateur d'énergie cinétique correspondant à l'électron i ;

∇_A^2 est l'opérateur d'énergie cinétique correspondant au noyau A ;

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} ;$$

m_e est la masse de l'électron et e sa charge ;

M_A est la masse du noyau A ;

Z_A et Z_B sont les numéros atomiques de noyaux A et B respectivement ;

ϵ_0 est la constante de permittivité de vide ;

$\hbar = h/2\pi$ où : h est la constante de Planck ;

r_{iA} est la distance entre l'électron i et le noyau A ;

r_{ij} est la distance entre les deux électrons i et j ;

R_{AB} est la distance entre les deux noyaux A et B .

II.2.2. Approximations utilisées en chimie quantique

La résolution exacte de l'équation Schrödinger n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Ceci a poussé les scientifiques à chercher des approximations pour la simplifier et la rendre ainsi facile à manipuler pour les systèmes poly-électroniques.

L'approximation de Born-Oppenheimer : les électrons sont beaucoup plus légers que les noyaux (La masse d'un proton est 1836 plus grande que celle d'un électron), leurs mouvements relatifs peuvent être découplés. Ce découplage, appelé approximation de Born-Oppenheimer (Born et Oppenheimer, 1927), consiste à négliger le terme d'énergie cinétique des noyaux dans l'expression de l'hamiltonien électronique.

Approximation orbitale : L'approximation orbitale consiste à représenter la fonction d'onde multiélectronique du système comme le produit de fonctions d'onde monoélectroniques.

II.2.3. Méthodes classiques de chimie quantique

II.2.3.1. Méthodes Ab initio

Les méthodes Ab initio dérivent directement des principes théoriques. Leurs équations n'incluent aucun paramètre empirique ou semi-empirique. En Ab initio on tient compte de tous les électrons de la molécule et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien (Rivail, 1989).

La méthode ab initio la plus connue est celle de Hartree-Fock (HF) (Echenique and Alonso, 2007), dans laquelle la répulsion coulombienne électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte. Seul son effet moyen est inclus dans le calcul.

Pour améliorer la représentation du système électronique issue de l'approximation de Hartree Fock (Burkert et Allinger, 1982) Plusieurs méthodes post Hartree Fock ont été proposées. Parmi ces méthodes d'interaction de configuration (CI) (Allinger et al., 1996), la méthode de perturbation Moller-Plesset (MP) (Hocquet et Langgard, 1998) et la méthode Coupled-Cluster (CC). Le but de ces méthodes est de prendre en compte la corrélation entre les électrons. La fonction d'onde s'exprime sous forme d'une combinaison linéaire de plusieurs déterminants de Slater.

II.2.3.2. Les méthodes semi empiriques

Les calculs ab initio sont très demandeurs en temps de calcul. Afin de s'affranchir de certains calculs trop coûteux, les méthodes semi-empiriques sont introduites. Elles permettent le traitement de systèmes contenant un nombre plus élevé d'atomes (parfois plus d'une centaine) (Mayeno et al., 2009).

Les méthodes semi empiriques se basent sur le formalisme de la méthode Hartree-Fock, et les termes énergétiques les plus difficiles à calculer sont estimés à partir des données expérimentales. Ces méthodes traitent explicitement que les électrons de valence, comme MNDO (modified Neglect of diatomic Overlap), AM1 (Austin model-1) et PM3: (Parametrical Model 3) ou bien traitent explicitement que les électrons π , comme la méthode de Pariser-Parr-Pople (PPP).

III.2.3.3. Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)

Ces dernières années, la Théorie de la fonctionnelle de la densité est devenue, un outil théorique important, elle est utilisée pour la description et l'analyse des propriétés physiques et chimiques pour les systèmes complexes, particulièrement à ce contenant un grand nombre d'électrons (Dreizler et Gross , 1990 ; Parr et Yang , 1989).

Les méthodes quantiques classiques Hartree-Fock (HF) se fondent sur une fonction d'onde multiélectronique. L'objectif principal de la DFT est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique comme grandeur de base pour les calculs (Qi et al, 2019) [198].

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT : Density Functional Theory) a été développée en deux temps, en 1964 et en 1965, par Hohenberg, Kohn et Sham (Hohenberg et Kohn, 1964 ; Kohn et Sham, 1965)

Hohenberg et Kohn (1964) ont démontré qu'à partir de la densité électronique d'un système de N particules en interaction, il est possible de déterminer les propriétés exactes de l'état fondamental.

Kohn et Sham (1965) ont déterminé une méthode de calcul de la densité électronique et également de l'énergie totale d'un système de N particules en interaction.

Kohn-Sham (1965) ont écrit l'énergie exacte de l'état fondamental d'un système en interaction sous la forme d'une fonctionnelle dépendant seulement de la densité électronique

$\rho(\mathbf{r})$. Cette énergie ($E[\rho(\mathbf{r})]$) est constituée de trois termes : un terme d'énergie cinétique ($T_s[\rho(\mathbf{r})]$) et un terme d'énergie coulombienne ($V[\rho(\mathbf{r})]$) (potentielle d'attraction électron-noyau et de répulsion électron-électron), et un terme d'énergie d'échange-corrélation ($E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$). L'énergie totale ($E[\rho(\mathbf{r})]$) est donnée par la relation suivante :

$$E[\rho(\mathbf{r})] = V[\rho(\mathbf{r})] + T_s[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (\text{II.3})$$

II.2.4. Fonctionnelles d'échange-corrélation

On distingue trois familles de fonctionnelles d'échange-corrélation : les Approximations de la Densité Locale, les Approximations du Gradient Généralisé et les fonctionnelles hybrides (Neese, 2009).

II.2.4.1. Approximations de la Densité Locale LDA

L'approximation LDA (Local Density Approximation) consiste à considérer la densité comme étant équivalente à celle d'un gaz d'électrons (la densité électronique peut être constante localement). Elles donnent des résultats corrects dans les cas où la densité varie lentement au long du système étudié. Cette approximation est nettement meilleure si des densités de spin sont utilisées. Il résulte alors l'Approximations de la Densité Locale de spin LSDA (Local Spin Density Approximation).

II.2.4.2. Approximations du Gradient Généralisé GGA

Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSDA, il faut tenir compte de l'inhomogénéité de la densité électronique. L'approximation du gradient généralisé GGA (Generalized Gradient Approximation) (Perdew et Zunger, 1981 ; Perdew et al 1996) permet d'introduire une combinaison entre les termes locaux et des termes dépendant du gradient de la densité électronique.

II.2.4.3. Fonctionnelles hybrides

Une troisième génération pour améliorer la qualité des résultats est l'approche hybride de DFT/Hartree-Fock. Hartree-Fock traite l'échange électronique de façon exacte contrairement à la DFT aux niveaux LDA et GGA traite l'échange de façon approchée. Les fonctionnelles hybrides combinent l'échange exacte Hartree-Fock avec les parties échange et corrélation dans l'approximation LDA et / ou GGA. La fonctionnelle B3LYP (Becke, 3-

parameter, Lee–Yang–Parr), l'une des plus citées dans la littérature, est un exemple de fonctionnel hybride.

II.3. Mécanique moléculaire

La mécanique moléculaire a un intérêt pour les grands systèmes, comme dans le cas des systèmes biologiques qu'on ne peut aborder avec les méthodes quantiques (Chaquin, 2000).

La mécanique moléculaire est basée sur la mécanique newtonienne. Elle postule que la molécule est représentée par un ensemble d'atomes ponctuels de forme sphérique ayant des rayons (typiquement le rayon de Van der Waals), de masse et de charge électrique définies, reliés entre eux par des liaisons covalentes déformables de type ressort associés à une série de fonctions de potentiel (Daunay, 2007). La somme de ces fonctions est exprimée sous la forme d'un champ de force qui représente aussi bien que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire (Lomas, 1986).

II.3.1. Énergie potentielle en Mécanique Moléculaire (Champ de forces)

Le champ de forces est le modèle mathématique qui représente l'énergie potentielle d'une molécule en mécanique moléculaire (Monard, 2003).

Les paramètres du champ de force sont obtenus à partir des données cristallographiques (Momany et al, 1975 ; Sippl et al, 1984) et spectroscopiques (Ermer et Lifson, 1973). Des méthodes ab initio peuvent également apporter des informations par exemple sur les angles de torsions ou sur la fréquence de vibration des liaisons (Allinger, 1977 ; Goodman, 1998).

L'énergie totale du système (Equation II.4) est une somme de plusieurs fonctions d'énergie potentielle qui décrivent les interactions intermoléculaires ou non-liante et intramoléculaires ou liante qui ont lieu à l'intérieur d'une molécule ou entre plusieurs molécules (figure II.1) (Jensen, 1999 ; Goodman, 1998) :

$$E_{\text{totale}} = E_{\text{liante}} + E_{\text{non-liante}} \quad (\text{II.4})$$

L'énergie liante (Equation II.5) regroupe les atomes liés par au plus deux ou trois liaisons covalentes, au-delà, l'énergie est calculée sous forme d'énergie intermoléculaire (Equation II.6).

$$E_{\text{liante}} = E_{\text{liaison}} + E_{\text{flexion}} + E_{\text{torsion}} \quad (\text{II. 5})$$

E_{liaison} : Énergie décrivant l'élongation sur les liaisons.

E_{flexion} : Énergie décrivant la déformation angulaire.

E_{torsion} : Énergie décrivant la torsion.

$$E_{\text{non-liante}} = E_{\text{électrostatique}} + E_{\text{VDW}} \quad (\text{II. 6})$$

$E_{\text{électrostatiques}}$: Énergie décrivant les interactions électrostatiques.

$E_{\text{Van der Waals}}$: Énergie décrivant les interactions de Van der Waals.

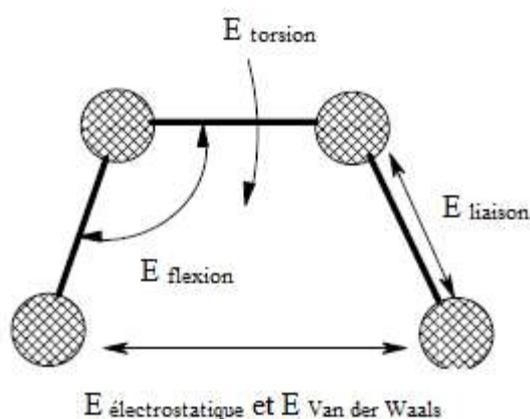


Figure II. 1. Décomposition énergétique classique d'un champ de force. Les atomes sont représentés par des sphères, les liaisons par des traits noirs.

D'autres termes peuvent intervenir pour compléter la description d'un champ de forces tel que :

- * Un potentiel pour représenter les termes croisés (liaison – liaison, liaison – angle, angle – angle, liaison – torsion, angle – torsion, ...).
- * Un potentiel pour décrire la déformation en dehors du plan.
- * Un potentiel représentant les liaisons hydrogènes (Les ponts hydrogène ne sont pas toujours décrits explicitement dans les champs de forces).

II.3.1.1. Energie d'élongation (liaison)

L'énergie d'une liaison covalente entre deux atomes i et j est calculée par analogie avec un oscillateur harmonique à partir de la distance entre ces deux atomes comme le montre l'équation suivante (Figure II.2) (Allinger, 1976 ; Soldera, 2003) :

$$E_{liaison} = \sum_b k_b (r - r_0)^2 \quad (\text{II. 7})$$

Où,

k_b : la constante d'élongation pour la liaison ou bien de raideur considérée (en $\text{kcal.mol}^{-1}\text{\AA}^{-1}$)

r : la distance de séparation entre deux atomes i et j ,

r_0 : la longueur de liaison d'équilibre.



Figure II. 2. Distance r entre deux atomes i et j .

II.3.1.2. Energie de flexion

L'énergie de flexion (ou bending) représente l'énergie de déformation des angles de valence. Elle est calculée par analogie avec un oscillateur harmonique à partir de l'angle θ (figure II.3) formé par trois atomes consécutifs comme le montre l'équation suivante :

$$E_{flexion} = \sum_{\theta} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (\text{II. 8})$$

Ou ;

θ : l'angle séparés par les trois atomes i , j et k ,

θ_0 : l'angle à l'équilibre ;

k_{θ} : la constante de force.

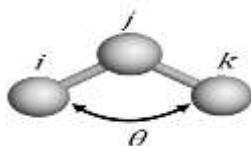


Figure II. 3. Angle de valence entre trois atomes i , j et k .

II.3.1.3. Energie de torsion (déformation des angles dièdres)

L'énergie de torsion (ou stretching) représente le terme de rotation autour des liaisons. Pour quatre atomes i, j, k et l consécutifs séparés par trois liaisons (Figure II.4).

Le terme de torsion est défini par l'équation suivante:

$$E_{torsion} = \sum_{n=0} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\varphi - \gamma)] \quad (\text{II. 9})$$

V_n : les paramètres tels que la barrière énergétique de rotation, la valeur de la barrière énergétique de rotation d'ordre n,

n : le nombre de minimas énergétiques,

γ : la phase à l'origine,

φ : l'angle dièdre.

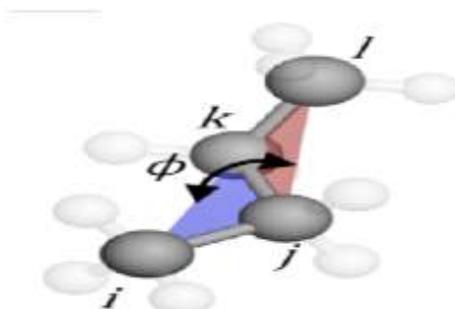


Figure II. 4. Angle de torsion (ou dièdre) entre quatre atomes de carbone.

II.3.1.4. Energie d'interaction de Van Der Waals

L'énergie d'interaction de Van Der Waals est un potentiel interatomique dû à une interaction électrique de faible intensité entre deux atomes non liés. Ce potentiel est constitué d'une partie attractive qui caractérise les interactions à longue portée et une autre répulsive qui caractérise les interactions à courte distance (figure II.5).

L'énergie d'interaction de Van Der Waals est représentée par une fonction de Lennard Jones :

$$E_{VDW} = \sum_{ij} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{r_0}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{r_0}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (\text{II. 10})$$

ϵ_{ij} : la profondeur du puits de Van Der Waals,

r_{ij} : la distance entre l'atome i et j,

r_0 : la distance de Van Der Waals.

Le terme à la puissance 6 représente la dispersion attractive de London entre deux atomes. En revanche, Le terme à la puissance 12 correspond aux paramètres du terme répulsif (il provient du fait que deux noyaux ne peuvent se trouver au même endroit au même moment).

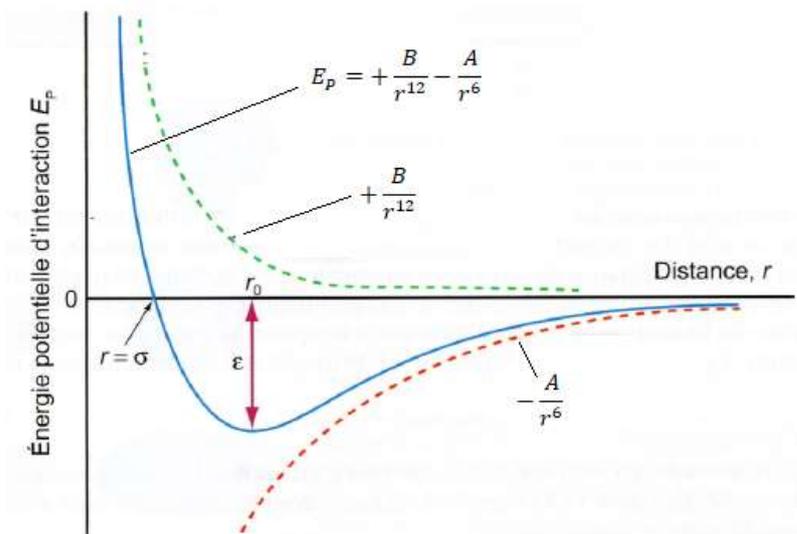


Figure II. 5. Courbe de l'énergie de Van Der Waals.

II.3.1.5. Energie électrostatique

L'énergie électrostatique entre atomes de charges identiques ou opposées est donnée par l'équation suivante :

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^2} \quad (\text{II. 11})$$

q_i et q_j : la charge partielle des atomes i et j ,

r_{ij} : la distance séparant les atomes i et j ,

ϵ_0 : la constante diélectrique.

II.3.2. Types de Champs de Forces

Il existe de nombreux champs de forces, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Ils sont plus ou moins adaptés à un système selon la discipline d'étude.

- MM2, MM3 ou MM4 (Allinger et al., 1996; Allinger et al., 1988; Allinger et al., 1989) : ils permettent de traiter les molécules organiques.
- AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) : c'est un champ de forces utilisés pour la modélisation numérique des systèmes biologiques (protéines, peptides, etc.) (Weiner et al., 1984)
- CHARMM (Chemistry at HARvard using Molecular Mechanics) : il est utilisé pour la simulation des systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...) (Brooks et al., 1983; MacKerell et Al, 1998).
- UFF (Universal Force Field) : C'est un champ de force universel (Rappe et al, 1992) capable de simuler des molécules contenant n'importe quelle combinaison d'atomes dans le tableau périodique.
- OPLS (Optimised Potentials for Liquid Simulation) : Il a été développé par Smith et Karplus (1992), ce champ de force est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation.
- PCFF (Polymer Consistent Force field): le PCFF est destiné pour déterminer les propriétés structurales et mécaniques des polymères, des matériaux organiques et inorganiques.

II.3.3. Limitation de la modélisation moléculaire

Les méthodes quantiques de la modélisation moléculaire s'intéressent surtout à l'étude de la structure et de la réactivité de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elles s'intéressent aussi à l'étude de la relation structure-activité.

La mécanique moléculaire est la méthode de base pour les calculs de modélisation Moléculaire destinée aux grosses moléculaires. Elle s'applique bien pour l'étude des molécules voisines à ceux utilisé pour établir le champ de force. Pour cela on s'oriente vers des champs de force spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués, les protéines, les peptides

et les polymères,...etc. La mécanique moléculaire permet de déterminer la conformation des molécules, leurs spectres vibrationnels et leurs propriétés thermodynamiques.

II.3.4. Minimisation d'énergie

La recherche de la structure de plus basse énergie est l'un des intérêts majeurs dans la mécanique moléculaire afin de déterminer la conformation la plus stable.

Le problème posé par la minimisation énergétique des molécules est lié à la recherche de minimums pour des fonctions d'un grand nombre de variables ($3N$, où N est le nombre d'atomes).

En effet, la fonction d'énergie totale pour une molécule ou un système présente de nombreux minima et maxima (locaux ou globaux). La découverte d'un minimum absolu n'est pas possible. L'objectif de la minimisation est de trouver les minima locaux qui s'approchent le plus possible du minimum global d'énergie (figure II.6).

Les méthodes de minimisation sont basées sur le calcul des dérivées de la fonction d'énergie et utilisent des processus itératifs à partir de l'énergie potentielle et du gradient, calcul pour un jeu de coordonnées, ces algorithmes génèrent un nouveau jeu de coordonnées correspondant à une énergie potentielle plus basse (Soldara, 2003 ; Lomas, 1986).

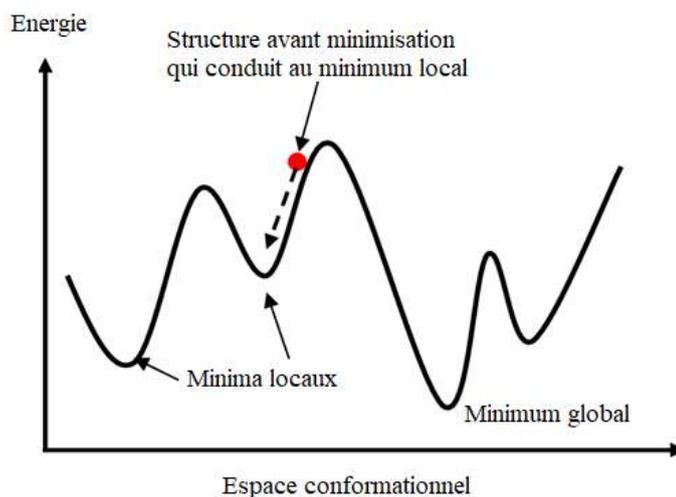


Figure II. 6. Représentation des minima locaux et du minimum global.

II.3.4.1. Méthode de la pente abrupte « Steepest descent »

Cette méthode consiste à rechercher la direction de plus grande pente selon laquelle la fonction $E(X)$ représentant l'énergie décroît la plus fortement. La direction de recherche \vec{D}_k est donnée par l'opposé du signe du gradient de l'énergie :

$$\vec{D}_k = -\nabla \vec{E}(r_k) \quad (\text{II.12})$$

Chaque direction calculée pour s'approcher du minimum d'énergie est orthogonale à la précédente.

Le nouveau vecteur coordonné \vec{r}_{k+1} est calculé en utilisant le vecteur coordonné \vec{r}_k de l'étape précédente, de α_k ainsi que de la direction de recherche \vec{D}_k :

$$\vec{r}_{k+1} = \vec{r}_k + \alpha_k \vec{D}_k \quad (\text{II.13})$$

Cet algorithme a le mérite d'être rapide et peu coûteux en mémoire. Néanmoins, il rencontre des problèmes de convergence lors de l'approche d'un minimum où des oscillations de géométrie autour du minimum d'énergie peuvent alors apparaître.

II.3.4.2. Méthode du gradient conjugué

Le principe de cet algorithme est identique à celui de la méthode de la plus grande pente: le gradient de l'énergie potentielle constitue le critère de convergence (McCammon et Harvey, 1987 ; Jacoby et al, 1972). La différence essentielle entre ces deux méthodes réside dans le fait que la méthode du gradient conjugué tient compte à chaque pas non seulement du gradient calculé mais aussi des gradients précédents. Cette prise en compte conjuguée permet d'accélérer la convergence vers le minimum le plus proche. L'efficacité de cette méthode est particulièrement développée dans la proximité d'un minimum local. C'est pourquoi elle est généralement employée pour affiner la minimisation, ceci après quelques pas de la méthode de la plus grande pente.

II.4. Dynamique moléculaire

La dynamique moléculaire (DM) est une technique de simulation numérique permettant de modéliser l'évolution d'un système moléculaire au cours du temps. Elle repose généralement sur l'utilisation de la relation fondamentale de la dynamique (ou loi de Newton).

Pour cela, elle considère de manière classique l'atome comme une masse animée et donc possédant une vitesse résultant des forces appliquées sur cet atome.

Si l'on applique les équations de Newton de mécanique classique à un système composé de N atomes, à chaque instant t et sur chacun des atomes i du système, agit une force F_i ; dont l'expression est la suivante:

Ou,

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (\text{II. 14})$$

F_i : la force s'exerçant sur l'atome i de masse m_i ,

a_i : l'accélération agissant sur l'atome i .

L'accélération agissant sur chaque atome dépend de sa masse et de la force qu'il va subir. Or la force F_i est le gradient de l'énergie potentielle de l'atome i :

$$\vec{F}_i = - \vec{\nabla} E = - \frac{\partial E}{\partial r} \vec{u}_r \quad (\text{II. 15})$$

On peut calculer la vitesse et donc la position de chaque atome en connaissant son énergie. En intégrant numériquement les N équations à résoudre pour les N atomes du système à étudier.

II.4.1. Techniques numériques de dynamique moléculaire

L'équation différentielle (Equation II.14) décrivant le mouvement de chacune des N particules d'un système est complexe. Sa résolution nécessite de faire appel à des méthodes de résolution numériques à l'aide des algorithmes. Parmi les algorithmes employés en dynamique moléculaire on trouve l'algorithme de Beeman (Beeman, 1976 ; Levitt et Meirovitch, 1983), la méthode de Gear (Gear, 1971 ; McCammon et Karplus, 1977 ; McCammon et Karplus, 1979), l'algorithme de Leapfrog et enfin l'algorithme de Verlet (Verlet, 1967).

Dans les algorithmes d'intégration, les nouvelles positions et vitesses sont recalculées à partir des précédentes à chaque incrément de temps Δt . Ce dernier doit être extrêmement faible (1 fs = 10^{-15} s) de manière à prendre en compte les vibrations atomiques les plus rapides (ex : liaison C-H) et obtenir des calculs stables.

II.4.1.1. Algorithme de Verlet

Cet algorithme prend en compte les positions et accélérations aux temps $t - \Delta t$ et t pour calculer les positions au temps $t + \Delta t$.

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t)\Delta t + a(t)\frac{\Delta t^2}{2} \quad (\text{II. 16})$$

$$r(t - \Delta t) = r(t) - v(t)\Delta t + a(t)\frac{\Delta t^2}{2} \quad (\text{II. 17})$$

En additionnant les deux équations, on obtient alors la position au temps $t + \Delta t$:

$$r(t + \Delta t) = 2r(t) - r(t - \Delta t) + a(t)\Delta t^2 \quad (\text{II. 18})$$

Le calcul des nouvelles positions dans L'algorithme de Verlet n'utilise pas les vitesses. Cette méthode de résolution numérique est extrêmement stable, qui ne nécessite pas d'importantes ressources de mémoire et procure un temps de calcul rapide.

II.4.1.2. Algorithme de Verlet-leapfrog (algorithme saute-mouton)

Le pas d'intégration dans cette méthode est divisé par deux afin d'être plus précis dans le calcul des nouvelles coordonnées. Les vitesses sont calculées au temps $t + 1/2\Delta t$ et utilisées pour calculer les positions au temps $t + \Delta t$.

$$r\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = r\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) - v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\frac{\Delta t}{2} \quad (\text{II. 19})$$

$$r(t + \Delta t) = r\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\frac{\Delta t}{2} \quad (\text{II. 20})$$

On obtient alors l'expression de la position au temps $t + \Delta t$ en soustrayant les deux équations (II.19 et II.20):

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t \quad (\text{II. 21})$$

Les valeurs des vitesses au temps $t - \frac{\Delta t}{2}$ et des accélérations au temps t sont utilisées pour calculer les vitesses au temps $t + \frac{\Delta t}{2}$:

$$v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = v\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + a(t)\Delta t \quad (\text{II.22})$$

Cet algorithme présente les propriétés de réversibilité et de stabilité. De plus, par l'utilisation de pas d'intégration plus petits, il permet d'apporter de la précision dans le calcul des positions mais peut entraîner en contrepartie une perte de la corrélation entre les positions et les vitesses, donc des divergences dans le calcul.

II.4.2. Simulations dans différents ensembles thermodynamiques

Différents systèmes (ou ensembles) thermodynamiques, caractérisés par trois variables indépendantes, sont utilisés cours de la simulation de dynamique moléculaire. Le choix de l'ensemble dépend des conditions initiales que l'on veut imposer au système étudié.

Les systèmes les plus simples sont menés dans l'ensemble microcanonique NVE. Les ensembles NVT et NPT sont les plus utilisés pour modéliser des systèmes biologiques : les protéines globulaires, l'ADN, des complexes biologiques et les membranes biologiques (Adcock et al., 2006).

II.4.2.1. Ensemble canonique : Ensemble NVT

L'ensemble canonique (NVT) décrit un système fermé dont l'énergie du système n'est pas connue avec précision, mais le nombre total de particules (N), le volume total (V) et la température (T) du système sont fixes. Cet ensemble peut être utilisé pour décrire un système isolé en faible contact thermique avec un réservoir externe de chaleur appelé thermostat. Un échange de chaleur peut se produire entre le système et le réservoir, entraînant différentes valeurs d'énergie totale à différents états du système. Le système, cependant, ne peut pas échanger d'énergie avec d'autres objets que le thermostat. Les propriétés de phase peuvent être évaluées à l'aide de cet ensemble (Ungerer and Tavittian, 2006; Ungerer et al., 2007; Ebrahimi, 2014; Gibbs, 1902).

II.4.2.2. Ensemble isobare-isotherme : Ensemble NPT

L'ensemble canonique est couplé avec un deuxième réservoir appelé barostat. La pression interne P du système est spécifiée mais son volume n'est plus défini en raison des échanges avec le barostat. C'est un ensemble thermodynamique qui représente les conditions expérimentales réelles du laboratoire où le nombre d'atomes (N), la pression (P) et la température (T) sont conservés.

Ce sont plutôt les ensembles NVT et NPT qui présentent un intérêt pratique du fait de leur analogie avec les systèmes expérimentaux. Dans notre étude, les deux ensembles utilisés sont NVT et NPT.

II.4.3. Contrôle de la température et de la pression

L'une des difficultés des simulations par dynamique moléculaire est de maintenir la température T et/ou la pression P constantes en moyenne.

II.4.3.1. Contrôle de la température

Pour maintenir la température constante d'un système dans une simulation par dynamique moléculaire, le système étudié doit être couplé à un thermostat. Le principe de ce dernier consiste à modifier les vitesses du système au cours de la simulation pour que son énergie cinétique moyenne soit égale à l'énergie cinétique correspondant à la température cinétique cible T_0 . Pour cela, on définira la température cinétique à un instant t comme suit :

$$T_{(t)} = \frac{2E_{cin.}(t)}{k_b 3N} \quad (\text{III. 23})$$

Où,

$3N$: le nombre de degrés de liberté d'un système de N particules sans contrainte. Ce nombre doit être ajusté si des contraintes sont appliquées,

E_{cin} : l'énergie cinétique,

K_b : la constante de Boltzmann.

La température thermodynamique est obtenue en moyennant la température instantanée. Plusieurs techniques sont proposées pour maintenir la température du système, Parmi elle, le thermostat d'Andersen, le thermostat de Berendsen, le thermostat de Nosé-Hoover, le thermostat de 53 Langevin ou la renormalisation stochastique des vitesses.

Le thermostat de Nosé-Hoover. C'est probablement le plus largement utilisé dans la littérature que ce soit pour des simulations en champs de forces ou des simulations *ab initio* car il permet d'atteindre une exploration correcte de l'ensemble canonique. Le thermostat d'Andersen permet ainsi de reproduire les fluctuations d'énergie cinétique correctes de l'ensemble canonique. Cependant, la dynamique obtenue est discontinue en temps ce qui empêche, entre autres choses, le calcul de fonctions de corrélation.

II.4.3.2. Contrôle de la pression

Il existe plusieurs techniques pour le contrôle de la pression. Des méthodes similaires à celles utilisées pour contrôler la température d'un système peuvent être étendues au contrôle de la pression, parmi lesquelles le barostat Berendsen ou le système est couplé à un barostat. Cette méthode permet de jouer sur la taille de la boîte de simulation pour augmenter ou diminuer la pression à l'intérieur. Pour faire tendre la pression P vers une pression fixée P^* , les longueurs du système simulé sont multipliées par un facteur donné par l'équation suivante :

$$\mu' = \sqrt[3]{1 - \frac{\Delta t}{\tau_p}(p^* - p)} \quad (\text{II. 24})$$

P : la pression souhaitée,

P^* : la pression du système,

τ_p : la constante de temps de couplage entre le système et le barostat,

μ' : le facteur de couplage.

Comme dans le cas de la température la méthode de Berendsen permet un couplage entre le système et un barostat. Le facteur de correction des positions et du volume est donné par l'équation suivante :

$$\mu' = \left[1 + \frac{\Delta t}{\Gamma_p}(p - p_{south}) \right]^{1/3} \quad (\text{II. 25})$$

P_{south} : la pression souhaitée,

P : la pression du système,

Γ_p : la constante de temps de couplage entre le système et le barostat,

μ' : le facteur de correction.

II.5. Principaux programmes utilisés

II.5.1. Materials Studio

Materials Studio est un logiciel de simulation et de modélisation de matériaux développé par Accelrys Incorporation (Cambridge, UK). Ce logiciel est interfacé avec un ensemble de modules permettant l'étude des propriétés physico-chimiques des matériaux solides, des cristaux et des biomolécules. Dans cette étude on a utilisé les modules suivant : focite, blend, amourphouse cell et DMol3.

II.5.2. COSMOtherm

COSMOtherm est un outil universel de calcul des propriétés prédictives des liquides. Il associe de manière unique la chimie quantique et la thermodynamique.

II.6. Conclusion

La modélisation moléculaire consiste à construire des modèles des molécules ou d'ensembles de molécules, dans le but de mieux en comprendre la structure et les différentes propriétés physico-chimiques. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être réparties en trois catégories : Les méthodes quantiques, la mécanique moléculaire et la dynamique moléculaire.

Les Méthodes de la mécanique quantique sont basées sur le calcul des orbitales moléculaires (OM), leur usage est limité aux petites molécules. Dans ces méthodes on trouve, les méthodes ab initio, la DFT et les méthodes semi-empiriques

La mécanique moléculaire a un intérêt pour les molécules de grandes tailles, telles que les macromolécules biologiques (protéines, acides nucléiques), ou sur des systèmes comportant un grand nombre de molécules. Cette technique calcule l'énergie des atomes en se basant sur la mécanique newtonienne.

La dynamique moléculaire repose généralement sur l'utilisation de la relation fondamentale de la dynamique (ou loi de Newton). Elle permet de simuler l'évolution des systèmes moléculaires dans le temps.

Références bibliographiques

Adcock, S.A., McCammon, J.A. Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins. *Chemical Reviews*, 106, 1589-1615. 2006.

Allinger N., *Journal of the American Chemical Society*, 99 (25), 1977.

Allinger N.L. Calculation of Molecular Structure and Energy by Force-field Methods, *Rev. Papers*. 1976.

Allinger N.L., Chen K., Lii J.H., Norman-L. A., Kuohsiang C., Jenn-Huei L. An improved force field (MM4) for saturated hydrocarbons. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6), 642-668. 1996.

Allinger, N.L., Chen, K., Lii, J.H. An Improved Force Field (MM4) for Saturated Hydrocarbons. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5-6), 642-668. 1996.

Allinger, N.L., Kok, R.A., Imam, M.R. Hydrogen Bonding in MM2. *Journal of Computational Chemistry*, 9(6), 591-595. 1988.

Allinger, N.L., Yuh, Y.H., Lii, J.-H. Molecular Mechanics. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. *Journal of American Chemical Society*, 111(23), 8551-8565. 1989.

Bartlett R. J. *Recent Advances in Coupled-Cluster Methods*; World Scientific: Singapore, 1997.

Beeman D. Some Multistep Methods for Use in Molecular Dynamics Calculations. *Journal of computational physics*, 20, 130-139. 1976.

Born M., Oppenheimer J.R. Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik*, 389(20), 457-484. 1927.

Brooks, B.R., Bruccoleri, R.E., Olafson, B.D., States, D.J., Swaminathan, S., Karplus, M. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 4(2), 187-217. 1983.

Burkert U., Allinger N., *Molecular Mechanics*, ACS Monograph 177. American Chemical Society, Washington DC, 1982.

C. W. Gear, "Numerical initial value problems in ordinary differential equations", Newyork, Prentice-Hall. 1971.

Chaquin P., *Manuel de chimie theorique, application à la structure et la reactivite en chimie moleculaire*, p190. 2000.

Daunay B., *Couplage haptique pour des applications de docking moléculaire*, thèse de doctorat, l'université pierre et marie curie, 2007.

Dreizler R. M., Gross E.K.U. *Density Functional Theory: An Approach to the Quantum Many-Body Problem*, Springer-Verlag, Berlin, New York. 1990.

- E. Schrödinger, Quantisierung als Eigenwertproblem (Erste Mitteilung). *Annals of Physics*. 79 (4), 361–376. 1926.
- Ebrahimi, D. *Multiscale Modeling of Clay-Water Systems*. Massachusetts Institute of Technology. 2014.
- Echenique, P., Alonso, J.L. A mathematical and computational review of Hartree–Fock SCF methods in quantum chemistry. *Molecular Physics* 105, 3057-3098. 2007.
- Ermer O., Lifson S. Consistent force field calculations. III. Vibrations, conformations, and heats of hydrogenation of nonconjugated olefins, *Journal of the American Chemical Society*, 95, 1973.
- F. A. Momany, R. F. McGuire, A. W. Burgess, H.A. Scheraga, Energy parameters in polypeptides. VII. Geometric parameters, partial atomic charges, nonbonded interactions, hydrogen bond interactions, and intrinsic torsional potentials for the naturally occurring amino acids, *Journal of Physical Chemistry*, 79 (22). 1975.
- Gibbs, J.W. *Elementary Principles in Statistical Mechanics*. S.L. Charles Scribner's Sons. 1902.
- Goodman J., *Chemical Applications of Molecular Modelling*, Royal society of Chemistry, Cambridge, UK. 1998.
- Hocquet A., Langgard M. An Evaluation of the MM+ Force Field. , 4(3), 94-112. 1998.
- Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas. *Physical Review*, 136(3B), B864-B871. 1964.
- Jacoby S.L.S., Kowalik J.S., Pizzo J.T. *Iteratives methods for nonlinear optimization problems*, Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice Hall. 1972.
- Jensen F. *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, Chichester. 1999.
- Kohn, W.; Sham, L.J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects, *Physical Review*, 140(4A), A1133-A1138. 1965.
- Leach A.R. *Quantum mechanical models, in molecular modelling: principles and applications*. Addison Wesley Longman Ltd, Harlow. 25-130, 1996.
- Levitt M., Meirovitch H. Integrating the equations of motion. *Journal of Molecular Biology*. 168(3), 617-620. 1983.
- Lomas J.S., *La Mécanique Moléculaire, une méthode non quantique pour le calcul de la structure et de l'énergie d'entité moléculaire*. *Actualité chimique*, 7. 1986.
- MacKerell, A.D., Bashford, D., Bellott, M., Dunbrack, R., Evanseck, J., Field, M.J., Fischer, S., Gao, J., Guo, H., Ha, S.a. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *The Journal of Physical Chemistry B*, 102(18), 3586-3616. 1998.

- Mayeno, A.N., Robinson, J.L., Yang, R.S., Reinfeld, B. Predicting activation enthalpies of cytochrome-P450-mediated hydrogen abstractions. 2. Comparison of semiempirical PM3, SAM1, and AM1 with a density functional theory method. *Journal of chemical information and modeling*, 49(7), 1692-1703. 2009.
- McCammon J.A., Harvey S.C. Dynamics of proteins and nucleic acids. Cambridge University Press, Cambridge. 1987.
- McCammon J.A., Karplus M., Internal motions of antibody molecules. *Nature*, 268,765-766. 1977.
- McCammon, J. A.; Karplus, M. Dynamics of activated processes in globular proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 76(8), 3585-3589. 1979.
- Monard G., Introduction a la Modelisation Moleculaire, Formation continue CNRS Nancy, 2003.
- Neese F. Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with density functional theory: from fundamental theory to exchange-coupling. *Coordination Chemistry Reviews*, 253, 526-563. 2009.
- Parr R.G., Yang W. Density-Functional. Theory of Atoms and Molecules, Oxford University Press, Oxford, New York. 1989.
- Perdew J. P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Physical review letters*, 77(18), 3865-3868 1996.
- Perdew, J. P., Zunger A. Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems. *Physical Review B*, 23(10), 5048-5079. 1981.
- Rappe, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard, W. A.; Skiff, W. M. UFF, A full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. *Journal of American Chemical Society*, 114(25), 10024-10035. 1992.
- Rivail J. L. Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes, CNRS: Paris, 1989.
- Sipl M. J., Némethy G., Sheraga H. A. Intermolecular potentials from crystal data. 6. Determination of empirical potentials for O-H...O=C hydrogen bonds from packing configurations, *Journal of Physical Chemistry*, 88. 1984.
- Smith J.C., Karplus M. Empirical force field study of geometries and conformational transitions of some organic molecules *Journal of the American Chemical Society*, 114(3), 801-812. 1992.
- Soldera A., Modélisation moléculaire des polymères linéaires, Référence AF6042, 2003.
- Ungerer, P., et al. Molecular simulation of the thermophysical properties of fluids: from understanding toward quantitative predictions. *Journal of Molecular Liquids*, 134 (1-3), 71-89. 2007.

Ungerer, P., Lachet, V., Tavitian, B. Applications of molecular simulation in oil and gas production and processing. *Oil & Gas Science and Technology*, 63 (3), 387–403. 2006.

Verlet L. *Phys. Rev.*, 159,98 (1967).

Weiner, P.K., Kollman, P.A. AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement. A General Program for Modeling Molecules and Their Interactions. *Journal of Computational Chemistry*. 2(3), 287-303. 1981.

Zhang X. Qi, H., Li Y., Chen J. Density functional theory study of the structure and properties of C-doped pyrite. *Physica B: Condensed Matter*, 572, 168-174. 2019.

Chapitre III

Description des méthodes de calcul

III.1. Introduction

Les microparticules sont composées d'un matériau enrobant constitué de polymères ou encore de lipides et, en général, d'une matière active. Elles présentent une taille comprise entre 1 et 1000 μ m. Les polymères formant le matériau enrobant peuvent être d'origine naturelle (gélatine, chitosane, alginate de sodium, agarose...), hémisynthétique (dérivés de la cellulose...) ou synthétique comme les copolymères des acides lactique et glycolique (Legrand et al., 2007).

Dans cette étude on a utilisé le polyéthylène glycol (PEG) comme un matériau enrobant pour faire la micro-encapsulation de la CUR ou la DTQ qui ont une faible solubilité dans l'eau. Le PEG existe à différentes degrés de polymérisation. Pour choisir la longueur de la chaîne de polymère (Pol) la plus adaptée pour la micro-encapsulation de ces deux molécules (mol) on a utilisé la modélisation moléculaire, avec cette thématique le temps et le coût peuvent être considérablement économisés. Cette étude est réalisée par le logiciel Matériels Studio 2017 (MS) ainsi que le logiciel COSMOtherm (version C30_1501).

III.2. Génération des configurations initiales des chaînes de polymère

Dix différentes chaînes de PEG de divers degrés polymérisation (DP : nombre de monomères) ont été générées par l'outil de construction des polymères dans le logiciel de MS. Pour la génération des configurations initiales de ces chaînes une unité de répétition (UR : HO-CH₂-CH₃) a été créée, ensuite, cette UR est utilisée pour générer les différentes chaînes. Il est à noter que pour le PEG trois possibilités de liaison entre l'oxygène (tête) et l'un des trois atomes d'hydrogène (queue) ont été choisies. Trois polymères énergétiquement différents, notés PEG (a), PEG (b) et PEG (c) ont été obtenus et pour le reste de la simulation on a choisi qu'un seul polymère de ces derniers qui possède la plus petite énergie. Le nombre d'UR choisi pour construire les chaînes de PEG est enregistré dans le tableau suivant :

Tableau III. 1. Nombre d'UR (DP) dans chaque chaîne de PEG.

Polymères	PEG10	PEG20	PEG30	PEG40	PEG50	PEG60	PEG70	PEG80	PEG90	PEG100
DP	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

III.3. Optimisation de la géométrie des chaînes de polymère et des molécules

Tous les chaînes de polymère construites, ont été optimisées dans le module Forcite de MS en utilisant le champ de force PCFF (Maple et al., 1988). Les charges atomiques ont été attribuées par le champ de force. L'algorithme «SMART» avec 50 000 pas a été utilisé pour l'optimisation de la géométrie.

Les structures de la DTQ, la CUR et eau ont été optimisées d'abord avec la méthode citée ci-dessus, puis avec le module DMol3 incorporé dans MS en utilisant la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de base DNP.

III.4. Simulation par dynamique moléculaire des systèmes polymère/molécule en présence d'eau et sans présence d'eau

Plusieurs systèmes, polymère/molécule (Pol / Mol), ont été construits en présence d'eau et sans présence d'eau dans des conditions aux limites périodiques pour les simulations de la dynamique moléculaire. Ces systèmes contiennent une seule chaîne de polymère et une molécule de la DTQ ou de la CUR (PEG / DTQ, PEG / CUR) et 60 % d'eau (pourcentage massique d'eau) pour les systèmes qui contiennent de l'eau. La construction de ces systèmes consiste au confinement de la chaîne de polymère, de la molécule et de l'eau (eau pour les systèmes qui contiennent de l'eau) dans une boîte homogène périodique, en utilisant le module Amorphous Cell de MS.

Toutes les simulations de dynamique ont été effectuées avec le module forcite de MS sous ensemble thermodynamique NVT pendant 50 ps à 298 K avec le thermostat Nosé (Nosé, 1984) suivie dans l'ensemble NPT. La dynamique dans l'ensemble NPT a été appliquée pendant 500 ps avec le thermostat Nosé (Nosé, 1984) à $T = 298$ K et le barostat Berendsen (Berendsen et al., 1984) à pression atmosphérique pendant 500 ps.

III.4.1. Calcul de l'énergie d'interaction

L'optimisation finale de la géométrie, pour chaque système Pol / Mol en présence et sans présence d'eau, à la fin de la dynamique, a été effectuée dans les mêmes conditions que l'optimisation préliminaire de la géométrie.

L'énergie d'interaction dans le système Pol / Mol a été calculée comme l'énergie d'interaction intermoléculaire non liée (E_{int}) entre le Pol et le Mol en présence et en l'absence d'eau en utilisant l'équation (III.1):

$$E_{int} = E_{tot}(Pol/ Mol) - (E_{tot}(Pol) + E_{tot}(Mol)) \quad (III.1)$$

Où $E_{tot}(Pol/ Mol)$ est l'énergie potentielle totale du système Pol/ Mol, $E_{tot}(Pol)$ est l'énergie potentielle totale du polymère et $E_{tot}(Mol)$ est l'énergie potentielle totale de la Molécule.

Les contributions de l'énergie d'interaction intramoléculaire liée et non liée du polymère pour les différents systèmes sont calculées par les équations (III.2 et III.3) :

$$\Delta E_b^{pol} = \Delta E_b^f - \Delta E_b^{ref} \quad (III.2)$$

$$\Delta E_{nb}^{pol} = \Delta E_{nb}^f - \Delta E_{nb}^{ref} \quad (III.3)$$

Où ΔE_b^{pol} et ΔE_{nb}^{pol} représentent respectivement les énergies d'interaction intramoléculaire liées et non liées. ΔE_b^{ref} et ΔE_{nb}^{ref} sont les énergies d'interaction liées et non liées du polymère respectivement, après la simulation principale, qui ont été isolés sous vide sans aucune modification.

III.4.2. Calcul de rayon de giration

Le rayon de giration R_g est un paramètre caractérisant la taille d'une particule de n'importe quelle forme. Pour une particule rigide constituée d'éléments de masse de masse m_i , chacun situé à une distance l_i du centre de masse de la particule, le rayon de giration, R_g , est défini par l'équation suivante (McNaught et Wilkinson, 1997):

$$R_g = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^P m_i l_i^2}{\sum_{i=1}^P m_i}} \quad (III.4)$$

Où, P est le nombre totale des atomes dans la particule.

D'où,

$$R_g = \sqrt{\frac{I}{m}} \quad (III.5)$$

Où, I est le moment d'inertie et m est la masse totale de tous les atomes dans la particule (I et m sont donnés par les équations (III.6 et III.7) respectivement).

$$I = \sum_{i=1}^P m_i l_i^2 \quad (\text{III. 6})$$

$$m = \sum_{i=1}^P m_i \quad (\text{III. 7})$$

La flexibilité de la chaîne polymère a un effet sur la miscibilité Pol-Mol. Cette flexibilité peut être déterminée à la fin de la dynamique par le calcul de R_g en utilisant le module forcite analyses. Le calcul est réalisée à l'aide de l'équation (III.5) ou m est la masse totale de tous les atomes dans l'ensemble du système Pol/ Mol.

III.5. Calcul de paramètre d'interaction Flory-Huggins

Afin d'estimer la miscibilité de polymère et des molécules, le paramètre d'interaction Flory-Huggins (Equation III.8) a été calculé. Le calcul de ce paramètre est basé sur la théorie Flory-Huggins (Flory, 1995) implémentée dans le module Blends de MS.

$$\chi = \frac{E_{mix}}{R.T} \quad (\text{III. 8})$$

Où, R est la constante molaire des gaz parfait ($\text{Kg m}^2 \text{K}^{-1} \text{S}^{-2}$) et T la température (K). Plus la valeur de χ est faible, plus la compatibilité mutuelle (c'est-à-dire la miscibilité) des composants donnés est élevée (Flory, 1995).

Pour faire ce calcul la Mol a été traité comme une base et le Pol a été traité comme un écran.

L'énergie de mélange E_{mix} représentant la différence d'énergie libre entre le mélange et la somme de l'énergie à l'état pur des deux composants (base: Mol et écran: Pol) a été calculée selon la relation suivante :

$$E_{mix} = \frac{1}{2} Z (E_{bs} + E_{sb} - E_{bb} - E_{ss}) \quad (\text{III. 8})$$

Où, Z est le numéro de coordination et E_{ij} est l'énergie de liaison entre la molécule i et la molécule j (i, j peut être base (b) ou écran (s)).

III.6. Calcul COSMO-RS

COSMO-RS (COnductor-like Screening MOdel for Realistic Solvents) est décrit comme le modèle chimique quantique le plus précis pour la prédiction des énergies de solvation (Klamt, 2005). Il permet aussi la prédiction de diverses propriétés physicochimiques des molécules, telles que le diagramme d'équilibre de phase vapeur-liquide, le profil σ , le potentiel σ .

L'algorithme COSMO-RS fonctionne selon deux étapes principales, à savoir les calculs quantiques COSMO (COnductor-like Screening MOdel) et les calculs thermodynamiques.

Dans un premier temps (calculs quantiques COSMO), un environnement de conducteur virtuel est simulé pour la molécule d'intérêt (La molécule est intégrée dans un conducteur virtuel). Dans cet environnement, la molécule induit une densité de charge de polarisation « σ » sur la surface moléculaire (Chaabani et al., 2019). La quantité σ peut donc être utilisée pour quantifier et colorer la polarité sur la surface moléculaire (Klamt, 2005).

Dans l'étape des calculs thermodynamiques statistiques, la densité de charge de polarisation a été utilisée pour la quantification de l'énergie d'interaction des segments de surface interagissant par paires.

La distribution de densité de polarisation 3D à la surface de la molécule est convertie en une fonction de distribution de polarité moléculaire, profil σ , $p(\sigma)$, qui donne la quantité relative de surface de polarité σ sur la surface de la molécule (Klamt, 2005).

Les énergies d'interaction des segments de surface et le profil σ ont été ensuite utilisés pour calculer le potentiel chimique (potentiel σ , $\mu(\sigma)$). $\mu(\sigma)$ représente l'affinité de la molécule vers une surface de polarité σ . Plus sa valeur est négative plus l'affinité est forte. (Chaabani et al., 2019).

Pour étudier les polarités des Pol et du Mol et les affinités entre les polymères et la Mol, le calcul du profil σ et le potentiel σ a été réalisé. Ce calcul est réalisé en deux étapes principales, d'abord le calcul quantique à l'aide du module Dmol3 de MS a été réalisé en activant l'option de calcul COSMO pour générer des fichiers Cosmo ensuite, ces fichiers sont utilisés par le logiciel COSMOtherm pour le calcul du profil σ et le potentiel σ . L'optimisation de la géométrie des molécules utilisées a été réalisée au niveau de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) en utilisant la fonction de corrélation d'échange B3LYP (Becke, trois

paramètres, Lee-Yang-Parr) avec des ensembles de base TNP (Maple et al., 1988 ; . Ali et Blunden, 2003).

III.7. Calcul des propriétés électroniques

Les propriétés électroniques déterminées pour les polymères et les molécules sont la dureté de la molécule (η), le potentiel électronique (μ) et l'électrophilicité (ω).

Ces propriétés électroniques sont calculées à partir des énergies HOMO (highest occupied molecular orbital) et LUMO (lowest unoccupied molecular orbital). Où HOMO et LUMO se réfèrent aux orbitales frontalières.

Les énergies HOMO et LUMO (E_{HOMO} et E_{LUMO}) sont déterminées après l'optimisation de la géométrie des polymères et des molécules avec le module Dmol3 incorporé dans MS en utilisant la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de base DNP.

La dureté chimique η (Equation III.10) est associée à la stabilité, et la réactivité d'un système chimique sur la base des orbitales moléculaires frontières. Plus l'écart entre la plus haute orbitale moléculaire occupée et la plus basse inoccupée énergétique (HOMO-LUMO) est grand plus la molécule est stable ou moins réactive (Pearson., 1973; Chattaraj et Maiti, 2003; Geerlings et al., 2003 ; Manna et Ghanty, 2012).

$$\eta = \frac{E_{LUMO} - E_{HOMO}}{2} \quad (\text{III. 10})$$

Le potentiel chimique électronique μ (Equation IV.11) est défini comme le négatif de l'électronégativité d'une molécule (Pearson, 1993).

$$\mu = \frac{E_{LUMO} + E_{HOMO}}{2} \quad (\text{III. 11})$$

L'électrophilicité (Equation IV.12) exprime la capacité d'un électrophile à acquérir une charge électronique supplémentaire. La dureté, ainsi que le potentiel chimique électronique et l'électrophilicité sont cruciaux pour l'appariement des systèmes Mol/ Pol appropriés. Des valeurs de « η » plus faibles, des « μ » et des « ω » plus élevés fournissent un meilleur système Mol/ Pol recommandé.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (\text{III. 12})$$

III.8. Conclusion

Le PEG est un polyéther qui est disponible à différents poids moléculaire. Dans cette étude dix chaînes de polymère PEG à différents degrés de polymérisation ont été utilisées pour choisir la longueur de la chaîne la plus adaptée à la micro-encapsulation de la CUR ou la DTQ qu'ont de faibles solubilités dans l'eau. Ainsi, par la technique de la modélisation moléculaire, Plusieurs modèles de molécules, de polymères et ensembles molécule /polymère en absence et en présence d'eau ont été créés. Ensuite, pour aboutir à l'objectif de cette étude, les paramètres suivants ont été calculés :

- Les énergies d'interaction entre les molécules et les différentes chaînes de polymère (E_{int}).
- Le rayon de giration des polymères (R_g).
- Le paramètre d'interaction Flory-Huggins (χ).
- Le calcul COSMO-RS.
- Les propriétés électroniques.

Références bibliographiques

- Ali B.H. Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*, *Phytotherapy Research*. 17, 299-305. 2003.
- Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Van Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R., Molecular dynamics with coupling to an external bath, *Journal of Chemical Physics*. 81, 3684-3690. 1984
- Chaabani E., Vian M. A., Bott R., Ginies C., Defoort C., Ksouri R., Chemat F. Extraction of aromas from *Pistacia lentiscus* L. leaves using alternative solvents: COSMO-RS-assisted solvent screening and GC-MS metabolites profiling. *Separation Science and Technology*, 55(4) 1-12. 2019.
- Chattaraj P. K., Maiti B. HSAB Principle Applied to the Time Evolution of Chemical Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 125(9), 2705-2710. 2003.
- Flory P.J. Principles of Polymer Chemistry, 16th Printing. Cornell Univ. Press, Ithaca, NY, 507-511. 1995.
- Geerlings P., De Proft F., Langenaeker W. Conceptual Density Functional Theory. *Chemical Reviews*, 103, 1793-1874. 2003.
- Klamt A., COSMO-RS from quantum chemistry to fluid phase thermodynamics and drugdesign, Elsevier, 2005.
- Legrand P., Benoit J.P., Briançon S., Fattal E., Fessi H., Passirani C. Sphéroïdes et formes vectorisées. Maloine. Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique, Maloine, Paris. 2007.
- Manna D., Ghanty T.K. Complexation behavior of trivalent actinides and lanthanides with 1,10-phenanthroline-2,9-dicarboxylic acid based ligands: insight from density functional theory. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(31), 11060-11069. 2012.
- Maple J.R., Dinur U., Hagler A.T. Derivation of force fields for molecular mechanics and dynamics from ab initio energy surfaces, *PNAS* 85, 5350-5354. 1988.
- McNaught D. and Wilkinson A. Compendium of Chemical Terminology, IUPAC recommendations, 2nd edition, Oxford. 1997.
- Nosé S. A molecular-dynamics method for simulations in the canonical ensemble. *Molecular Physics*, 52, 255-268. 1984.
- Pearson R. G. Hard and Soft Acids and Bases. Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudsburg, PA. 1973.
- Pearson R.G. The principle of maximum hardness. *Accounts of Chemical Research*, 26(5), 250-255. 1993.

Chapitre IV

Résultats et Discussions

IV.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous allons présenter et discuter tous les résultats issus des calculs de numériques. Notre étude englobe trois parties :

Dans la première partie, on va tout d'abord présenter la génération des configurations initiales des chaînes macromoléculaires et les calculs d'optimisation. Dans la seconde partie, et la troisième partie on va présenter les résultats de la simulation numérique des systèmes PEG/ DTQ et PEG/ CUR respectivement.

Dans la deuxième et la troisième partie on va étudier la compatibilité de PEG à différentes degrés de polymérisation avec la DTQ ou la CUR en absence et en présence d'eau. Aussi, les résultats de calcul COSMO-RS et de calcul des propriétés électroniques vont être présentés.

IV.2. génération des configurations initiales des chaînes de polymère

Les énergies potentielles (E_p) de tous les modèles initiaux de PEG sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau IV. 1. Énergie potentielle après optimisation des chaînes de polymères PEG.

Nombre de monomère de polymère (DP)	E_p (K cal/mol)		
	PEG (a)	PEG (b)	PEG (c)
10	-44,601	-33,381	-33,381
20	-95,785	-72,675	-72,675
30	-146,987	-111,943	-111,944
40	-198,190	-151,218	-151,217
50	-249,392	-190,491	-190,491
60	-300,594	-229,766	-229,766
70	-351,796	-269,041	-269,041
80	-402,998	-308,314	-308,314
90	-454,201	-347,589	-347,556
100	-505,403	-386,862	-386,858

Le tableau montre que le PEG (a), qui correspond à la forme linéaire du PEG, où l'oxygène (tête) remplacera l'hydrogène moyen (queue) du CH₃ du second monomère (Figure V.1), présente l'énergie potentielle la plus faible qui peut être attribuée au fait que cette forme de PEG est la plus stable et la plus probable. Les deux autres formes, le PEG (b) et le PEG (c) sont équivalentes car l'oxygène (tête) remplacera l'hydrogène latéral (droite ou gauche sont symétriques) qui donne presque la même énergie potentielle E_p (Tableau IV.1) et aussi moins que celle du PEG (a).

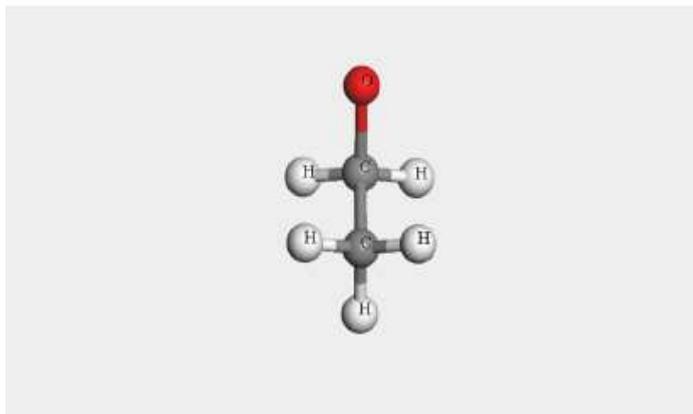


Figure IV. 1. Unité de répétition du monomère d'éthylène glycol.

Par conséquent, pour le reste de l'étude, seul le PEG (a) avec différents degrés de polymérisation est pris en considération et appelé simplement PEG.

IV.3. simulation numérique des systèmes PEG/ DTQ

IV.3.1. Énergie d'interaction des systèmes PEG/ DTQ

La comparaison des résultats d'énergie d'interaction des systèmes PEG / DTQ en absence et en présence d'eau (Figure IV.2), montre qu'en augmentant la taille de la chaîne, l'énergie d'interaction diminue généralement. Plus la chaîne est grande le caractère hydrophobe augmente donc plus d'interaction avec la DTQ.

En présence d'eau les énergies d'interaction sont plus élevées vu que le PEG est un polymère hydrophile qui forme des liaisons hydrogènes attractives avec l'eau ce qui diminue son interaction avec la DTQ.

Les valeurs des énergies d'interaction sont plus élevées en présence d'eau qu'en absence, ce qui signifie que la DTQ interagit plus fortement avec le PEG en l'absence d'eau.

Dans les deux cas, on note que la meilleure interaction entre le polymère et la DTQ est observée pour le PEG 90.

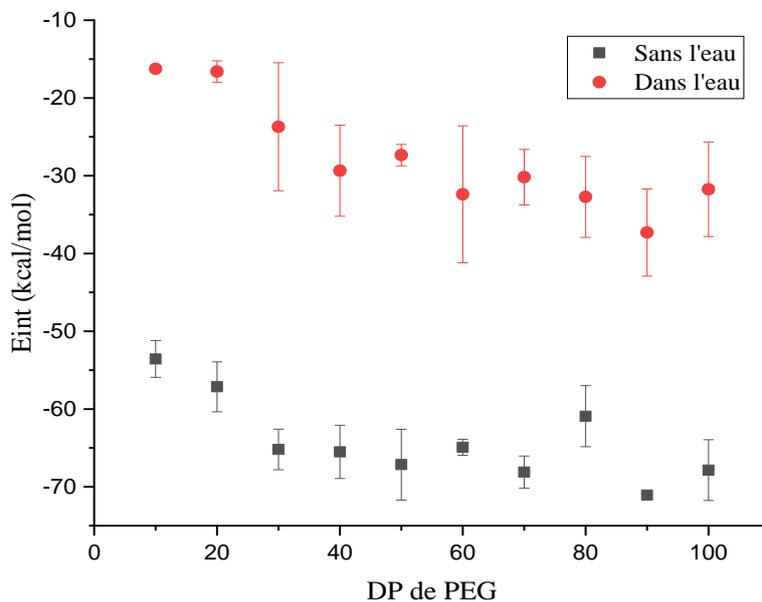


Figure IV. 2. Énergies d'interaction calculées pour les systèmes PEGs / DTQ en fonction du nombre de monomères sans présence d'eau et avec présence d'eau.

Les figures (IV.3) et (IV.4) montrent que la DTQ adhère mieux à la chaîne de PEG en l'absence d'eau

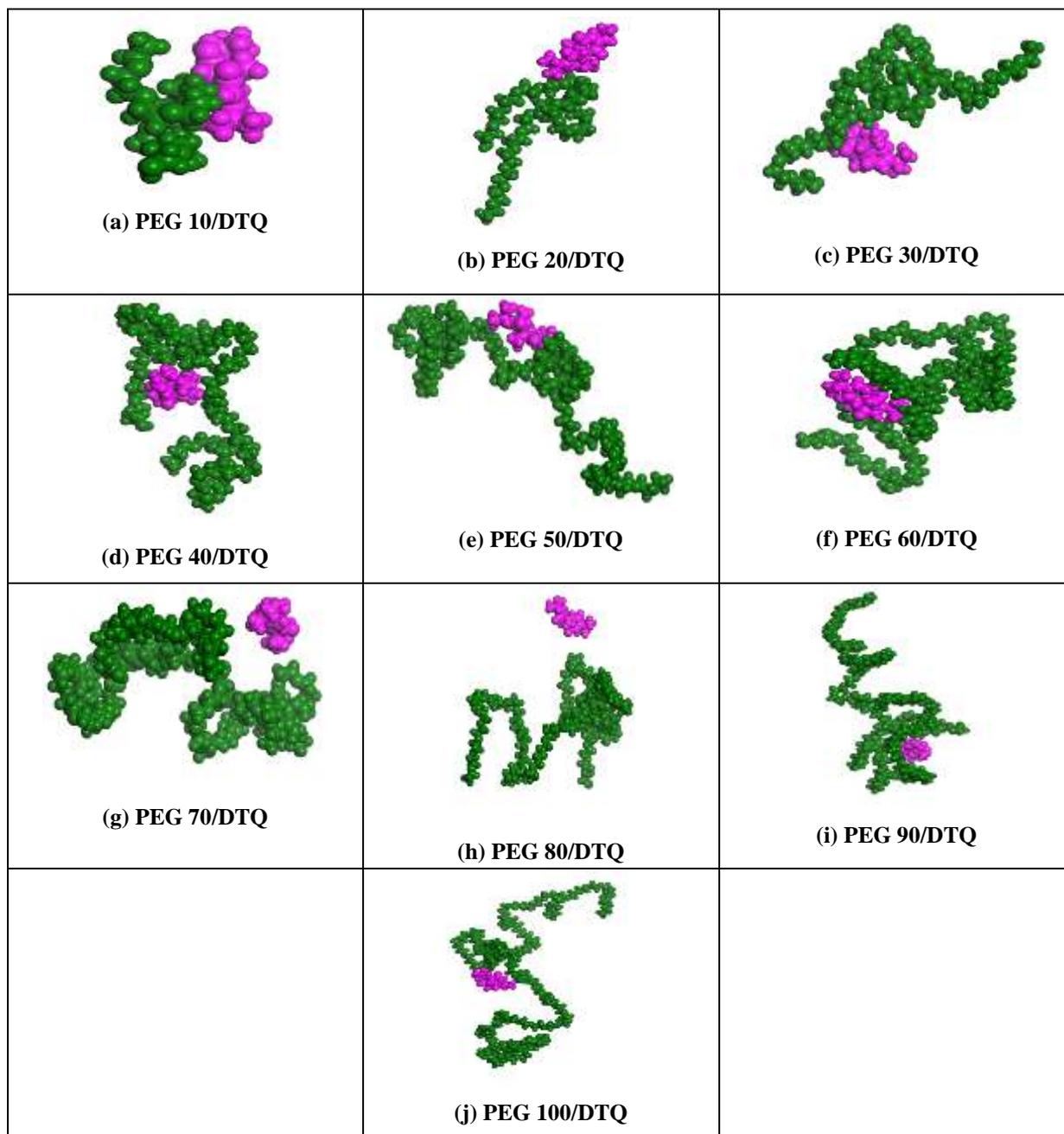


Figure IV. 3. Structures finale des systèmes PEGs / DTQ en absence d'eau (les molécules de polymère et DTQ sont représentées respectivement en vert et violet).

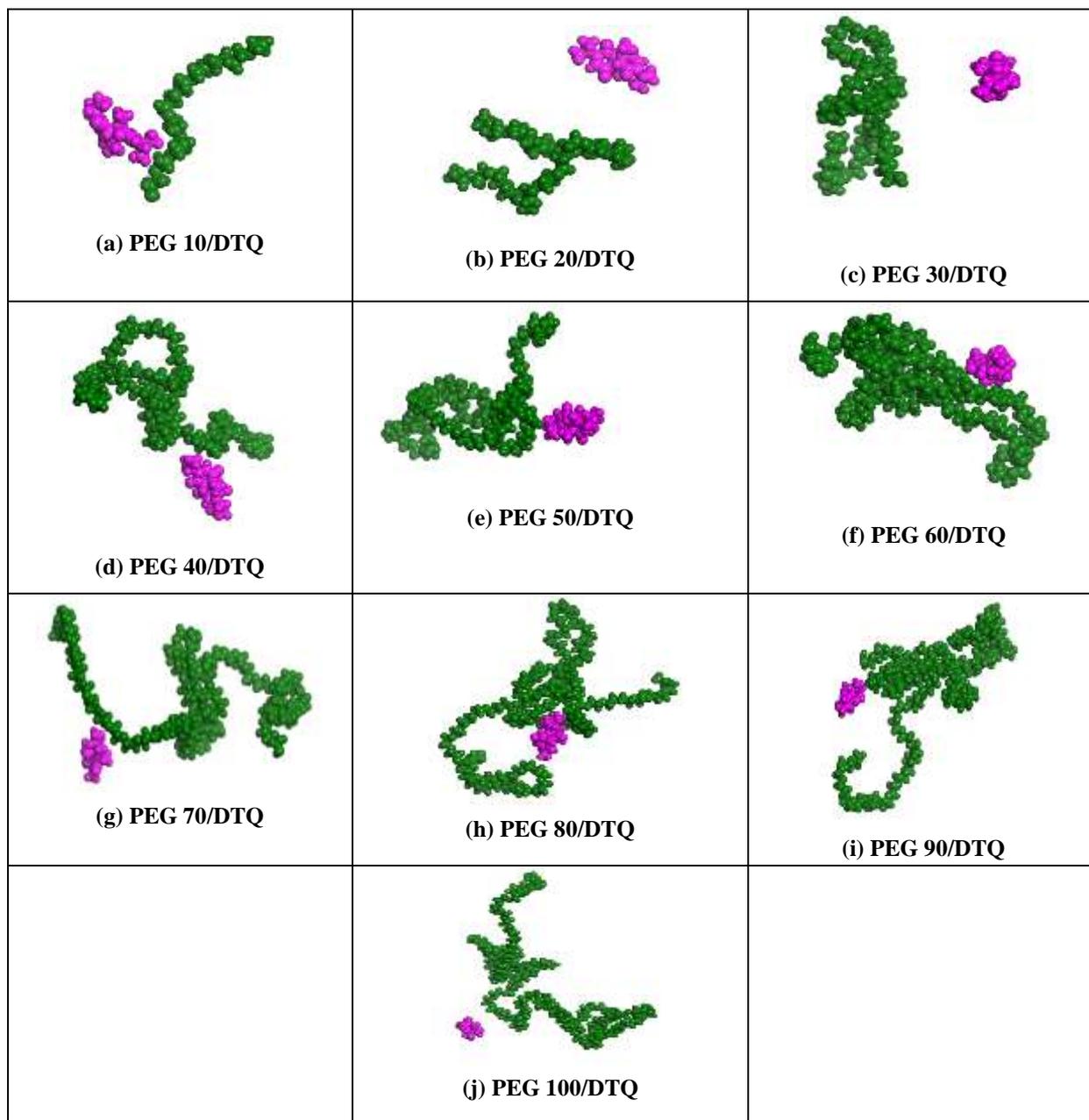


Figure IV. 4. Structures finales des systèmes PEGs / DTQ en présence d'eau (les molécules de polymère et DTQ sont représentées respectivement en vert et violet).

Les contributions de l'énergie d'interaction intramoléculaire liée et non liée du polymère pour les différents systèmes sont rapportées dans le tableau (IV.2).

ΔE_b^{ref} et $\Delta E_{\text{nb}}^{\text{ref}}$ sont les énergies d'interaction liées et non liées d'une conformation de référence de polymère, respectivement. Pour toutes les chaînes, les structures linéaires ont été considérées comme les états de référence.

Le tableau (IV.2) montre qu'en augmentant la longueur de la chaîne en présence d'eau, la contribution du polymère $\Delta E_{\text{nb}}^{\text{pol}}$ joue un rôle quelque peu important par rapport à ΔE_b^{pol} . Les chaînes ont tendance à ne pas se rassembler. Pour les systèmes PEG / DTQ,

l'augmentation de la taille de la chaîne a permis de réduire la différence entre les énergies d'interaction liées et non liées du polymère. En effet, en augmentant la taille de la chaîne, les interactions liées (liaison, angle et torsion) et non liées ont augmenté, ce qui limite le nombre de conformations. À l'exception du PEG60 et du PEG100, la valeur de ΔE_{nb}^{pol} a diminué.

Tableau IV. 2. Énergies d'interaction intramoléculaire liées et non liées des polymères dans les systèmes PEGs/DTQ en présence d'eau.

PEGs/DTQ	ΔE_{bchain}	ΔE_{nb}^{pol}	$\Delta E_{nb} - \Delta E_{b}^{pol}$
PEG 10/DTQ	40,196	16,826	-23,370
PEG 20/DTQ	78,723	30,512	-48,211
PEG 30/DTQ	300,910	32,323	-268,587
PEG 40/DTQ	201,340	40,817	-160,522
PEG 50/DTQ	241,453	61,001	-180,452
PEG 60/DTQ	322,866	35,469	-287,397
PEG 70/DTQ	353,310	80,559	-272,751
PEG 80/DTQ	426,644	101,814	-324,830
PEG 90/DTQ	468,580	143,108	-325,471
PEG 100/DTQ	539,476	111,510	-427,966

IV.3.2. Analyse du rayon de giration des chaînes de polymère

La figure (IV.5) montre la variation du rayon de giration (R_g) en absence et en présence d'eau en fonction de degré de polymérisation de PEG. En présence d'eau, le rayon de giration augmente avec l'augmentation de la longueur de chaîne pour le PEG 10, 20, 40, 50, 80 et 100 et diminue pour le reste des polymères. Cette diminution peut être due à la flexibilité croissante de la chaîne, en particulier pour le PEG 60, cela peut être attribué à l'augmentation des interactions non liées entre les chaînes.

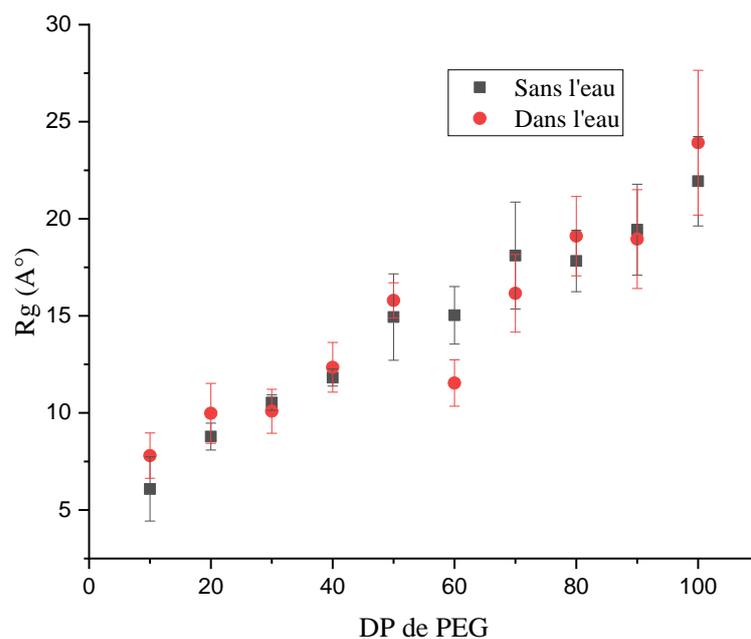


Figure IV. 5. Variation du rayon de giration pour les différentes chaînes de PEG sans présence d'eau et avec présence d'eau.

IV.3.4. Paramètre d'interaction Flory-Huggins

Les résultats du calcul du paramètre Flory-Huggins χ de DTQ avec les dix chaînes de PEG montrent que ce paramètre augmente avec l'augmentation de la longueur de la chaîne de PEG (Figure IV.6). Les valeurs de χ sont très importantes ce qui peut indiquer une mauvaise miscibilité de la DTQ dans les différentes chaînes de PEG. La DTQ a plus de compatibilité avec les chaînes courtes en particulier le PEG10 qui est un liquide ayant une polarité plus importante qui augmente son caractère de solubilisation. Le PEG50 et PEG60 présentent presque la même compatibilité vis à vis de la DTQ.

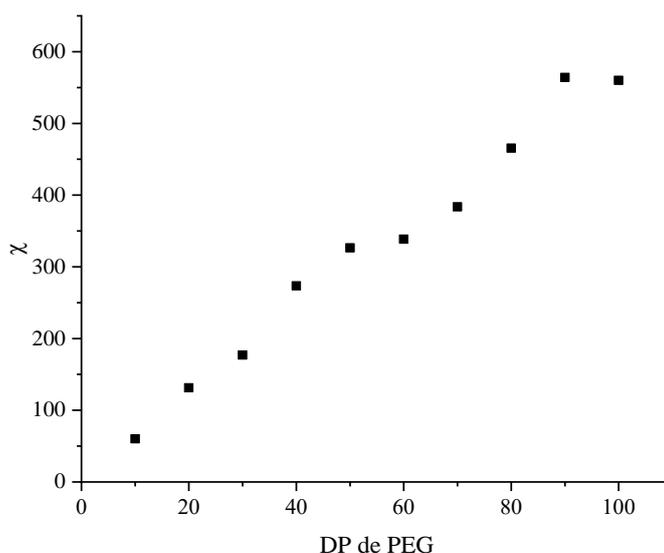


Figure IV. 6. Paramètre de Flory-Huggins calculé pour les systèmes PEGs/DTQ.

IV.3.5. Calcul COSMO-RS

Les différentes valeurs de la densité de charge de polarisation σ à la surface de PEG10 et DTQ sont représentées par des couleurs différentes (Figure V.7). Les zones rouges profondes désignent des régions fortement négatives de la surface moléculaire qui correspondent aux atomes d'oxygène (σ fortement positive). Les zones bleues profondes désignent des régions de surface fortement positives et donc des valeurs fortement négatives de σ (correspondent aux atomes d'hydrogène dans le PEG10) et le vert indique une surface non polaire.

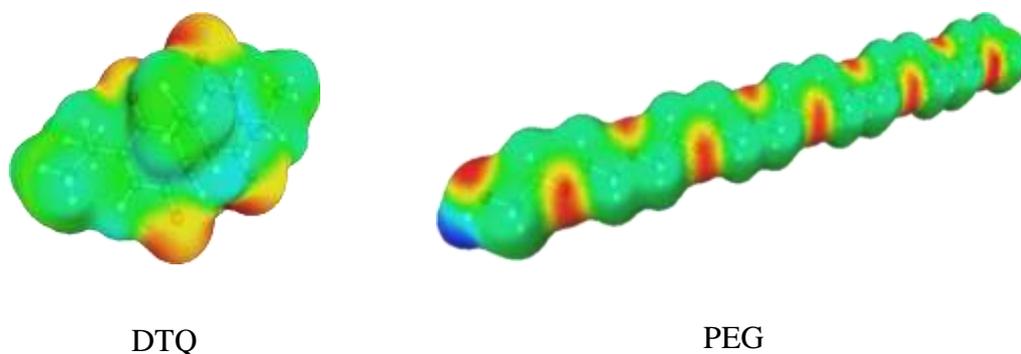


Figure IV. 7. Surfaces COSMO de la DTQ et du PEG10.

Les potentiels et les profils σ des composants tels que représentés sur les Figure (V.8) et (V.9), respectivement, montrent que les spectres de polarité s'étendent de - 0,007 à 0,017 eÅ⁻². La magnitude des pics (Figure IV.8) est clairement observée comme étant proportionnelle à la longueur de la chaîne pour les polymères, et évidemment, la caractéristique de pic pour DTQ est la plus faible en magnitude (la molécule DTQ est beaucoup plus petite que la plus petite chaîne du polymère PEG10). Les pics un peu faibles enregistrés dans la région HBA correspondent à l'atome d'oxygène présent aussi bien dans le polymère que dans la DTQ (figure IV.7).

Les potentiels σ de toutes les espèces sont représentés sur la figure IV.9 dans laquelle, la principale observation conduit à conclure que le PEG10 présente la plus forte affinité pour la DTQ, par rapport à tous les PEG étudiés. La DTQ ne montrant aucune affinité envers les HBA.

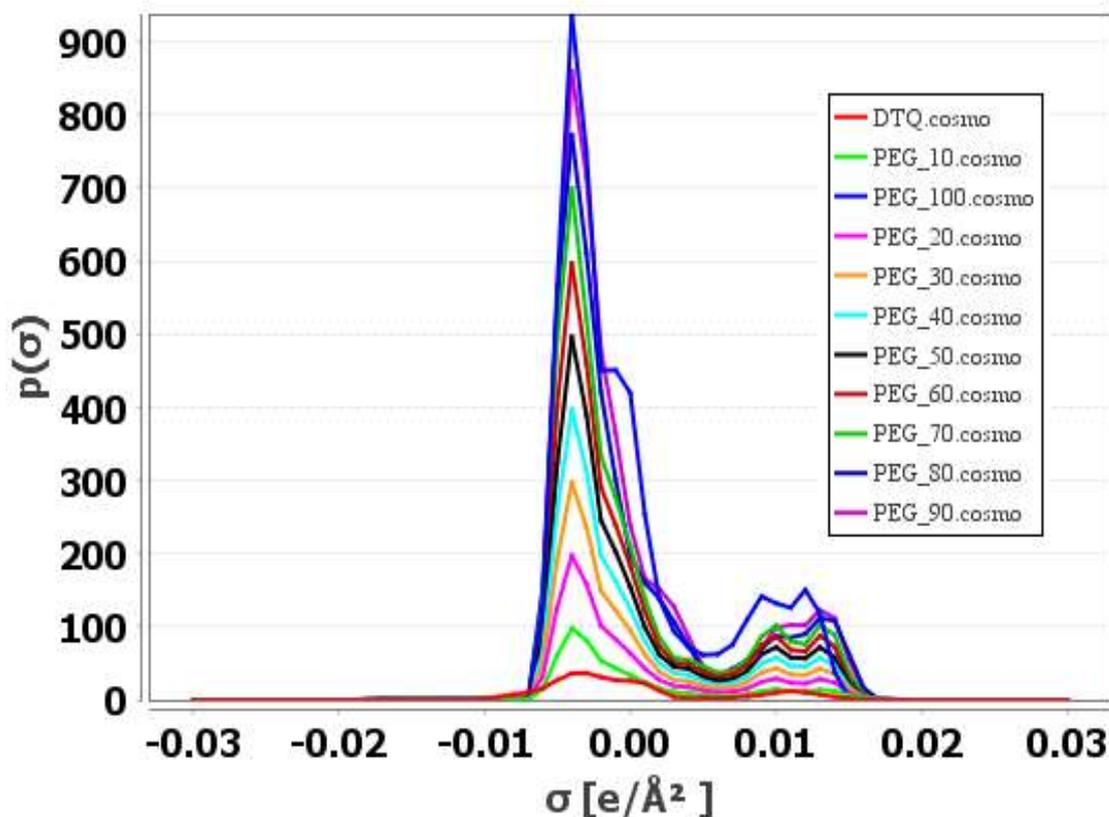


Figure IV. 8. Profils σ de la DTQ et des différents PEG.

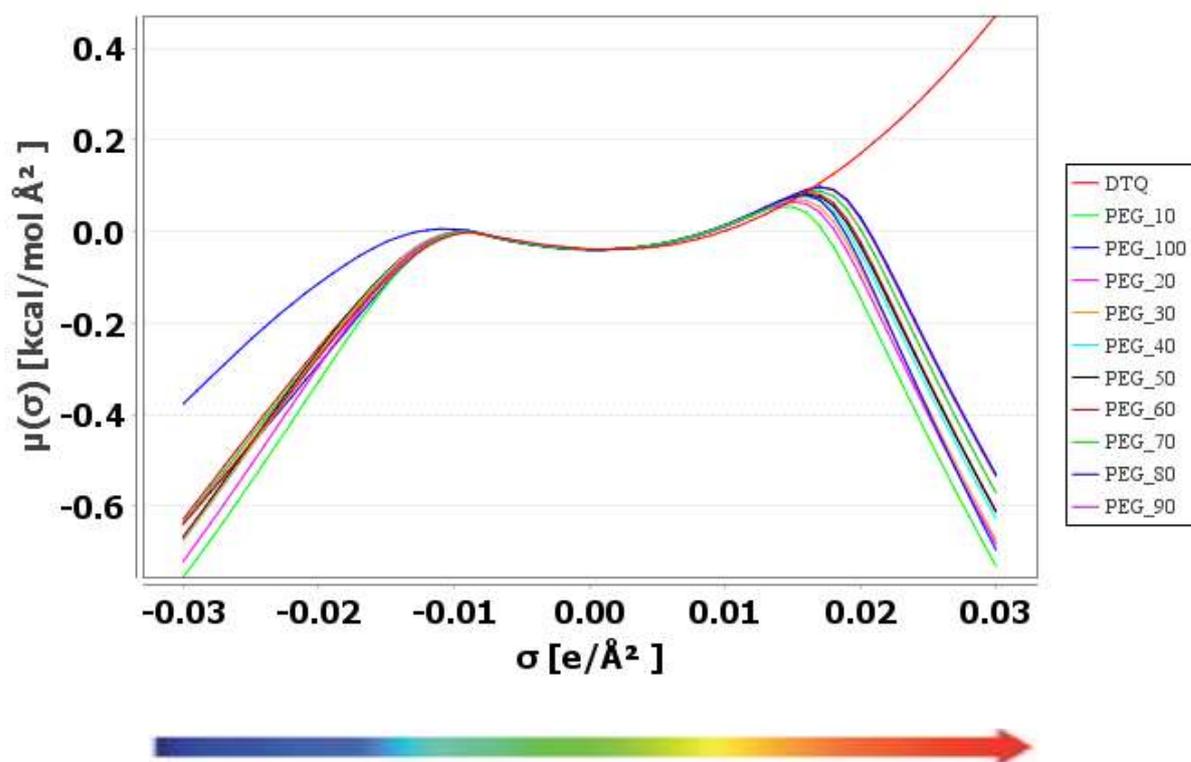


Figure IV. 9. Potentiels σ de la DTQ et des différents PEG.

IV.3.6. Calcul des propriétés électroniques

Selon le tableau IV.3, toutes les valeurs des énergies HOMO sont proches, indiquant une tendance quasi équivalente à donner des électrons. L'énergie LUMO est un indicateur de l'accepteur où un électrophile fort, la plus petite valeur a été remarquée pour la DTQ indiquant un caractère plus accepteur d'électrons. Toutes les chaînes de PEG ont la même tendance à accepter les électrons, leurs énergies LUMO sont proches.

La dureté chimique est associée à la stabilité, elle correspond à l'écart entre la plus haute orbitale moléculaire occupée et la plus basse inoccupée. La dureté de la DTQ est la plus faible, ce qui reflète sa stabilité la plus faible. La stabilité des chaînes de polymère augmente en augmentant la longueur de la chaîne à l'exception le PEG 60 qui a présenté la dureté la plus petite.

Le potentiel chimique électronique est défini comme le négatif de l'électronégativité d'une molécule. Les valeurs de tableau IV.3 indiquent que les faibles valeurs de potentiel chimique sont attribuées à la DTQ et au PEG 60, par contre le PEG 100 possède le potentiel chimique le plus important.

Pour l'indice d'électrophilicité, il s'agit d'une mesure de la stabilisation de l'énergie après qu'un système accepte une charge électronique supplémentaire d'une autre espèce. Les résultats montrent que la DTQ suivie de PEG 60 sont les plus électrophiliques.

Tableau IV. 3. Énergies de l'orbite moléculaire la plus élevée occupée (E_{HOMO}) et de l'orbite moléculaire la plus basse inoccupée (E_{LUMO}), la dureté (η), le potentiel chimique électronique (μ) et l'indice d'électrophilicité (ω) exprimés en eV pour la DTQ et les différents PEG.

Composés	E_{HOMO}	E_{LUMO}	η	μ	ω
DTQ	-5.723	-3.653	1.035	-4.688	10.617
PEG 10	-5.791	0.760	3.276	-2.516	0.966
PEG 20	-5.796	0.709	3.253	-2.544	0.995
PEG 30	-5.794	0.701	3.248	-2.547	0.998
PEG 40	-5.791	0.700	3.246	-2.546	0.998
PEG 50	-5.789	0.701	3.245	-2.544	0.997
PEG 60	-5.626	0.269	2.948	-2.678	1.217
PEG 70	-5.572	0.558	3.065	-2.507	1.025
PEG 80	-5.803	0.411	3.107	-2.696	1.170
PEG 90	-5.771	0.851	3.311	-2.460	0.914
PEG 100	-5.847	0.978	3.413	-2.434	0.868

Les résultats obtenus pour les différents paramètres calculés ont permis de conclure que le PEG 60 est le meilleur choix pour encapsuler la DTQ.

IV.4. Simulation numérique des systèmes PEG/ CUR

IV.4.1. Énergie d'interaction des systèmes

Selon la figure (IV.10) l'énergie d'interaction entre les chaînes de polymère et la CUR est meilleure en absence d'eau. Il augmente avec l'augmentation de degré de polymérisation. En présence d'eau l'énergie d'interaction diminue de plus en plus pour les chaînes de polymères ayant un degré de polymérisation impaires.

Dans les deux cas, il est à noter que les meilleures interactions entre le polymère et la CUR sont observée pour le PEG 30, PEG50, PEG70 et PEG90

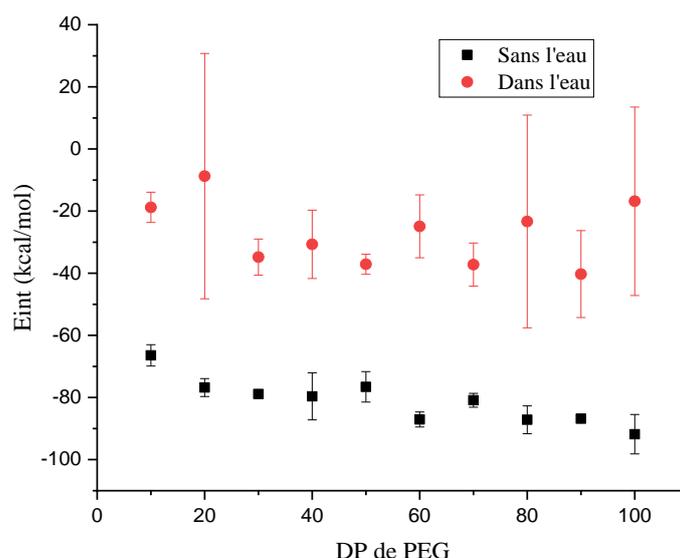


Figure IV. 10. Énergies d'interaction pour les systèmes PEGs / CUR en fonction du nombre de monomères de PEG sans présence d'eau et avec présence d'eau.

Les contributions de l'énergie d'interaction intramoléculaire liée (ΔE_b^{pol}) et non liée ($\Delta E_{\text{nb}}^{\text{pol}}$) du polymère pour les différents systèmes sont rapportées dans le tableau (IV.4).

Ce tableau montre que les $\Delta E_{\text{nb}}^{\text{pol}}$ est inférieur aux ΔE_b^{pol} ainsi que plus le degré de polymérisation de PEG augmente, les deux énergies augmentent à l'exception de PEG30, PEG60 et PEG70.

Tableau IV. 4. Énergies d'interaction intramoléculaire liées et non liées des polymères dans les systèmes PEGs/CUR en présence d'eau.

PEGs/CUR	$\Delta E_b^{\text{chain}}$	$\Delta E_{\text{nb}}^{\text{pol}}$	$\Delta E_{\text{nb}} - \Delta E_b^{\text{pol}}$
PEG 10/CUR	13,564	59,543	45,979
PEG 20/CUR	86,986	37,306	-49,680
PEG 30/CUR	317,694	40,423	-277,272
PEG 40/CUR	192,338	55,043	-137,296
PEG 50/CUR	242,354	54,274	-188,080
PEG 60/CUR	431,797	-74,493	-506,290
PEG 70/CUR	492,443	-85,915	-578,359
PEG 80/CUR	401,346	85,186	-316,161
PEG 90/CUR	468,645	73,632	-395,013
PEG 100/CUR	534,011	106,528	-427,483

Les figures (IV.11 et IV.12) montrent que la CUR adhère mieux à la chaîne de PEG en l'absence d'eau comme indiqué ci-dessous

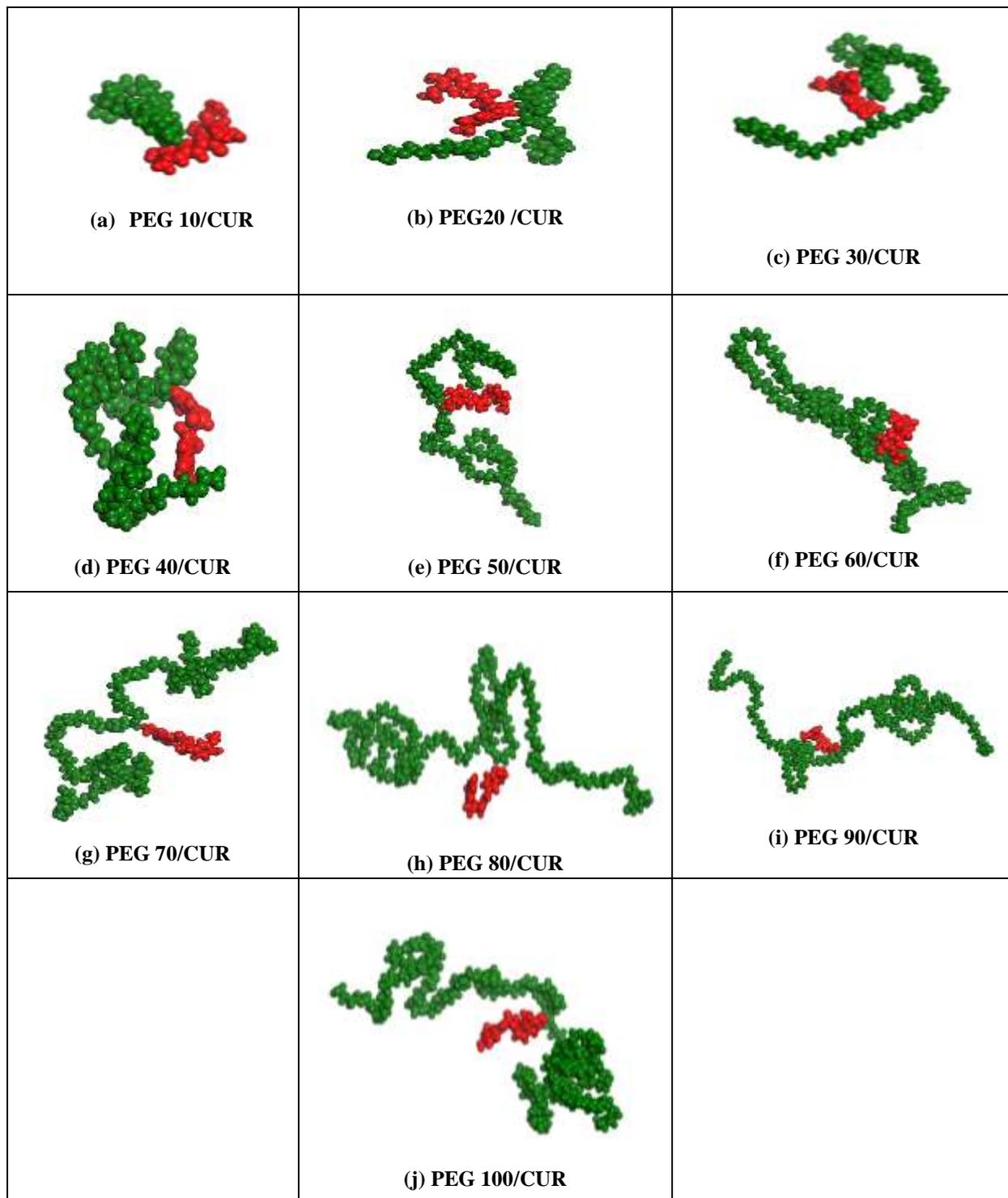


Figure IV. 11. Structures finale des systèmes PEGs / CUR en absence d'eau (les molécules de polymère et CUR sont représentées respectivement en vert et rouge).

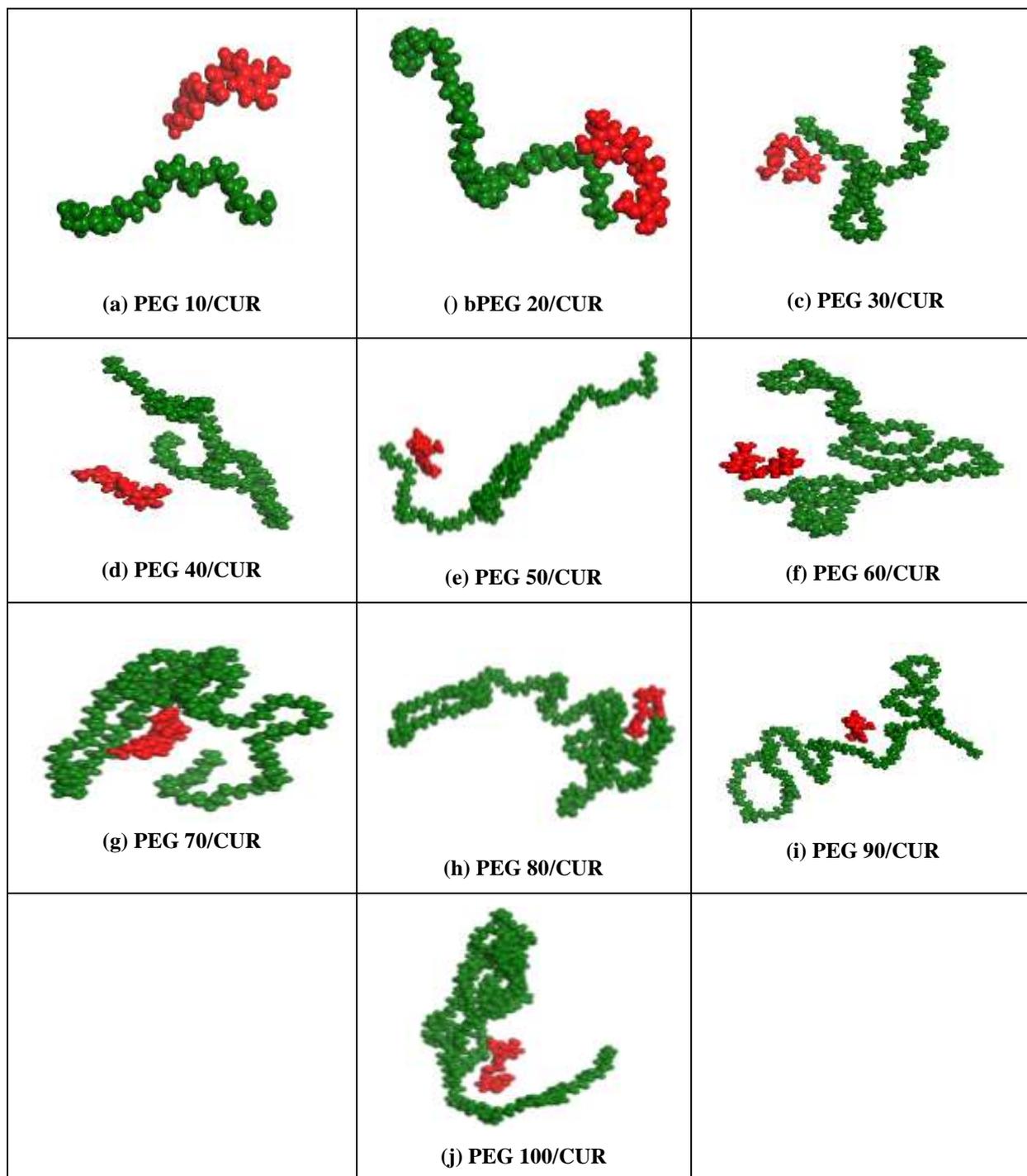


Figure IV. 12. Structures finales des systèmes PEGs / CUR en présence d'eau (les molécules de polymère et CUR sont représentées respectivement en vert et rouge).

IV.4.2 Analyse du rayon de giration

D'après la figure (IV.13) les rayons de giration augmentent avec l'augmentation de degré de polymérisation de PEG en absence et en présence d'eau. On remarque une certaine stabilité de R_g pour les polymères PEG60 et PEG70 qui peut être due à l'augmentation de leur flexibilité.

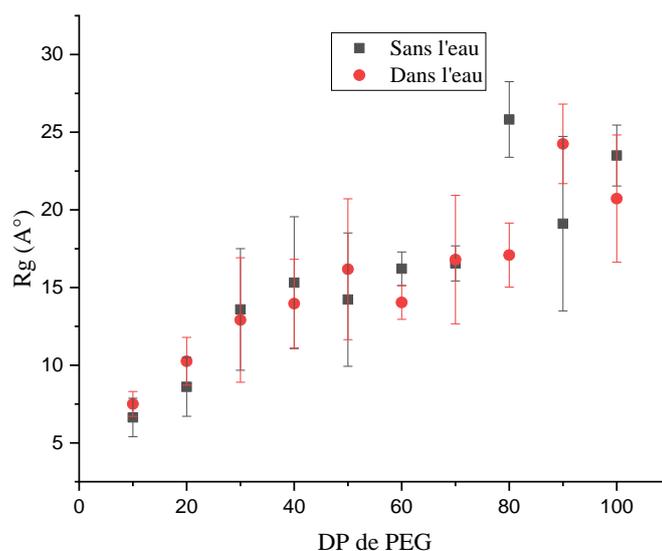


Figure IV. 13. Variation du rayon de giration pour différents PEG en fonction du nombre de monomères sans présence d'eau et avec présence d'eau.

IV.4.3. Paramètre d'interaction Flory-Huggins

Les résultats du calcul du paramètre Flory-Huggins χ de la CUR avec les dix chaînes de PEG montrent que ce paramètre augmente avec l'augmentation de la longueur de la chaîne de PEG (Figure IV.14) à l'exception le PEG40, PEG70 et PEG80 on a une diminution de ce paramètre. D'après ces résultats la CUR présente une mauvaise miscibilité dans le PEG. La meilleure comptabilité de la CUR avec le PEG est remarquée avec les petites chaînes.

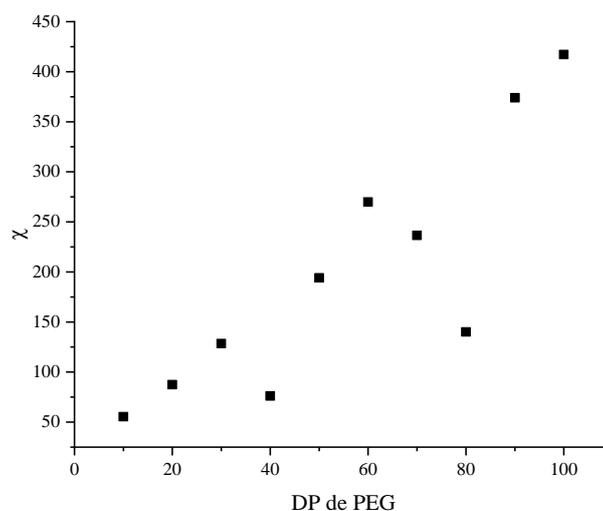


Figure IV. 14. Paramètre de Flory-Huggins calculé pour les systèmes PEGs/CUR.

IV.4.4. Calcul COSMO-RS

Les surfaces COSMO de la CUR (figure IV.15) montre des zones bleues profondes désignent des régions de surface fortement positives situé sur les hydrogènes de la fonction OH, et des zones rouges profondes désignent des régions fortement négatives de la surface moléculaire qui correspondent aux atomes d'oxygène de la fonction cétonique et de la fonction éther.

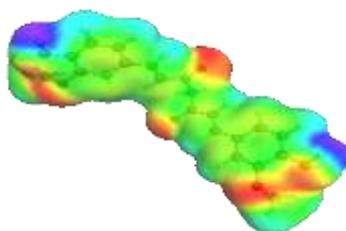


Figure IV. 15. Surfaces COSMO de la CUR.

Le profil σ des polymères et de la curcumine sont représentés sur la figure (IV.16). Cette figure montre que les polymères et la curcumine présentent des pics significatifs dans la région non polaire. Ainsi ; ils présentent des pics dans la région HBA correspond à l'atome d'oxygène qui est autant dans les polymères.

Dans la figure (IV.17), les potentiels σ de la curcumine montrent une forte affinité pour les HBD et les HBA.

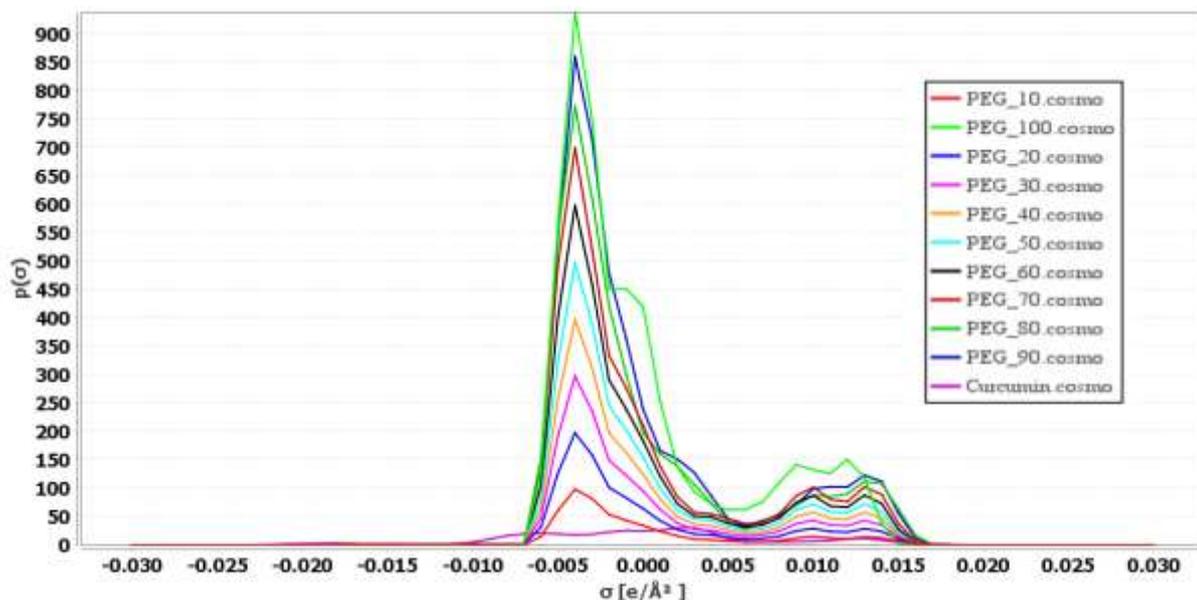


Figure IV. 16. Profils σ de la CUR et des différents PEG.

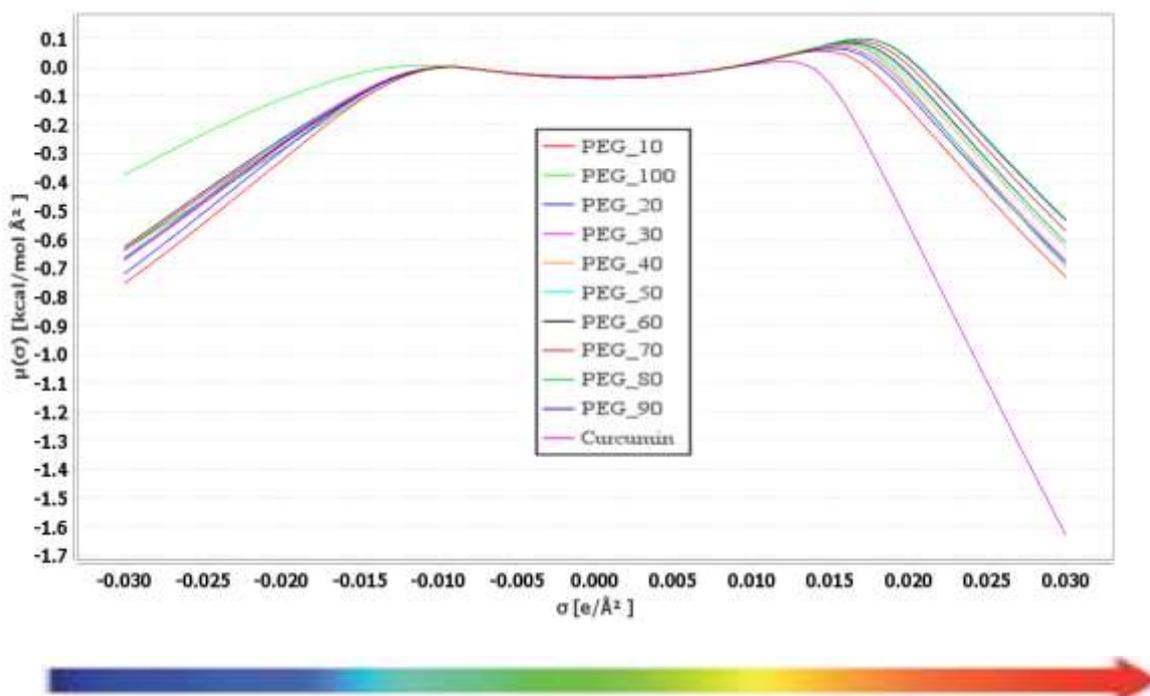


Figure IV. 17. Potentiels σ de la CUR et des différents PEG.

IV.4.5. Calcul des propriétés électroniques

D'après le tableau (IV.5), la CUR possède la HOMO la plus haute en énergie (c'est le plus donneur d'électron), par contre sa énergie LUMO est la plus basse indicateur de l'accepteur d'électron. La CUR est plus réactive que les PEGs qui est caractérisé par sa faible dureté, même son potentiel chimique est le plus faible. L'électrophilicité de la CUR est plus grande que celles des PEGs. Ainsi, les PEGs se comporte comme un nucléophile et la CUR se comporte comme un électrophile.

L'étude des différents paramètres à permet de conclure que PEG70 est le meilleur choix pour encapsuler la CUR.

La technologie de Spray-drying est une stratégie alternative prometteuse pour l'encapsulation de la dithymoquinone et de la curcumine. Il s'agit d'une méthode peu coûteuse, continue, rapide et reproductible, qui permet d'obtenir un produit final de bonne qualité sans l'utilisation de produits chimiques dangereux et une mise à l'échelle facile.

Tableau IV. 5. Énergies de l'orbite moléculaire la plus élevée occupée (E_{HOMO}) et de l'orbite moléculaire la plus basse inoccupée (E_{LUMO}), la dureté (η), le potentiel chimique électronique (μ) et l'indice d'électrophilicité (ω), exprimés en eV pour la CUR et les différents PEG.

Composés	E_{HOMO}	E_{LUMO}	η	μ	ω
CUR	-5.286	-3.028	1.129	-4.157	7.653
PEG 10	-5.791	0.760	3.276	-2.516	0.966
PEG 20	-5.796	0.709	3.253	-2.544	0.995
PEG 30	-5.794	0.701	3.248	-2.547	0.998
PEG 40	-5.791	0.700	3.246	-2.546	0.998
PEG 50	-5.789	0.701	3.245	-2.544	0.997
PEG 60	-5.626	0.269	2.948	-2.678	1.217
PEG 70	-5.572	0.558	3.065	-2.507	1.025
PEG 80	-5.803	0.411	3.107	-2.696	1.170
PEG 90	-5.771	0.851	3.311	-2.460	0.914
PEG 100	-5.847	0.978	3.413	-2.434	0.868

IV.5. Conclusion

Les résultats obtenus pour les différents paramètres calculés (E_{int} , R_g , χ , la polarité, les affinités et les propriétés électroniques) pour les différents modèles créés (molécules, polymères ou mélange molécule/ polymère en absence ou en présence d'eau) ont permis de conclure que le PEG 60 et le PEG70 sont les meilleurs choix pour encapsuler la DTQ et la CUR respectivement.

Conclusion générale

Dans ce travail nous avons utilisé la modélisation moléculaire pour choisir un matériau enrobant pour deux principes actifs, la DTQ et la CUR, dans le but d'améliorer leur solubilité. Dix polymères de PEG à différents degrés de polymérisation ont été utilisés.

Dans la première partie on a généré les conformations les plus stables de PEG qui ont été utilisées dans les simulations réalisées dans la deuxième et la troisième partie. Ces conformations possèdent l'énergie la plus faible.

Dans la première partie on a cherché la conformation la plus stable de PEG, pour cela on a utilisé trois façons pour lier entre les monomères afin de construire les chaînes de PEG à différents degrés de polymérisation, ensuite on a abouti à trois types de polymère noté PEG (a), PEG (b) et PEG (c). La minimisation de leur énergie potentielle montre que le PEG (a) est le plus stable. Ce polymère a été utilisé pour les simulations réalisées dans ce travail.

Dans la deuxième partie l'étude de la dynamique moléculaire nous a permis de calculer les énergies d'interaction ainsi que les rayons de giration. Les valeurs des énergies d'interaction sont plus élevées en présence d'eau qu'en absence d'eau et ces énergies diminuent en augmentant le degré de polymérisation de PEG pour les deux cas (en absence et présence en d'eau). La plus petite valeur de cette énergie est remarquée pour le PEG90 quoique ce soit en présence ou en absence d'eau.

Le paramètre de Flory-Huggins χ montre que la DTQ a plus de compatibilité avec les chaînes courtes en particulier le PEG10, et pour les autres il augmente ou fur à mesure que le degré de polymérisation de PEG augmente.

Les courbes de potentiels σ montrent que toutes les chaînes de PEG ont une affinité pour les HBA et les HBD par contre la DTQ n'a aucune affinité pour les HBA. La DTQ a plus d'affinité pour le PEG10 ce qui est en accord avec le résultat du paramètre de Flory-Huggins χ .

L'analyse des propriétés électroniques montre que la DTQ est plus électrophile que les PEGs.

Ces résultats ont permis de conclure que le PEG 60 est le meilleur choix pour encapsuler la DTQ.

Les résultats de la troisième partie montrent qu'après la dynamique moléculaire les interactions entre la CUR et les différentes chaînes étudiées en absence d'eau croient de plus en plus que le degré de polymérisation de PEG augmente. Par contre en présence d'eau, les valeurs des énergies d'interactions sont irrégulières mais moins importantes que celles en absence d'eau. Pour les rayons de giration on a remarqué une certaine stabilité de sa valeur pour les polymères PEG60 et PEG70.

Les valeurs de paramètre de Flory-Huggins χ est positif avec toutes les chaînes étudiées ce qui signifie que le CUR n'est pas miscible dans ces chaînes mais présente une meilleure compatibilité avec les chaînes courtes.

Les potentiels σ de la curcumine montrent une forte affinité pour les HBD et les HBA. L'analyse des propriétés électroniques montre que la CUR est plus électrophile que les PEGs.

Ces résultats ont permis de conclure que le PEG70 est le meilleur choix pour encapsuler la CUR.