

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Amar TELIDJI Laghouat

Faculté des Sciences

Département de Sciences de la matière



جامعة عمار تليجي - الأغواط كلية

العلوم

قسم علوم المادة

# MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences de la matière

Option : Chimie Organique Appliquée

## Thème

***Modélisation des Diagrammes d'Equilibres***

***Liquide - Solide des Systèmes Binaires de Principes Actifs***

Présenté par: BOUZIANI Khaira Widad

Devant le jury composé de :

NIA Samira

MCA UATL

Présidente

BENCHIKH Imen

MCA UATL

Examinatrice

ALLAL Farida

MCA UATL

Encadrante

BOUZIANI Messeouda

Doctorante UATL

Co-Encadrante

Année Universitaire 2024-2025

## Remerciements

Je tiens à exprimer ma gratitude envers Dieu, le Tout-Puissant et Miséricordieux, qui m'a accordé la santé, la force et la détermination nécessaires pour entreprendre et mener à bien ce mémoire.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de mémoire, Madame **ALLAL Farida**, pour son encadrement, sa patience et sa confiance tout au long de ce travail de recherche. Ses précieux conseils, sa disponibilité, ses encouragements, son expertise et son soutien inébranlable m'ont été d'une aide inestimable et ont grandement contribué à l'aboutissement de ce projet.

J'adresse également mes plus sincères remerciements et tout mon respect aux membres du jury: Docteur **NIA Samira** et Docteur **BENCHIKH Imen**, qui m'ont fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury, d'examiner mon travail et d'y apporter des perspectives nouvelles et enrichissantes.

Un grand merci à Dr. **BOUZIANI Messouda**, doctorante à l'UATL, pour son aide précieuse tout au long de la réalisation de ce travail

J'adresse également mes sincères remerciements au Professeurs **Saidat Boubaker** et **BELKHIRI M.** ainsi qu'au Docteur **BIRAN A.**

Enfin, j'exprime ma plus profonde gratitude à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, en particulier ceux que nous avons omis par inadvertance.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des professeurs du département des sciences de la matière de l'Université Amar TELIDJI Laghouat, pour la qualité de leur enseignement et les connaissances qu'ils m'ont transmises durant mes années d'études. Leur passion et leur dévouement pour la recherche m'ont inspirée et motivée à poursuivre mes propres questionnements scientifiques.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Que ce soit à travers des discussions enrichissantes, des conseils ou simplement par leur présence, leur contribution m'a été précieuse.

## Dédicaces

*À ceux qui m'ont transmis l'amour du savoir et de la connaissance,*

*À ceux dont les prières ont éclairé mon chemin,*

*À ceux qui m'ont appris la patience et la persévérance,*

*À ceux qui m'ont toujours soutenu à chaque étape de ma vie...*

*À mes chers parents*

*Je vous exprime toute ma gratitude et mon admiration. Sans vous, je ne serais pas celle que je suis aujourd'hui.*

*À mon compagnon de vie et mon soutien, À mon mari,*

*Toi qui as été mon soutien dans les moments de fatigue, ma motivation dans les moments de doute, mon encouragement quand j'hésitais...*

*Je te dédie cet ouvrage en signe de ma profonde gratitude,*

*car sans ton soutien, ce parcours n'aurait pas été couronné de succès.*

*À celle qui a donné à ma vie un sens plus profond et plus beau,*

*À ma fille bien-aimée, Radja*

*Fleur de ma vie et battement de mon cœur, ta présence a été une source d'inspiration pour moi, et ton sourire une motivation pour chaque accomplissement. Et à ma deuxième famille*

*HASSANI*

*À mes frères et sœurs*

*vous qui avez toujours été un soutien indéfectible et une source de sérénité dans ma vie,*

*vous qui m'avez accompagnée de vos prières silencieuses à chaque étape,*

*je vous dédie cet ouvrage en reconnaissance de votre amour et de votre présence tout au long de mon parcours.*

*À mes compagnes de route*

*avec qui j'ai partagé des souvenirs inoubliables,*

*À mes chères amies, fleurs du chemin et sœurs de cœur*

*vous avez été - et resterez - une partie précieuse de ce voyage. Vos souvenirs resteront à jamais gravés dans ma mémoire.*

## ملخص

دُرست مخاليط البيوتكتيكية من سيليكوكسيب (CLX) مع باراسيتامول (PAR) وحمض الساليسيليك (ASAL) وحمض المالك (AM) باستخدام حسابات نظرية الكثافة الوظيفية (DFT) لتقييم معاملاتها الهندسية وخصائصها الجزيئية المختلفة. حُسنت البنى الجزيئية للمخاليط في الحالة القاعدية، ثم فورنت ببنية سيليكوكسيب وحده. كانت طاقات التحسين المُحصَّلة للأنظمة الثلاثة أقل من طاقات المادة الفعالة المعزولة، مما يُشير إلى تحسُّن الاستقرار الديناميكي الحراري.

كشفت تحليل الموصوفات الفيزيائية الكيميائية العالمية والمدارات الجزيئية الحدودية عن انخفاض في فجوات الطاقة لمخاليط CLX-PAR (4.2760 إلكترون فولت)، وCLX-ASAL (4.828 إلكترون فولت)، وCLX-AM (4.513 إلكترون فولت) مقارنةً بخلائط CLX النقي (4.833 إلكترون فولت)، مما يشير إلى زيادة التفاعل الكيميائي وانخفاض الاستقرار الحركي. علاوة على ذلك، فإن عزم ثنائي القطب للمعدّات - وتحديدًا 9,20 D لـ CLX-PAR، و10 D لـ CLX-ASAL، و5,72 D لـ CLX-AM - أعلى من عزم ثنائي القطب لـ CLX المعزول (4,66 D)، مما يشير إلى تحسن محتمل في ذوبانه المائي في صورة مركب ثنائي. يؤكد مؤشر الإلكتروفيلية المرتفع الملحوظ في جميع الأنظمة الثلاثة طبيعتها المحبة للإلكتروفيلية. أُجريت محاكاة للالتحام الجزيئي على خليط CLX-AM، والذي أظهر أقل طاقة تكوين حرة لجيبس (-9478,98 كيلوجول/مول)، مما يُبرز تقاربًا قويًا لهدف إنزيم COX-2 (معرف قاعدة بيانات البروتين: LN13). يتجلى هذا التقارب من خلال تكوين روابط هيدروجينية متعددة وتفاعلات كارهة للماء بين المجموعات الوظيفية للخليط وبقايا الأحماض الأمينية في الموقع النشط. تشير هذه النتائج إلى أن خليط CLX-AM الأيوتكتيكي قد يكون مرشحًا واعدًا لتطوير مثبط انتقائي جديد لإنزيم COX-2 ذي إمكانات مضادة للالتهابات.

**الكلمات المفتاحية:** سيليكوكسيب، خليط يوتكتيكي، DFT، الالتحام الجزيئي، التفاعلات بين الجزيئات

## Résumé

Les mélanges eutectiques du célécoxib (CXB), avec le paracétamol (PAR), l'acide salicylique (ASAL) et l'acide maléique (AM), ont été étudiés par des calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) afin d'évaluer leurs paramètres géométriques et diverses propriétés moléculaires. Les structures moléculaires des mélanges ont été optimisées à l'état fondamental, puis comparées à celle du célécoxib seul. Les énergies d'optimisation obtenues pour les trois systèmes sont inférieures à celle du principe actif isolé, traduisant une stabilité thermodynamique accrue. L'analyse des descripteurs physico-chimiques globaux et des orbitales moléculaires frontières a révélé une diminution des gaps énergétiques des mélanges CLX -PAR (4,2760 eV), CLX -ASAL (4,828 eV) et CLX -AM (4,513 eV) par rapport à celui du CLX individuel (4,833 eV), indiquant une réactivité chimique accrue et une stabilité réduite. Par ailleurs, les moments dipolaires des complexes notamment, 9,20 D pour CLX-PAR, 10 D pour CLX -ASAL et 5,72 D pour CLX -AM sont plus élevés que celui du CLX seul (4,66 D), ce qui suggère une amélioration potentielle de sa solubilité dans l'eau sous forme de combinaison binaire. L'indice d'électrophilicité élevé observé dans les trois systèmes confirme leur nature électrophile. Une simulation de docking moléculaire a été menée sur le mélange CLX -AM, présentant la variation d'enthalpie libre de formation la plus basse (-9478,98 kJ/mol) met en évidence une forte affinité pour la cible enzymatique COX-2 (PDB ID: 3LN1), via des interactions par liaisons hydrogène et hydrophobes entre les groupements fonctionnels du mélange et les résidus d'acides aminés du site actif. Ces résultats indiquent que le mélange eutectique CLX -AM pourrait constituer un candidat prometteur pour le développement d'un nouvel inhibiteur sélectif de la COX-2 à visée anti-inflammatoire.

**Mots clés:** Célecoxib, Mélange eutectique, DFT, Docking moléculaire, Interactions intermoléculaires

## Abstract

The eutectic mixtures of celecoxib (CLX) with paracetamol (PAR), salicylic acid (ASAL), and maleic acid (AM) were studied using density functional theory (DFT) calculations to evaluate their geometrical parameters and various molecular properties. The molecular structures of the mixtures were optimized in the ground state and then compared to that of celecoxib alone. The optimization energies obtained for the three systems were lower than that of the isolated active ingredient, indicating improved thermodynamic stability.

Analysis of global physico-chemical descriptors and frontier molecular orbitals revealed a decrease in energy gaps for the mixtures CLX-PAR (4.2760 eV), CLX-ASAL (4.828 eV), and CLX-AM (4.513 eV) compared to that of pure CLX (4.833 eV), indicating increased chemical reactivity and reduced kinetic stability. Moreover, the dipole moments of the complexes specifically 9.20 D for CLX-PAR, 10 D for CLX-ASAL, and 5.72 D for CLX-AM are higher than that of isolated CLX (4.66 D), suggesting a potential improvement in its aqueous solubility in binary combination form. The high electrophilicity index observed in all three systems further confirms their electrophilic nature. A molecular docking simulation was conducted on the CLX-AM mixture, which showed the lowest Gibbs free energy of formation ( $-9478.98$  kJ/mol), highlighting a strong affinity for the COX-2 enzyme target (PDB ID: 3LN1). This affinity is evidenced by the formation of multiple hydrogen bonding and hydrophobic interactions between the functional groups of the mixture and the amino acid residues of the active site. These results suggest that the CLX-AM eutectic mixture could be a promising candidate for the development of a new selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory potential.

**Keywords:** Celecoxib, Eutectic mixture, DFT, Molecular docking, Intermolecular interactions

# Table des matières

Liste des figures	I
Liste des tableaux	II
Liste des schémas	III
Liste des abréviations	IV
Introduction	1
Chapitre I: Synthèse bibliographique	4
I.1. Problématique	4
I.2. Mélanges Eutectiques	5
I.3. Diagrammes des phases	6
I.4. Interactions intermoléculaires dans les systèmes Eutectiques	9
I.4.1. Interactions électrostatiques	9
I.4.2. Interactions de Van der Waals	10
I.4.2.1. Interactions de Keesom	10
I.4.2.2. Interactions de Debye	10
I.4.2.3. Interactions de dispersion ou interactions de London	10
I.4.3. Liaisons hydrogène	11
I.5. Rôle des mélanges eutectiques dans l'optimisation des formulations	11
I.6. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	12
I.6.1. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens	13
I.6.2. Antiinflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de la COX-2 : Célecoxib	13
I.6.2.1. Définition	13
I.6.2.2. Nomenclature chimique du célécoxib	14
I.6.2.3 Propriétés physico-chimiques du célécoxib	14
I.6.2.4. Mécanismes d'action	15
I.7. Coformeurs	15
I.8. Synthèse bibliographie des travaux effectués sur le célécoxib	16
I.9. Objectifs	17
Chapitre II: Matériels et Méthodes	18
II.1. Matériels	18
II.1.1. Produits chimiques utilisés	18
II.2. Méthodes	19
II.2.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité(DFT)	19
II.2.1.1. Définition	19
II.2.1.2. Logiciels et programmes de calcul utilisés	19
II.2.2. Docking Moléculaire	21
II.2.2.1. Principe du docking moléculaires	21
II.2.2.2. Processus du docking moléculaire	22
Chapitre III: Résultats et Discussions	24
III.2. Résultats de la DFT des systèmes étudiés	24
III.2.1. Système binaire célécoxib-paracétamol	26
III.2.1.1. Optimisation structurelle	26
III.2. 1.2. Descripteurs physico-chimiques et thermodynamiques	27
III.2.1.3. Orbitales moléculaires frontières	28
III.2.1.4. Surface de potentiel électrostatique (EPS)	29
III.2.2. Système binaire célécoxib-acide salicylique	30
III.2.2.1. Optimisation structurelle	30
III.2.2.2. Descripteurs physico-chimiques	31

III.2.2.3. Orbitales moléculaires frontières	32
III.2.2.4. Surface de potentiel électrostatique (EPS)	34
III.2.3. Système binaire célécoxib-acide maléique	35
III.2.3.1. Optimisation structurelle	35
III.2.3.2. Descripteurs physico-chimiques	36
III.2.2.3. Orbitales moléculaires frontières	37
III.2.2.4. Surface de potentiel électrostatique (EPS)	39
III.2. Résultats du Docking moléculaires	42
Conclusion	48
Références Bibliographiques	50

## Liste des Figures

<b>Figure I.1</b> : Diagramme de phase d'un système miscible à l'état solide et à l'état liquide	4
<b>Figure I.2</b> : Diagramme de phase à eutectique simple	5
<b>Figure I.3</b> : Diagramme de phase avec formation d'un composé défini à fusion congruente	5
<b>Figure I.4</b> : Représentation schématique d'un mélange eutectique, d'un cocrystal et d'une solution solide basée sur les interactions intermoléculaires	6
<b>Figure I.5</b> : Schéma de principe représentant des interactions électrostatiques	7
<b>Figure I.6</b> : Interaction entre H et un atome plus électronégatif O	8
<b>Figure I.7</b> : structure chimique célecoxib	12
<b>Figure II.1</b> Processus du Docking Moléculaire	12
<b>Figure III.1</b> : Structure optimisée du mélange eutectique CLX-PAR à la fraction molaire $x_1=0,5$	26
<b>Figure III.2</b> . Représentation graphique des orbitales moléculaires frontières du CLX, du PAR et du ME (CLX –PAR)	29
<b>Figure III.3</b> : Potentiel électrostatique moléculaire (MESP) de : (a) CXB, (b) PAR et (c) CLX - PAR	30
<b>Figure III.4</b> : Représentation graphique des orbitales moléculaires frontières du CLX, du ASAL et du CLX-ASAL	31
<b>Figure III.5</b> : Représentation graphique des orbitales moléculaires frontières du CLX de ASAL et du CLX -ASAL	33
<b>Figure III.6</b> : Potentiel électrostatique moléculaire (MESP) de: (a) CLX, (b) ASAL (c) ME CLX-ASAL	34
<b>Figure III.7</b> : Structure optimisée du mélange eutectique CLX-MA à la fraction molaire $x_1=0.3$	36
<b>Figure III.8</b> : Tracé des orbitales moléculaires frontières de CLX, MAL et CLX -AM	38
<b>Figure III.9</b> : Potentiel électrostatique moléculaire (MESP) de: (a) CLX, (b) MAL (c) CLX-AM	39
<b>Figure III.10</b> : Enthalpie libre standard des réactions de formation des trois mélanges eutectiques étudiés	41
<b>Figure III.11.</b> : Représentation 3D de la protéine traitée 3LN1	43
<b>Figure III.12</b> : Orientation et structure 2D du ligand (CLX-AM) dans le site actif de la 3NL1	44
<b>Figure III.13</b> : Nature des interactions entre le ligand et les résidus d'acides aminés de la cible	46

## Liste des Tableaux

<b>Tableau I.1:</b> Propriétés physico-chimiques du célécoxib	<b>12</b>
<b>Tableau I.2:</b> récapitule une synthèse des travaux effectués dans la littérature	<b>14</b>
<b>Tableau II.1:</b> Produits chimiques utilisés dans cette étude	<b>15</b>
<b>Tableau III.1:</b> Paramètres thermodynamiques du célécoxib, du paracétamol et de leur mélange eutectique	<b>27</b>
<b>Tableau III.2:</b> Descripteurs physico-chimiques des médicaments et de leur mélange eutectique	<b>28</b>
<b>Tableau III.3:</b> Paramètres thermodynamiques du célécoxib, de l'acide salicylique et de leur mélange eutectique	<b>31</b>
<b>Tableau III.4:</b> Descripteurs physico-chimiques du CLX, ASAL et de leur mélange eutectique	<b>32</b>
<b>Tableau III.5 :</b> Paramètres thermodynamiques du célécoxib, de l'acide maléique et de leur mélange eutectique	<b>36</b>
<b>Tableau III.6 :</b> Descripteurs physico-chimiques du CLX, AM et leur mélange eutectique	<b>37</b>
<b>tableau III.7:</b> Variation de l'enthalpie libre des réactions de formation des mélanges Eutectiques étudié	<b>40</b>
<b>Tableau III.8 :</b> Caractéristiques de la structure cristalline de la iNOS (PDB ID : 3LN1) utilisée pour l'étude de docking moléculaire du CLX et du complexe CLX-AM	<b>42</b>
<b>Tableau III.9 :</b> Énergies de liaison et interactions du CLX et CLX-AM avec la 3LN1	<b>43</b>
<b>Tableau III.10:</b> Nature des interactions intermoléculaires mises en jeu ente le mélange eutectique et la cible biologique 3NL1	<b>44</b>

## Liste des Schémas

<b>Schéma I.1</b> : Représentation schématique des différentes formes à l'état solide	3
<b>Schéma I.2</b> : Représentation schématique Mécanisme d'action des AINS	11

## Liste des Abréviations

<b>AINS</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>AM</b>	Acide maléique
<b>API</b>	Principe actif pharmaceutique
<b>ASAL</b>	Acide salicylique
<b>BCS</b>	Système de classification biopharmaceutique
<b>COX-2</b>	Cyclo-oxygénase 2
<b>CXB</b>	Célecoxib
<b>DIDR</b>	Dissolution Imaging and Drug Release
<b>DFT</b>	Théorie de la fonctionnelle de la densité
<b>DRX</b>	Diffraction des Rayons X
<b>DSC</b>	Calorimétrie différentielle à balayage
<b>FDA</b>	Food and Drug administration
<b>FTIR</b>	Infrarouge à transformé de Fourier
<b>HOMO</b>	Orbitale moléculaires de plus énergie occupée
<b>IUPAC</b>	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
<b>LUMO</b>	Orbitale moléculaires de plus basse énergie inoccupée
<b>MEB</b>	Microscopie électronique à balayage
<b>ME</b>	Mélange eutectique
<b>PAF</b>	Polypose adénomateuse familiale
<b>PAR</b>	Paracétamol
<b>PDB</b>	Protein data base
<b>PEM</b>	Potentiel électrostatique moléculaires
<b>SEP</b>	Surface du potentiel électrostatique

# Introduction

# Introduction

Les principes actifs pharmaceutiques (API) sont des substances capables de modifier les processus physiologiques ou pathologiques de l'organisme et sont utilisés dans le traitement, la prévention et la guérison de diverses maladies. Pour qu'un API soit efficace, plusieurs voies d'administration peuvent être envisagées, telles que la voie orale, intraveineuse, ou transdermique, chacune présentant des avantages et inconvénients. Le choix de la voie dépend non seulement de l'effet pharmacologique recherché, mais également des caractéristiques physiopathologiques propres du patient, qui peuvent influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du médicament[1][2][3]. Parmi les différents types d'administration, la voie orale demeure la plus utilisée et la plus privilégiée. Elle est en effet simple, non-invasive, indolore, et ne nécessite ni conditions de stérilité, ni dispositifs spécialisés lors de la fabrication, contrairement aux formes injectables[4]. Elle est donc plus économique et ne requiert aucun équipement complexe ou coûteux. De plus, de nombreux médicaments sont spécifiquement développés pour être administrés par voie orale, ce qui en renforce la pertinence clinique. Cependant, pour qu'un médicament soit efficace par voie orale, il est impératif qu'il soit soluble dans l'eau, absorbé efficacement au niveau du tractus gastro-intestinal, et capable d'atteindre la circulation systémique en quantités suffisantes[5]. Or, une part importante des API appartient aux classes II ou IV du système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutical classification system ,BCS), ce qui signifie qu'ils présentent une faible solubilité aqueuse, constituant un frein majeur à leur absorption gastro-intestinale lorsqu'ils sont administrés sous forme solide [6][7]. Pour surmonter cette limitation, l'industrie pharmaceutique explore activement diverses stratégies d'amélioration de la solubilité, parmi lesquelles figurent : la formation de sels, les dispersions solides amorphes, les complexes d'inclusion, les nanocristaux, les cocristaux et les mélanges eutectiques [8]. Ces approches visent à rendre les principes actifs suffisamment solubles pour garantir leur biodisponibilité par voie orale et donc leur efficacité thérapeutique. La stratégie de formation de mélanges eutectiques se distingue par sa simplicité et son efficacité, ne nécessitant ni solvants organiques, ni agents chimiques modificateurs. Cette méthode consiste à associer deux solides purs pour former un mélange à point de fusion abaissé, facilitant ainsi la dissolution du système dans les fluides biologiques. Les interactions moléculaires responsables de cette dissolution, telles que les liaisons hydrogènes, les interactions  $\pi-\pi$ , ou les transferts de charge, jouent un rôle crucial dans la stabilité et l'efficacité de ces systèmes binaires. L'étude de ces interactions peut être approfondie grâce à la théorie de la

fonctionnelle de la densité (DFT), un outil computationnel puissant de la mécanique quantique, permettant d'évaluer les propriétés électroniques et structurales des molécules isolées ou en interaction. Elle permet notamment: l'optimisation des structures électroniques, l'identification des sites réactifs via les cartes de potentiel électrostatique et les orbitales frontières (HOMO-LUMO), l'estimation des énergies de formation des complexes, ainsi que la visualisation de la répartition de la densité électronique, révélant les zones propices aux interactions intermoléculaires. Ainsi, la combinaison entre l'étude expérimentale de la formation de mélanges eutectiques et leur caractérisation par la DFT constitue une voie prometteuse pour surmonter les limitations liées à la solubilité des API peu solubles, tout en optimisant leurs performances pharmacodynamiques. En complément, les résultats issus des calculs DFT peuvent être intégrés à des simulations de docking moléculaire, afin d'évaluer la capacité de liaison du mélange eutectique avec des cibles biologiques (telles que des enzymes ou des récepteurs), et ainsi prédire une amélioration potentielle de l'efficacité pharmacologique par rapport à l'API seul.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le potentiel des mélanges eutectiques dans l'amélioration des propriétés physico-chimiques des principes actifs pharmaceutiques peu solubles, en s'appuyant sur une approche intégrée combinant la DFT et la simulation de docking moléculaire. Plus précisément, L'étude vise à:

- Modéliser les interactions intermoléculaires impliquées dans la formation des mélanges eutectiques à l'aide des calculs DFT, en analysant des paramètres électroniques clés tels que, le potentiel électrostatique moléculaire (MEP), les orbitales frontières (HOMO-LUMO) et l'enthalpie libre de formation.
- Evaluer la stabilité et la réactivité des complexes formés, en identifiant les sites d'interaction privilégiés entre les composants.
- Simuler l'interaction des mélanges eutectiques avec une cible biologique spécifique (ex. enzyme ou récepteur) via le docking moléculaire, dans le but de prédire une amélioration potentielle de l'affinité de liaison et de l'activité pharmacologique en comparaison avec le principe actif seul.

Le principe actif choisi dans cette étude est le célécoxib, un antiinflammatoire non stéroïdien, inhibiteur sélectif de la COX-2, combiné respectivement au paracétamol, à l'acide salicylique et à l'acide maléique. Les mélanges eutectiques correspondants, préalablement synthétisés par broyage assisté par solvant ont été caractérisés expérimentalement par calorimétrie différentielle à balayage (DSC), diffraction des rayons X (DRX), microscopie électronique à

balayage (MEB) et spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF). Dans la présente étude, ces systèmes sont modélisés par DFT et leurs interactions avec des cibles biologiques simulées par docking moléculaire afin d'approfondir la compréhension théorique et pharmacologique.

Ce mémoire est structuré en trois chapitres principaux :

Le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique, portant sur les mélanges eutectiques et leur intérêt croissant, en tant que stratégie innovante d'amélioration des propriétés physico-chimiques des principes actifs (PA), notamment leur solubilité, leur vitesse de dissolution et leur biodisponibilité et la nature des interactions mises en jeu dans de tels mélanges. Le deuxième chapitre présente de manière détaillée le matériel et méthodes utilisés dans le cadre de ce travail. Enfin, le troisième chapitre rassemble l'ensemble des résultats obtenus, accompagnés de leur interprétation et discussion, afin d'évaluer l'impact des mélanges eutectiques sur les propriétés du principe actif étudié.

# **CHAPITRE I**

## **Synthèse bibliographique**

## I.1. Problématique

La voie orale d'administration est l'une des méthodes les plus couramment utilisées pour l'administration des médicaments. Lorsqu'un médicament est administré par voie orale, il est absorbé par le système digestif avant d'atteindre la circulation sanguine, où il est ensuite distribué dans tout l'organisme pour exercer son effet thérapeutique. Cette voie présente des avantages indéniables, notamment son acceptabilité élevée par les patients, sa commodité d'utilisation, ainsi que la possibilité de formuler des formes galéniques variées, telles que les comprimés, les gélules ou les solutions. Cependant, elle comporte également certains inconvénients, tels que la variabilité de l'absorption, les effets du premier passage hépatique et les risques d'interactions alimentaires ou médicamenteuses.

Les défis associés à la formulation des médicaments par voie orale sont nombreux. La recherche constante de traitements sûrs et efficaces pour diverses pathologies dans l'industrie pharmaceutique suscite une demande croissante de nouveaux médicaments. Bien que les progrès en chimie et en biologie aient accéléré le processus de découverte des médicaments, environ 40 % des médicaments approuvés ainsi que 90 % des composés en développement présentent des propriétés physico-chimiques défavorables, telles qu'une faible solubilité, un faible taux de dissolution et par conséquent une faible biodisponibilité, ce qui influence directement leur efficacité thérapeutique, entraînant des échecs de traitement et l'émergence d'effets indésirables [9]. En effet, la solubilité aqueuse des principes actifs joue un rôle déterminant dans leur succès en tant que candidats médicaments.

L'amélioration de la solubilité reste un défi majeur dans la conception de médicaments, en particulier pour les composés qui, malgré leurs propriétés pharmacologiques prometteuses, échouent à atteindre les critères de biodisponibilité nécessaires pour un effet thérapeutique optimal. Les stratégies visant à améliorer la solubilité permettent de créer des formes galéniques plus solubles, facilitant ainsi la dissolution du médicament dans les fluides corporels. Cela mène à une absorption plus rapide et plus efficace, ce qui améliore la biodisponibilité du médicament et optimise son effet thérapeutique. Ces stratégies reposent sur la formation de sels, de nanoparticules, d'inclusion des principes actifs pharmaceutiques dans des matrices polymériques, de la cocrystallisation et de la formation de mélanges eutectiques faisant l'objet de cette étude.

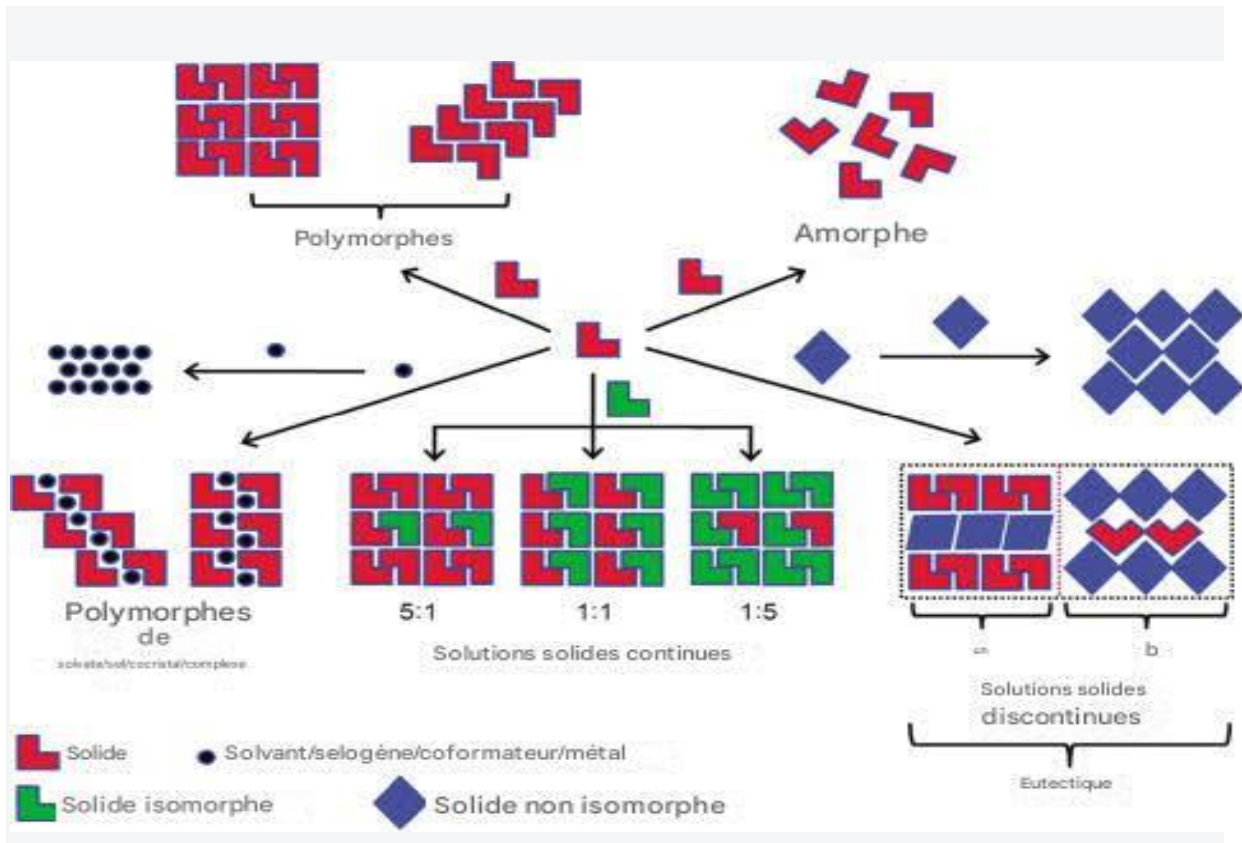
## I.2. Mélanges Eutectiques

### I.2.1. Définition d'un mélange eutectique

Les mélanges eutectiques constituent une catégorie bien établie de solides multi-composants, présentant des applications essentielles dans la formulation pharmaceutique. Ils sont formés de deux ou plusieurs constituants, caractérisés principalement par un point de fusion inférieur à celui de leurs composants individuels. Leur structure peut être décrite comme un conglomérat de solutions solides discontinues, dans lequel chaque composant conserve sa structure cristalline d'origine, tout en incorporant une quantité limitée de l'autre composant. Bien que leur agencement cristallin soit similaire à celui des composants parents, ils diffèrent par leur intégrité structurale en raison de la séparation partielle des phases. En effet, les mélanges eutectiques se caractérisent par une texture fine et homogène à l'échelle microscopique mais hétérogène d'un point de vue cristallographique [10].

La formation d'un mélange eutectique est régie par des aspects thermodynamiques. Elle repose sur l'établissement des diagrammes de phase et dépend de plusieurs facteurs, notamment des interactions intermoléculaires faibles telles que les forces de Van der Waals, liaisons hydrogène, des propriétés thermodynamiques (température et enthalpie de fusion, entropie et enthalpie libre) et de la compatibilité structurale des composants.

Le schéma I.1 ci-dessous présente les différences de forme à l'état solide, des solutions solides, des eutectiques, des sels et des cocristaux. En effet, les solutions solides et les eutectiques, bien qu'ils conservent les structures cristallines de leurs composants de départ, ils se différencient par l'homogénéité structurale dans le cas des solutions solides et d'hétérogénéité des mélanges eutectiques. Les sels et les cocristaux ont des structures cristallines distinctes et peuvent être polymorphes.[11]



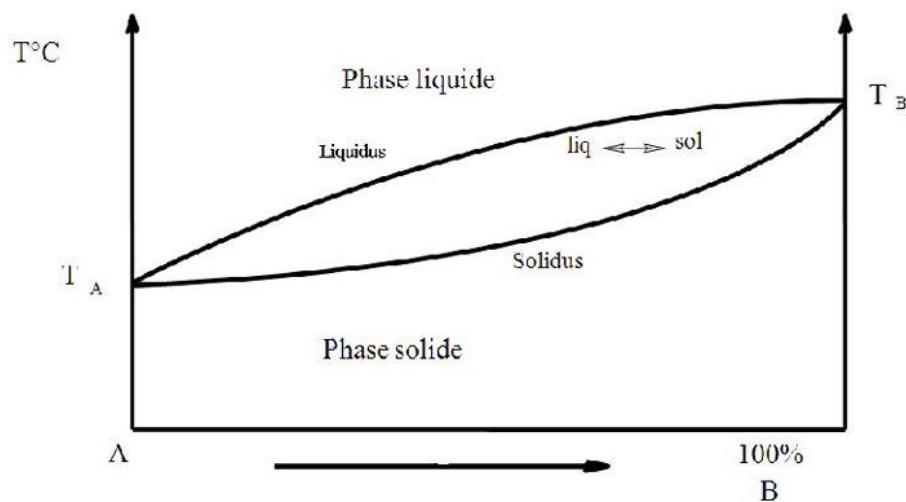
**Schema I.1:** Représentation schématique des différentes formes à l'état solide [11].

Dans l'industrie pharmaceutique, les mélanges eutectiques sont largement utilisés pour améliorer la solubilité, la vitesse de dissolution et la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles. En effet, la réduction de la taille de particules augmente la surface de contact avec les fluides biologiques, engendrant une élévation de la dispersion moléculaires, qui se traduit par une dissolution meilleure. Par ailleurs, la formation de mélanges eutectiques permet le développement de formulations innovantes, comme les poudres solides, les comprimés à dissolution rapides et les formes à libération contrôlée [12].

### I.3 Diagrammes de phases

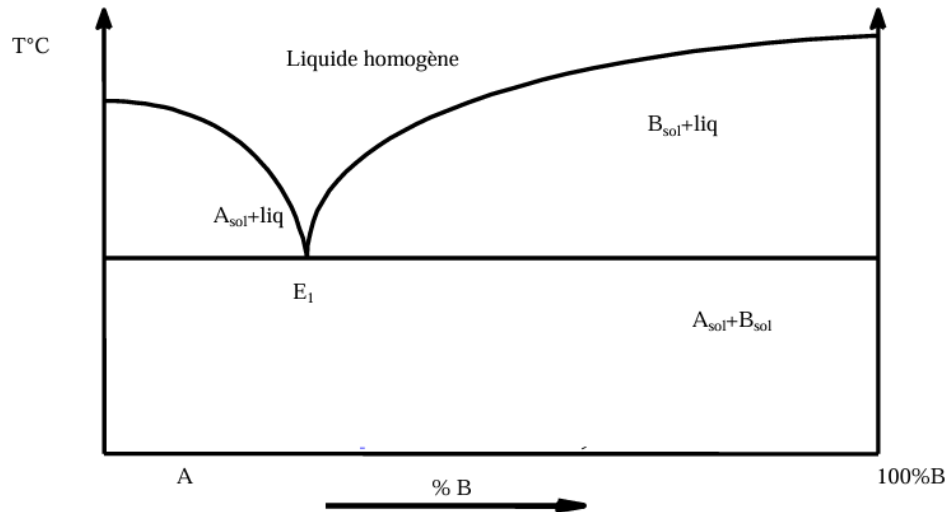
Les diagrammes de phases constituent des représentations graphiques fondamentales en science des matériaux. Ils décrivent les domaines de stabilité et de coexistence des différentes phases d'un système en fonction de variables thermodynamiques, telles que la température, la pression et la composition chimique. Ces phases peuvent différer par leur état physique (solide, liquide, gaz) ou par leur structure cristalline. Outils essentiels à la compréhension des transformations de phases, les diagrammes de phases jouent un rôle clé dans le développement, l'optimisation et le traitement des matériaux. Leur complexité varie selon la

nature des phases impliquées et les mécanismes de transition entre elles, nécessitant une analyse approfondie pour appréhender les comportements thermodynamiques des systèmes étudiés. Afin de mieux comprendre les différents types de diagrammes de phases, plusieurs cas doivent être considérés, en particulier dans le domaine des phases solides. Les deux constituants d'un mélange peuvent être miscibles ou non à l'état solide, tandis qu'ils peuvent présenter une miscibilité à l'état liquide. On distingue notamment des situations telles que : la miscibilité à l'état solide et à l'état liquide, l'absence de miscibilité à l'état solide avec miscibilité à l'état liquide (cas d'eutexie simple), la formation d'un composé défini à température de fusion congruente, ou encore la formation d'un composé défini à température de fusion non congruente (voir figures I.1 à I.3) [13]



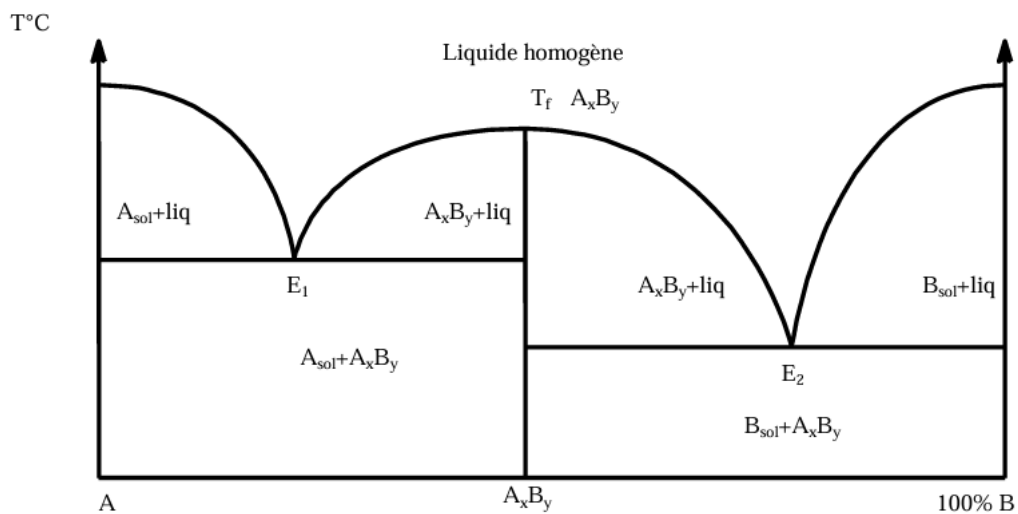
**Figure I.1 :** Diagramme de phase d'un système miscible à l'état solide et à l'état liquide [13].

La composition de l'eutectique (E1) correspond tout simplement à la composition de saturation de A dans B ou de B dans A



**Figure I.2 :** Diagramme de phase à eutectique simple [13].

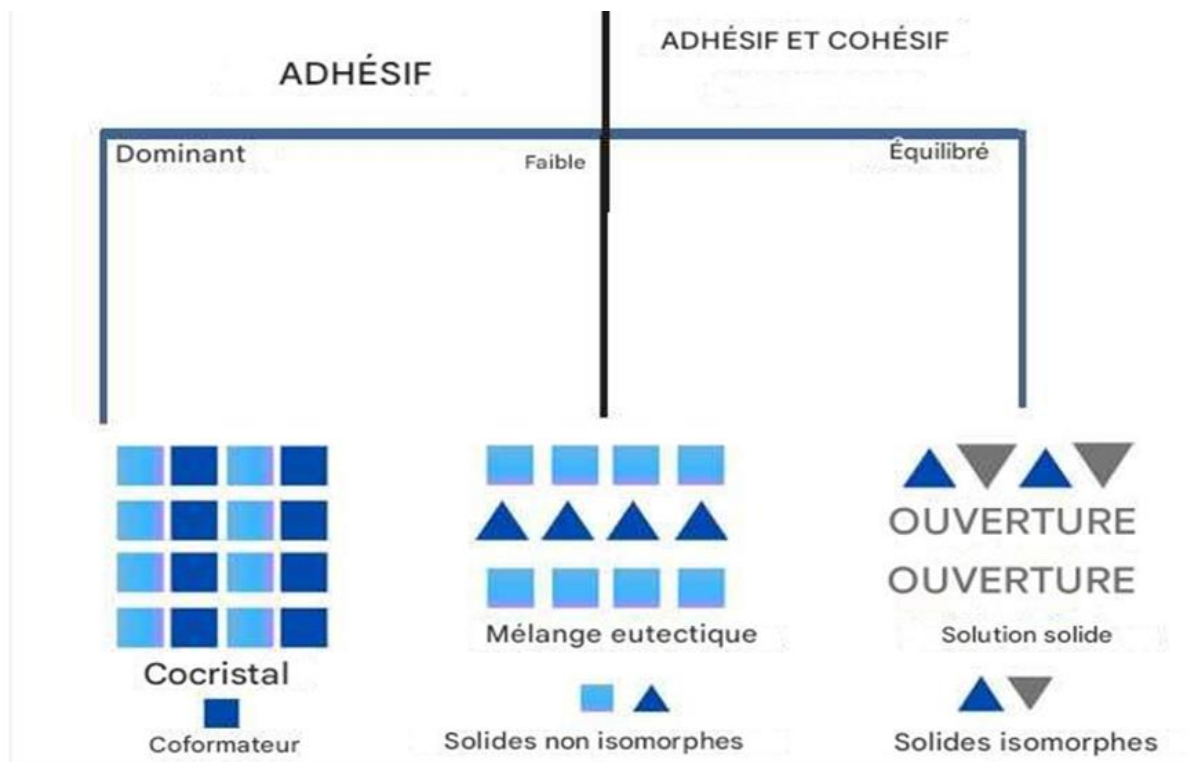
Si les deux solides A et B forment un composé défini ( $A_xB_y$ ) à fusion congruente, le diagramme de phase est l'union entre deux diagrammes de phases ( $A-A_xB_y$ ) et ( $A_xB_y-B$ ).



**Figure I.3 :** Diagramme de phase avec formation d'un composé défini à T congruente [13].

## I.4 Interactions intermoléculaires dans les systèmes eutectiques

Dans les mélanges eutectiques simples, les interactions adhésives (hétéromoléculaires) sont relativement faibles (Schéma I.2), car elles se produisent entre des matériaux non isomorphes, dont la taille et la forme ne correspondent pas à celles des composants individuels. Par conséquent, la structure ne présente pas un réseau unique distinct des composants pris séparément. En revanche, lorsque les interactions adhésives prédominent, le produit formé est un cocrystal. Enfin, lorsque les interactions adhésives et cohésives sont équilibrées et qu'il y a concordance de taille et de forme, le produit est une solution solide[14].



**Figure I.4** Représentation schématique d'un mélange eutectique, d'un cocrystal et d'une solution solide basée sur les interactions intermoléculaires [14].

Les interactions intermoléculaires se diffèrent par leur nature et leur intensité, on distingue:

### I.4.1. Interactions électrostatiques

L'interaction électrostatique entre différents centres de force d'une même molécule ou de deux molécules peut être calculée à l'aide de la loi de Coulomb, elle correspond à la résultante des interactions entre des paires de charges ponctuelles,  $q_i$ , habituellement localisées sur les atomes (Figure I.5)[15].



**Figure I.5:** Schéma de principe représentant des interactions électrostatiques [15].

### **I.4.2. Interactions de Van der Waals**

Les interactions électrostatiques et les énergies de polarisation ne peuvent, à elles seules, tenir compte de toutes les interactions non liantes d'un système. Un exemple évident est celui des atomes d'un gaz rare où tous les moments multipolaires et les charges ponctuelles sont nuls. Cependant, l'existence d'interactions entre les atomes est une évidence, ce qui explique l'apparition de ce gaz rare sous forme liquide ou solide, d'où l'existence d'un écart du comportement thermodynamique de ce fluide par rapport au gaz idéal. Ces déviations du comportement ont été quantifiées par Van der Waals au 19<sup>ème</sup> siècle. Les interactions sont en fait la combinaison de deux termes : un terme répulsif, traduisant le recouvrement des nuages électroniques de même polarité à courtes distances, et un terme attractif, lié aux forces dispersives qui apparaissent instantanément durant les fluctuations des nuages électroniques [15]. Les interactions de Van der Waals sont de trois types:

#### ***I.4.2.1. Interactions de Keesom***

Elles interviennent entre des molécules ou des groupements atomiques possédant un moment dipolaire permanent[16].

#### ***I.4.2.2. Interactions de Debye***

Elles s'établissent à la faveur de l'apparition d'un moment dipolaire induit, suite à la modification des répartitions des charges électriques dans une molécule, ou groupement atomique, sans moment permanent, mais placée dans le champ d'une molécule ou d'un groupement polaire[16].

#### ***I.4.2.3. Interactions de dispersion ou interactions de London***

Dans une molécule dépourvue de moment dipolaire permanent, la distribution moyenne des charges est symétrique. A un instant donné, l'arrangement des noyaux et des

électrons peut cependant présenter une dissymétrie entraînant l'apparition instantanée d'un moment dipolaire et par conséquent, de moments induits dans les molécules voisines[17].

### I.4.3. Liaisons hydrogènes

La liaison hydrogène est une interaction entre un hydrogène globalement déficient en électrons et un atome de forte densité électronique (fortement électronégatif), portant un doublet d'électrons libres[18].

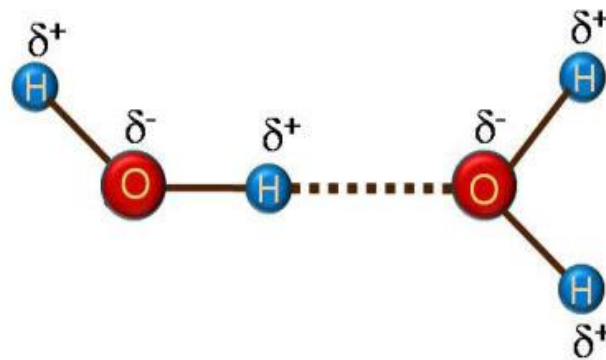


Figure I.6: Interaction entre H et un atome plus électronégative O [18].

## I.5 Rôle des mélanges eutectiques dans l'optimisation des formulations pharmaceutiques

Les mélanges eutectiques offrent plusieurs avantages qui peuvent améliorer l'efficacité et la stabilité des médicaments, ainsi que les processus de formulation et de fabrication[19].

- **Amélioration de la solubilité** : Les mélanges eutectiques peuvent améliorer la solubilité des médicaments peu solubles en formant un nouveau composé plus soluble dans l'eau ou dans d'autres solvants. Cela peut améliorer la biodisponibilité et l'efficacité du médicament.
- **Stabilité améliorée**: Les mélanges eutectiques peuvent améliorer la stabilité des médicaments en les protégeant de la dégradation ou de l'oxydation, augmentant ainsi leur durée de conservation.
- **Dosage réduit**: Les mélanges eutectiques peuvent réduire le dosage d'un médicament en le combinant avec un autre médicament ayant des effets thérapeutiques similaires. Cela permet de réduire le risque d'effets indésirables et d'améliorer l'observance du traitement par le patient.

- **Formulation améliorée:** Les mélanges eutectiques peuvent améliorer la formulation des médicaments en fournissant un mélange plus homogène et cohérent. Cela peut améliorer le processus de fabrication et réduire la variabilité d'un lot à l'autre.
- **Flexibilité:** Les mélanges eutectiques peuvent être utilisés pour combiner des médicaments ayant des propriétés physiques et chimiques différentes, ce qui permet de développer de nouvelles combinaisons de médicaments pouvant avoir des effets synergiques.

Les mélanges eutectiques étudiés dans ce travail ont été obtenus par synthèse verte, basée sur la technique de broyage assisté par solvant, de combinaisons binaires principe actif/principe actif ou principe actif/coformeur. La Caractérisation de ces systèmes binaires obtenus a été effectuée à l'aide de diverses techniques analytiques, notamment, la calorimétrie différentielle à balayage (DSC), la diffraction des rayons X (DRX), la microscopie électronique à balayage (MEB) et l'infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).

Le principe actif sélectionné pour cette étude est le célécoxib (CLX), un anti-inflammatoire non stéroïdiens, inhibiteur sélectif de la COX-2. Il a été combiné au paracétamol (PAR), à l'acide maléique (AM) et à l'acide salicylique (ASAL), dans le but d'explorer la formation de mélanges Eutectiques, susceptibles d'améliorer les propriétés physico-chimiques et biopharmaceutiques du célécoxib.

### **I.6 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée, en raison de leurs activités antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire. Ils sont utilisés dans de nombreuses indications comme dans les douleurs ostéomusculaires, les affections rhumatologiques, en traumatologie et dans les coliques néphrétiques. Ce sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, qu'elle qu'en soit la cause : mécanique, chimique, infectieuse et immunologique. Ils constituent un groupe de molécules chimiquement diversifiées : comme les dérivés de l'acide salicylique (Aspirine) les dérivés de l'acide propionique (Ibuprofène et Naproxène), et autres (Diclofénac, Indométhacine, Nabumétone), les sélectifs de la COX-2 (Etoricoxib, Célecoxib, Lumiracoxib), mais ils sont tous capables d'inhiber la cyclooxygénase COX et l'atténuation de la synthèse des prostaglandines qui en résulte. Ils sont efficaces et prescrits pour le traitement de diverses affections inflammatoires et douloureuses[20].

### I.6.1. Mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Bien que leur composition chimique soit différente, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont un mode d'action commun. Ils inhibent la cyclo-oxygénase par pénétration dans les canaux constituant ces enzymes [21], ils les bloquent en se liant par des ponts hydrogène à une arginine dans la moitié inférieure du canal. Ceci inhibe ces enzymes de manière réversible, en entravant l'accès de l'acide arachidonique, provoquant ainsi une réduction de la synthèse tissulaire de prostaglandines (PG) (Schéma I.3).

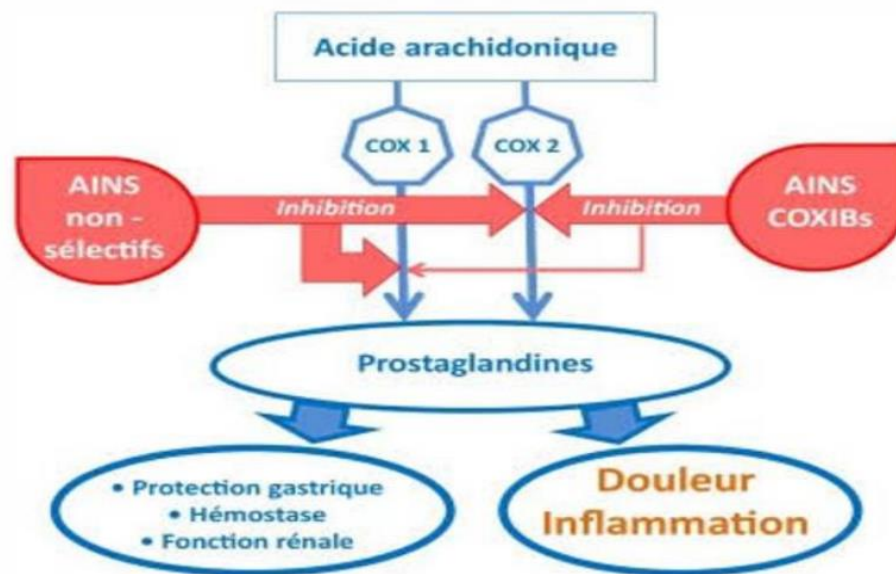


Schéma I.3: Représentation schématique Mécanisme d'action des AINS [21].

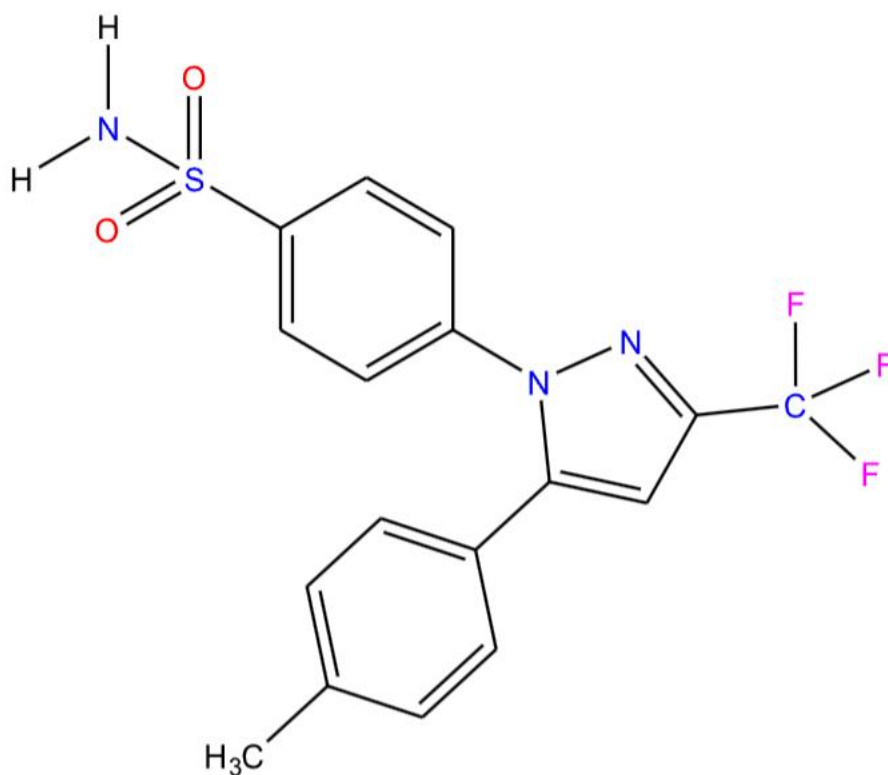
### I.6.2. Antiinflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de la COX-2: Célecoxib

#### I.6.2.1. Définition

Le célécoxib de structure chimique ci-dessous, est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) connu pour son risque réduit d'hémorragie gastro-intestinale par rapport aux autres AINS. Il est utilisé pour gérer les symptômes de divers types de douleurs arthritiques et dans la polypose adénomateuse familiale (PAF) pour réduire les polypes précancéreux dans le côlon. Il est commercialisé par Pfizer sous le nom de célébrex et a été approuvé par la FDA en 1998 comme un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2)[22].

## I.6.2.2. Nomenclature chimique du célécoxib

4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl) pyrazol-1-yl] benzènesulfonamide.



**Figure I.6:** structure chimique du célécoxib

## I.6.2.3. Propriétés physico-chimiques du célécoxib

Quelques propriétés physico-chimiques du célécoxib sont récapitulées dans le tableau I.1 [23].

**Tableau I.1:** Propriétés physico-chimiques du célécoxib

Propriétés physico-chimiques	Description
Formule brute	$C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$
Point de fusion	157-159°C
Point d'ébullition	529.0±60.0 °C
Densité	1.43±0.1 g/cm <sup>3</sup>
Température de stockage	2-8°C

pK <sub>a</sub>	9.68±0.10
Aspect	Poudre cristalline blanche ou légèrement jaune
Poids moléculaire	381.4 g/mol

### ***1.6.2.4. Solubilité du célécoxib***

Le CLX est un médicament lipophile avec une dissolution lente et une très faible solubilité dans l'eau (environ 3 µg/mL), ce qui pourrait limiter l'efficacité de sa formulation[24].

### ***1.6.2.5. Mécanismes d'action***

Le célécoxib agit en inhibant sélectivement l'enzyme cyclooxygénase-2 (COX-2), responsable de la production des prostaglandines inflammatoires, des composés chimiques que le corps fabrique naturellement en réponse à une inflammation ou à une blessure. Elles sont essentielles pour gérer la douleur, l'inflammation et la fièvre. En inhibant particulièrement l'activité de la COX-2, le célécoxib diminue la production de prostaglandines inflammatoires sans avoir d'effet significatif sur la COX-1, une autre forme d'enzyme cyclooxygénase responsable de la production de prostaglandines impliquées dans la protection de la muqueuse gastrique et la régulation de la fonction plaquettaire . De cette manière, en diminuant la sécrétion de prostaglandines inflammatoires, le CLX aide à atténuer l'inflammation, à soulager la douleur et à réduire la fièvre chez les patients souffrant d'inflammation, telle que l'arthrose, l'arthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante. L'inhibition spécifique de la COX-2 par le CLX est une approche viable pour réduire la toxicité gastro-intestinale, précédemment associée aux AINS traditionnels, tout en fournissant l'efficacité associée à des doses élevées de ces médicaments[25].

## **1.7. Coformeurs**

Les coformeurs désignent des composés qui, en interaction avec le principe actif, peuvent améliorer ses caractéristiques physico-chimiques, en particulier sa solubilité. Le choix du coformeur est crucial pour la formation d'un mélange eutectique efficace. Ainsi, les coformeurs potentiels doivent:

- Être compatibles avec le principe actif.
- Avoir une solubilité et une biodisponibilité adéquates.
- Ne pas interférer avec l'activité pharmacologique du PA.

### I.8. Synthèse bibliographie des travaux effectués sur le célécoxib

Le tableau I.2 récapitule une synthèse des travaux effectués dans la littérature sur les mélanges eutectiques du célécoxib.

**Tableau I.2:** Synthèse des travaux bibliographiques

Médicament et additifs	Technique de preparation	de Amélioration de la solubilité/dissolution	Référence
Célecoxib avec acide adipique	Broyage assisté par liquide	Les échantillons eutectiques ont montré une meilleure solubilité dans l'eau distillée par rapport au médicament pur. Lors du test DIDR, les quantités dissoutes de célécoxib dans les mélanges eutectiques étaient supérieures à celles du médicament isolé et ont révélé une vitesse de dissolution plus élevée de l'eutectique. Les études de dissolution de poudre ont montré que les deux eutectiques présentaient des profils de dissolution significativement plus élevés que le célécoxib brut et les mélanges physiques, dans différents milieux.	[26]
Célecoxib avec chlorhydrate de tapentadol (CLX -TAP)	Mélanges préparés à différents rapports molaires, analyse par DSC pour déterminer le ratio eutectique	Le CLX a montré une meilleure dissolution (test DIDR et dissolution poudre) comparé au médicament seul et au mélange physique.	[27]

Célecoxib avec chlorhydrate de milnacipran (CLX -MIN)	Mélanges préparés à différents rapports molaires, analyse par DSC pour déterminer le ratio eutectique	Le CLX a montré une meilleure dissolution (test DIDR et dissolution poudre) comparé au médicament seul et au mélange physique.	[27]
Célecoxib avec acide adipique (CLX -ADI)	Préparation de mélanges eutectiques identifiés par un diagramme de phases (triangle de Tammann) et mesure des angles de contact	Mouillabilité nettement améliorée ( $\theta = 79,7^\circ$ contre $92,05^\circ$ pour le célécoxib seul) et augmentation significative du taux de dissolution par rapport au médicament pur et aux mélanges physiques	[28]
Célecoxib avec saccharine (CLX -SAC)	Préparation de mélanges eutectiques identifiés par un diagramme de phases (triangle de Tammann) et mesure des angles de contact	Mouillabilité améliorée ( $\theta = 86,65^\circ$ ), taux de dissolution supérieur à celui du célécoxib seul et des mélanges physiques	[28]

### I.9. Objectifs

Cette étude a pour objectif la modélisation de trois mélanges eutectiques par DFT, obtenus par combinaison binaire du célécoxib (CLX) avec cinq coformeurs, à savoir, le paracétamol, l'acide salicylique et l'acide maléique. Le deuxième objectif de ce travail consiste en l'application du docking moléculaires, afin de déterminer l'affinité d'un mélange eutectique envers une cible

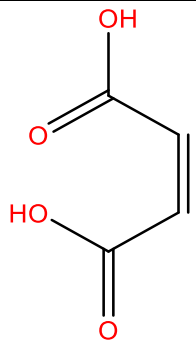
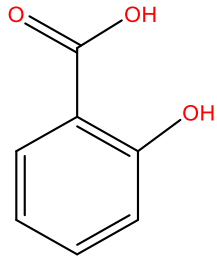
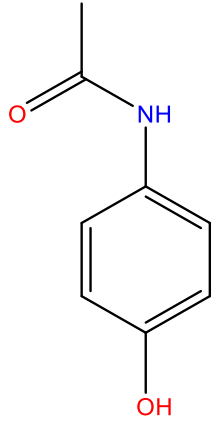
# **Chapitre II**

## **Matériels et Méthodes**

## II.1. Matériels

### II.1.1. Produits chimiques utilisés

Les produits chimiques utilisés dans cette étude, ainsi que leurs structures chimiques, formules brutes, nomenclatures IUPAC, solubilités et états physiques, sont récapitulés dans le **Tableau II.1.** Récapitulation des produits chimiques utilisés

Structure	Formule Brute	Nom UIPAC	Solubilité	Etat Physique
 <p>Acide Maléique</p>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	Acide (Z)-but-2-enedioïque	L'acide maléique est soluble dans l'eau à une concentration d'environ 553 g/L	Cristaux Incolores à blancs
 <p>Acide Salicylique</p>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	Acide 2-hydroxybenzoïque	Soluble dans l'eau à température ambiante. Sa solubilité dans l'eau est d'environ 2 g/L à 25°C. Cependant 14g/l bien plus soluble dans l'eau chaude.	Poudre blanche
 <p>Paracétamol</p>	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	N-(4-hydroxyphényl)acétamide	Soluble dans les alcools éthanol méthanol, acétone, et les solvants organiques diméthylformamide, le dichlorure d'éthylène l'acétate d'éthyle peut soluble dans le chloroforme, l'éther.	Poudre blanche

## II.2. Méthodes

### II.2.1. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

#### II.2.1.1. Définition

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) est devenue, au cours des dernières décennies, l'une des méthodes théoriques les plus utilisées pour l'étude et la modélisation des propriétés physico-chimiques des systèmes moléculaires complexes. La DFT permet une description précise des caractéristiques électroniques des atomes et des molécules, en utilisant la densité électronique comme fonction fondamentale. Elle repose sur la description d'un système par la densité électronique  $\rho(\mathbf{r})$ . L'avantage principal de cette méthode par rapport aux méthodes précédentes est que la densité est une fonction à trois variables spatiales seulement, alors que la fonction d'onde dépend de  $3N$  variables spatiales ; ce qui réduit le temps de calcul sans altérer la précision dans les résultats. La partie « fonctionnelle » du nom vient du fait que l'énergie de la molécule est une fonction de la densité d'électrons  $E[\rho]$ , et est elle-même fonction de la position,  $\rho(\mathbf{r})$ .

Dans le cadre de ce travail, une étude computationnelle par DFT a été menée afin de prévoir la géométrie des mélanges eutectiques, d'expliquer leur stabilité et leur réactivité chimique. A cet effet, nous avons utilisé la fonctionnelle B3LYP, qui est une combinaison de trois paramètres du potentiel d'échange non local de Becke avec la fonction de corrélation non locale de Lee et al[29].

#### II.2.1.2. Logiciels et programmes de calcul utilisés

Les outils numériques utilisés sont: Chem3D, Chemscketch pour la représentation des différentes molécules et complexes étudiés, Gaussian pour le calcul, Avogadro et Gaussview pour la visualisation des résultats obtenus par l'étude computationnelle.

##### a. Logiciel de calcul GAUSSIAN

Le programme GAUSSIAN09, qui intègre plusieurs méthodes de calcul ab initio, est aujourd'hui largement utilisé en chimie numérique. Il permet, sur un ordinateur standard, d'effectuer des calculs sur des systèmes comportant plusieurs dizaines, voire centaines d'atomes. Les modèles proposés par ce programme se distinguent par leur polyvalence et peuvent être appliqués à l'étude des propriétés de diverses molécules. Ce logiciel offre l'accès à un grand nombre de données. Fondé sur les principes fondamentaux de la mécanique

quantique, GAUSSIAN permet de prédire les énergies, les structures moléculaires et les fréquences de vibration de systèmes moléculaires complexes et d'anticiper leurs propriétés chimiques. Il permet d'étudier non seulement des molécules stables ou des composés complexes, mais aussi des espèces difficiles à observer expérimentalement, et ce, dans une large gamme de conditions [30].

### b. Orbitales gaussiennes

En chimie par modélisation numérique et physique moléculaire, les orbitales gaussiennes (également connu sous le nom orbitales de type gaussien, GTO ou gaussiennes) sont des fonctions mathématiques utilisées pour approximer les orbitales atomiques dans le calcul de chimie quantique. Elles ont la forme d'une fonction gaussienne de type:

$$\Psi(r) = Ne^{-\alpha r^2} \quad \text{II.1}$$

Où  $\Psi(r)$  est la fonction d'onde de l'électron ;

N est un facteur de normalisation ;

$\alpha$  est un paramètre qui détermine la largeur de l'orbitale ;

r est la distance qui sépare l'électron du noyau.

Les orbitales gaussiennes sont largement utilisées dans les calculs de chimie computationnelle pour représenter les orbitales atomiques et moléculaires de manière approximative mais efficace. Leur principal avantage réside dans le fait qu'elles simplifient les calculs tout en maintenant une précision acceptable, notamment pour des systèmes de taille modérée[31].

### c. Logiciel de visualisation GaussView

GaussView 6 est la dernière version d'une interface graphique utilisée avec le programme Gaussian. Elle facilite la création de fichiers d'entrée pour les calculs gaussiens, permet à l'utilisateur d'exécuter des calculs à partir d'une interface graphique sans avoir à recourir à une instruction de ligne de commande, et aide à l'interprétation des résultats, tels que la visualisation des spectres, l'animation et le tracé des vibrations[30].

## II.2.2. Docking Moléculaire

Le développement d'un nouveau médicament est un processus complexe, long et coûteux, qui s'étend de l'identification d'une cible biologique d'intérêt thérapeutique jusqu'à sa

mise sur le marché, impliquant une série d'étapes allant du développement préclinique aux essais cliniques [32]

Le Docking moléculaire (Molecular Docking, en anglais), ou encore (Ancrage ou Amarrage moléculaire), est une technique qui consiste à faire interagir une petite molécule organique, appelée "ligand", dans le site actif d'une macromolécule (Protéine), appelée "récepteur". L'objectif de cette technique est de trouver le meilleur mode de fixation du complexe "Ligand-Récepteur", ainsi que de prédire la conformation dite "bioactive" du ligand au sein de son récepteur. En effet, chaque conformation relative issue du docking est associée à une énergie, appelée "Score".

Les logiciels de docking moléculaire sont capables de déterminer le mode de liaison du ligand à son récepteur et d'estimer l'affinité du complexe ligand-récepteur. Ils sont particulièrement utilisés dans la conception de médicaments (drug design) ciblant un récepteur spécifique.

Le docking moléculaire intervient à différents stades de la découverte de médicaments jusqu'à leur mise sur le marché. Il est couramment utilisé pour rationaliser l'activité des ligands vis-à-vis de cibles d'intérêt. Outre ces applications, il permet également d'identifier des séries de cibles pour lesquelles les ligands présentent une bonne complémentarité, des ligands se liant simultanément à un ensemble de cibles et dans le repositionnement de médicaments.

### *II.2.2.1. Principe du docking moléculaire*

Les logiciels de docking moléculaire reposent sur un algorithme conçu à partir de données biophysiques et biochimiques ainsi que des informations sur divers complexes ligand-récepteur de référence (RMN, DRX), les lois de la physico-chimie et des calculs statistiques. Cet algorithme est capable de prédire le mode d'interaction entre un ligand et un récepteur, en se basant seulement sur les structures 3D de ces deux systèmes moléculaires [33]. Le mode d'interaction est défini en tenant compte des aspects géométriques, à savoir la position ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ), l'orientation et la conformation (angles de torsion) du récepteur [33]. Le processus du docking comporte (figure II.1):

- Un échantillonnage des conformations/orientations du ligand dans un espace défini;
- Une évaluation de l'affinité des complexes correspondant à chaque modes d'interaction possible, appelée "scoring". Cette étape a pour but de déterminer la conformation optimale du complexe correspondant au minimum globale de la surface d'énergie potentielle.

- Une optimisation de la conformation permettant d'identifier le mode d'interaction le plus probable entre un ligand et son récepteur cible.

### *II.2.2.2. Processus du docking moléculaire*

Comme illustré dans l'organigramme de la Figure II.1, le processus de docking moléculaire suit les étapes principales suivantes:

#### **1. Sélection et préparation du récepteur**

La protéine choisie comme cible, obtenue expérimentalement par DRX, est extraite de la base de données PDB (protein data bank [www.RCSB.org](http://www.RCSB.org)). La résolution de la structure est inférieure à 2,5 Å, ce qui garantit une précision suffisante pour les calculs de docking. Elle possède des ligands natifs dans ses sites actifs, ce qui en fait un modèle idéal pour l'étude de l'interaction ligand-récepteur.

La protéine est ensuite soumise à un nettoyage par le biais du logiciel Studio Discovery, qui consiste en l'enlèvement des molécules d'eau et des hétéroatomes. Des hydrogènes sont ajoutés pour compléter la structure et rendre la simulation proche de la réalité.

#### **2. Sélection et optimisation de la structure 3D du ligand**

Le ligand est sélectionné en fonction de son potentiel thérapeutique. Sa structure 3D est généralement obtenue à partir de la base de données PubChem. Si cette structure n'est pas disponible, elle peut être dessinée à l'aide de logiciels comme ChemDraw ou ChemSketch.

Le ligand est ensuite optimisé pour minimiser son énergie et aboutir à une structure stable. Cette étape est réalisée en ajustant les angles de liaison, les distances interatomiques et les conformations de la molécule via des logiciels comme: Gaussian, AutodockTools ou ChemDraw.

Une fois la structure est optimisée, le fichier est converti dans un format compatible avec le logiciel de docking utilisé, comme les extensions PDB et PDBQT pour AutoDoc.

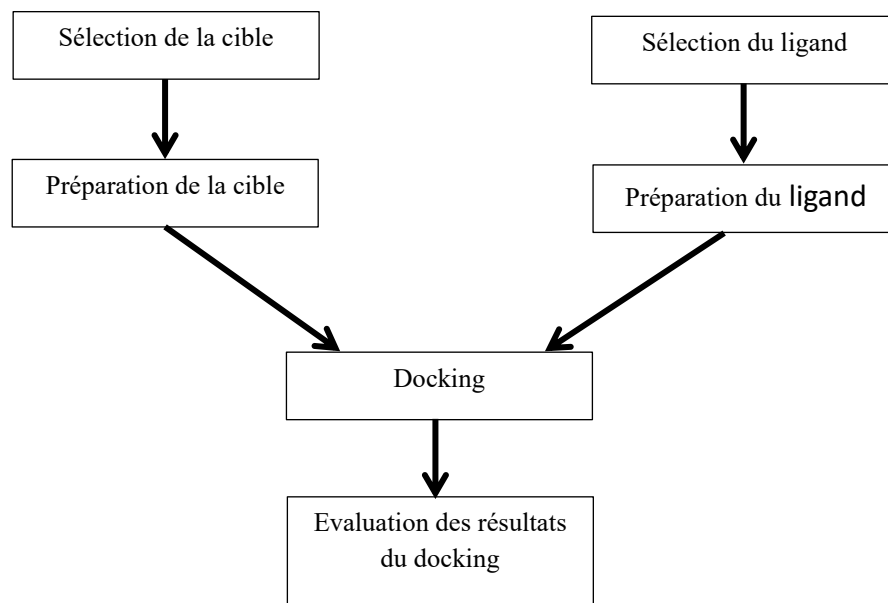
Ainsi, ces étapes de préparation du récepteur et du ligand sont cruciales pour garantir que les simulations de docking moléculaire se déroulent dans des conditions optimales et permettent une évaluation précise des interactions ligand-récepteur.

#### **3. Définition du site actif**

Le site de liaison potentiel est identifié, soit à partir de données expérimentales soit par des prédictions.

#### 4. Exécution du docking

Le ligand est positionné dans le site actif de la cible selon diverses conformations possibles, générées et évaluées par un algorithme d'optimisation.



**Figure II.1: Processus du Docking Moléculaire**

# **Chapitre III**

## **Résultats et Discussions**

### III.1. Résultats de la théorie de la fonctionnelle de la densité

Des calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont été réalisés sur le CLX isolé et en combinaison binaire avec trois coformeurs, à savoir le paracétamol, l'acide maléique et l'acide salicylique, en utilisant le programme Gaussian 09. Les résultats obtenus permettent l'élucidation des interactions mises en jeu dans de tels systèmes binaires. Les paramètres géométriques de l'état fondamental (en phase gazeuse) ont été calculés à l'aide des fonctions d'échange hybrides à trois paramètres de Becke et du fonctionnel de corrélation de Lee Young Parr (B3LYP), associées au jeu de bases 6-31++G (d,p). Les propriétés électroniques obtenues au moyen des descripteurs de réactivité globale, ont également été calculées en utilisant les mêmes niveaux de théorie.

#### III .1.1. Orbitales moléculaires frontières

La connaissance des orbitales moléculaires frontières du CLX individuel ou combiné permet de prédire sa réactivité.

Les orbitales moléculaires frontières (OMF) sont définies comme suit:

- L'orbitale HOMO: il s'agit de l'orbitale moléculaire de plus haute énergie occupée, elle représente les donneurs d'électrons et son énergie est associée au potentiel d'ionisation ( $P_I$ ).
- L'orbitale LUMO est l'orbitale moléculaire de plus basse énergie non occupée, son énergie correspond à l'affinité électronique ( $A_E$ ).

Ces deux orbitales jouent un rôle essentiel dans les mécanismes réactionnels. Leur écart énergétique, calculé par l'expression III.1, prédit la réactivité ainsi que la stabilité chimique du composé. Il permet d'expliquer l'interaction de transfert de charge finale au sein de la molécule. Une molécule présentant un large écart présente une faible réactivité chimique et une stabilité cinétique élevée. En revanche, une molécule dont l'écart est petit se caractérise par une grande réactivité et une stabilité cinétique réduite[34].

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (III.1)$$

#### III.1.2. Descripteurs physico-chimiques et thermodynamiques

Les énergies HOMO et LUMO, ainsi que leur écart HOMO-LUMO, ont été utilisées pour calculer plusieurs paramètres supplémentaires, notamment: l'électronégativité ( $\chi$ ), la dureté

( $\Pi$ ), la douceur ( $S$ ), le potentiel chimique ( $\mu$ ) et l'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ), en utilisant les équations ci-dessous:

$$\eta = \frac{1}{2}(E_{LUMO} - E_{HOMO}) \quad (III.2)$$

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (III.3)$$

$$\chi = -\frac{1}{2}(E_{LUMO} + E_{HOMO}) \quad (III.4)$$

$$\mu = -\chi \quad (III.5)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (III.6)$$

où  $\mu$  désigne la tendance des électrons à s'échapper et  $\chi$  désigne leur capacité à en retirer. L'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ), calculé à partir de  $\mu$  et  $\eta$ , est lié à l'affinité des paires d'électrons et à l'activité biologique. Il détermine la tendance des accepteurs d'électrons à recevoir davantage de charges électroniques de l'environnement.

Le moment dipolaire est une grandeur physique particulièrement importante pour évaluer la polarité moléculaire. Il influence la solubilité ainsi que la compatibilité des principes actifs individuels ou combinés (mélanges eutectiques ou cocristaux) avec les solvants. Une augmentation du moment dipolaire entraîne une amélioration de la solubilité [35].

Différents paramètres thermodynamiques, tels que l'enthalpie, l'énergie libre de Gibbs et l'entropie, sont utilisés pour décrire l'état et la direction d'une réaction chimique. Ces paramètres examinent également la spontanéité d'une réaction, son profil énergétique, c'est-à-dire endothermique ou exothermique, et décrivent les effets de la température sur différentes propriétés thermodynamiques[35]. Ainsi les paramètres thermodynamiques d'une réaction chimiques suscités sont donnés par les expressions ci-dessous:

### Variation de l'enthalpie $\Delta H$

$$\Delta H = H(AB) - (H(A) + H(B)) \quad (III.7)$$

### Variation de l'enthalpie libre $\Delta G$

$$\Delta G = G(AB) - (G(A) + G(B)) \quad (III.8)$$

### Variation de l'entropie $\Delta S$

$$\Delta S = S(AB) - (S(A) + S(B)) \quad (III.9)$$

### III.1.3. Potentiel électrostatique moléculaire

Le potentiel électrostatique moléculaire (PEM) a été calculé au niveau théorique B3LYP/6-31G (d,p) afin de prédire les sites réactifs d'attaque électrophile et nucléophile de toutes les structures optimisées. La couleur rouge représente la zone négative maximale favorable à l'attaque électrophile, la couleur bleue est la zone positive maximale favorable à l'attaque nucléophile, quant à la couleur verte, elle représente la zone de potentiel nul. Le PEM affiche simultanément la taille et la forme des molécules, ainsi que les régions de potentiel électrostatique positif, négatif et neutre, en termes de gradation des couleurs

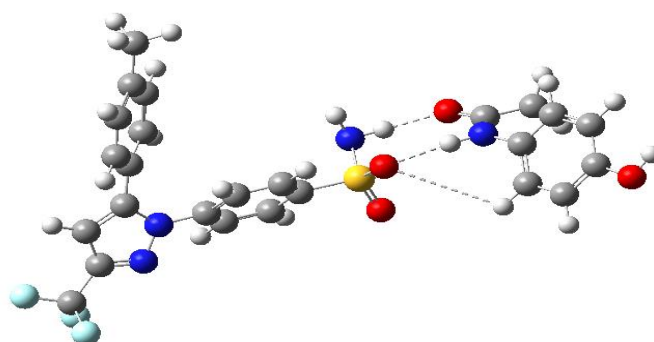
### III.2. Résultats de la DFT des systèmes étudiés

#### III.2.1. Système binaire célecoxib-paracétamol

##### III.2.1.1. Optimisation structurale

Une optimisation a été réalisée par le logiciel GAUSSIAN09 sur les constituants individuels (CLX et PAR) ainsi que leur mélange eutectique dans un rapport stœchiométrique 1 :1 correspondant à une fraction molaire  $x_1=0.5$ . La structure optimisée du mélange eutectique illustrée sur la figure III.1, correspond au minimum d'énergie sans présence de fréquences imaginaires.

D'après la figure III.1, nous pouvons constater que la conformation la plus stable correspond à l'établissement des interactions par liaison hydrogène entre l'oxygène du groupement amide du PAR et l'hydrogène du groupement sulfonamide du célecoxib. Une autre interaction par liaison hydrogène est observée entre l'oxygène du groupement sulfonamide du célecoxib et l'hydrogène lié au carbone du groupe phényle du PAR.



**Figure III.1** : Structure optimisée du mélange eutectique CLX -PAR à la fraction molaire  $x_1=0,5$

Les variations de l'énergie d'optimisation, l'énergie électronique (Tableau III.1) permettent d'expliquer les aspects thermodynamiques et cinétiques des processus de réaction chimique, la stabilité des molécules ou des systèmes, et leur compatibilité avec les solvants. Selon les résultats présentés dans le tableau III.1, le mélange eutectique est caractérisé par la valeur d'énergie d'optimisation la plus basse, soit -59425.08 eV, ce qui indique sa structure plus stable que celle du CLX pris séparément.

**Tableau III.1.** Paramètres thermodynamiques du célécoxib, du paracétamol et de leur mélange eutectique.

Composé	$E_e$ (eV)	$H_{298.15K}^0$ (kJ/mol)	$S_{298.15K}^0$ (kJ/mol)	$G_{298.15K}^0$ (eV)
CLX	-45391.08	4.66	227.17	-45384.79
PAR	-14023.11	2.28	94.50	-14019.74
CLX- PAR	-59435.41	9.20	374.72	-59425.08

### III.2.1.2. Descripteurs physico-chimiques

Le moment dipolaire est une grandeur physique particulièrement importante dans l'évaluation de la polarité moléculaire. Il influence la solubilité ainsi que la compatibilité des principes actifs avec les solvants. Une augmentation du moment dipolaire entraîne une amélioration de la solubilité. D'après les résultats du tableau III.2, le mélange eutectique (CXB –PAR) a un moment dipolaire plus élevé que celui du célécoxib pur, ce qui augmente sa solubilité dans le milieu.

Les énergies HOMO et LUMO, ainsi que leur écart, ont été utilisées pour calculer plusieurs paramètres supplémentaires, notamment: l'électronégativité ( $\chi$ ), la dureté ( $\Pi$ ), la douceur (S), le potentiel chimique ( $\mu$ ) et l'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.2.

D'après le tableau III.2, le célécoxib présente un écart énergétique de 4,8330 eV, dû à une énergie HOMO de -6,8357 eV et à une énergie LUMO de -2,003 eV. Pour le paracétamol, les énergies HOMO et LUMO sont respectivement de -5,6104 eV et -0,2609 eV, ce qui conduit à une différence HOMO-LUMO de 5,3495 eV. Le système eutectique présente un écart énergétique plus faible, de 4,2760 eV. Ce résultat s'explique par la formation d'un mélange plus polarisable, caractérisé par une stabilité cinétique réduite et une réactivité chimique accrue.

## Résultats et Discussions

Deux paramètres clés permettent d'évaluer la stabilité et la réactivité des molécules ou des systèmes: la dureté chimique et la douceur. Une polarisation et une réactivité accrues des molécules sont indiquées par une grande douceur et une faible dureté. Ainsi, d'après les résultats obtenus, le mélange eutectique peut donc être classé comme un mélange souple et réactif.

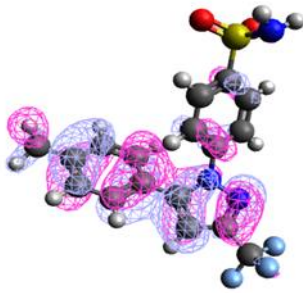
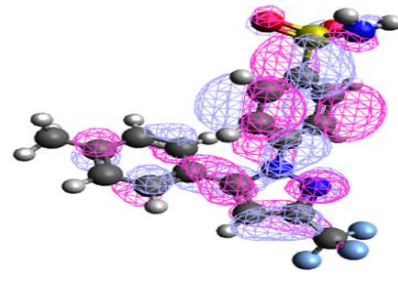
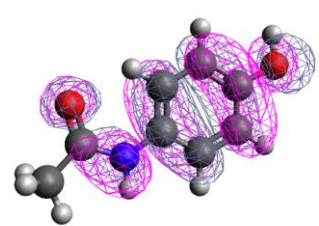
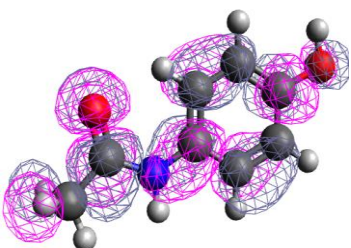
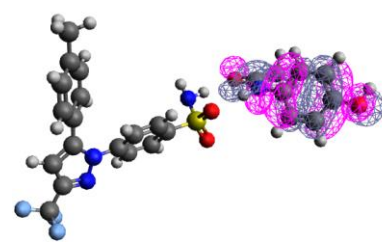
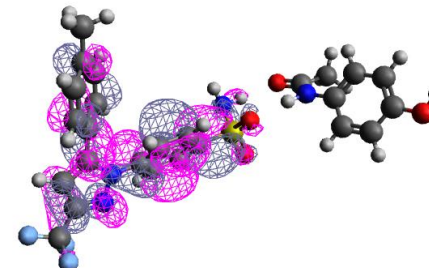
**Tableau III.2.** Descripteurs physico-chimiques des médicaments et de leur mélange eutectique.

Entité	HOMO(eV)	LUMO (eV)	$\Delta E(eV)$	$\mu(D)$	I (eV)	A (eV)	$\eta$ (eV)	S (eV)	$\chi$ (eV)	$\mu$ (eV)	$\omega(eV)$
CLX	-6,836	-2,003	4,833	4.66	6,836	2,003	2,417	0,207	4,420	-4,420	4,041
PAR	-5,611	-0,261	5,350	2.28	5,611	0,261	2,675	0,187	2,936	-2,936	1,611
CLX- PAR	-6,279	-2,003	4,276	9.20	6,279	2,003	2,138	0,234	4,141	-4,141	4,010

### III.2.1.3. Orbitales moléculaires frontières

La figure III.2 illustre la représentation graphique de l'HOMO et de LUMO du CLX, du PAR et du ME (CXB –PAR), obtenue à l'aide du jeu de base 6-31++G (d,p) et de la fonction Becke-3-Lee-Yang-Parr (B3LYP).

Comme le montre la figure III.2, l'orbitale moléculaire de plus haute énergie occupée (HOMO) du célécoxib est localisée sur les cycles phénylique et pyrazolique, alors que l'orbitale moléculaire de plus basse énergie inoccupée (LUMO) s'étend sur la majeure partie de la molécule. Dans le paracétamol, l'HOMO est localisé autour du carbonyle de l'amide et du groupe hydroxyle. La densité de l'orbitale LUMO se localise sur pratiquement toute la molécule.

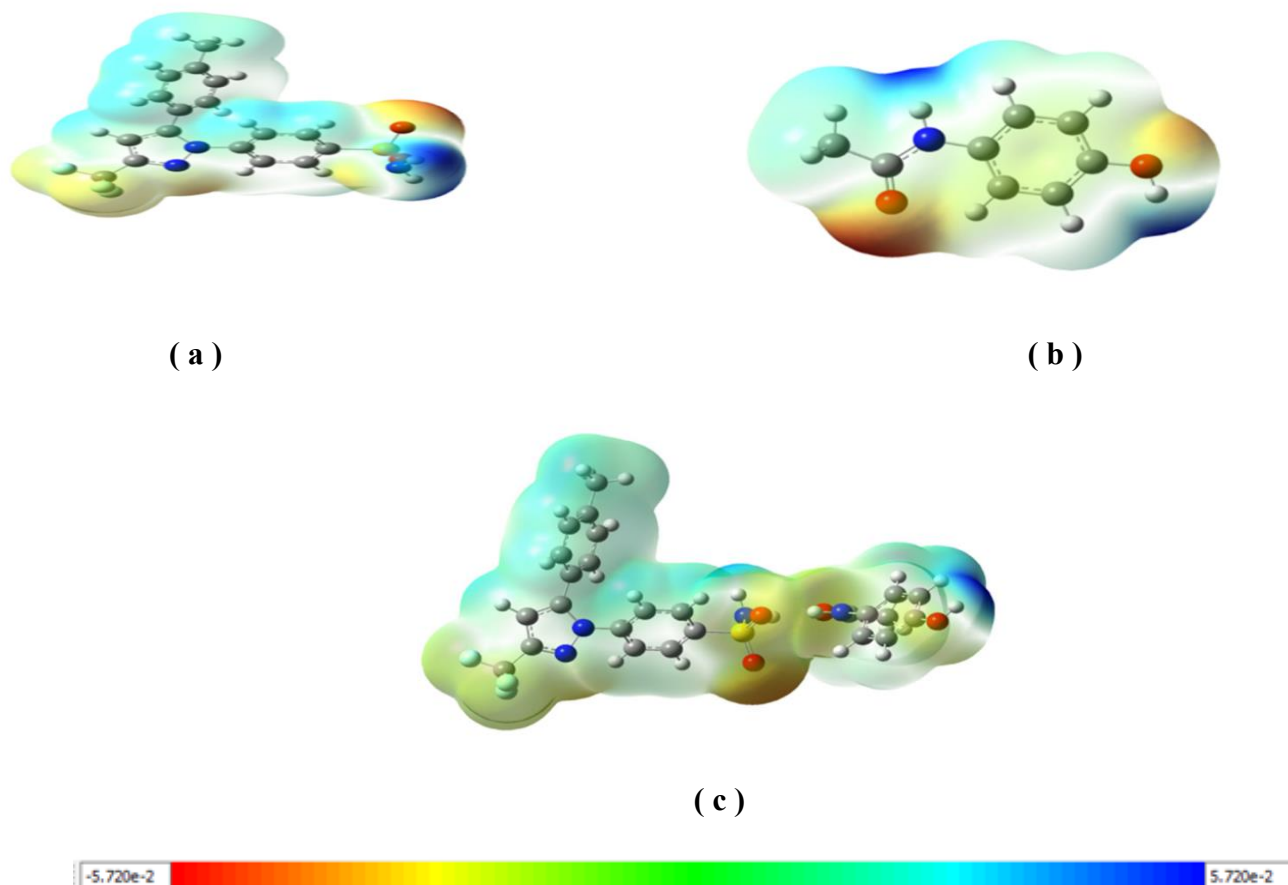
Composé	HOMO	LUMO	Ecart énergétique (eV)
CLX			4,8330
PAR			5,3495
CXB-PAR			4,2760

**Figure III.2.** Représentation graphique des orbitales moléculaires frontières du CLX, du PAR et du CLX –PAR

### III.2.1.4. Surface de potentiel électrostatique (EPS)

La distribution tridimensionnelle de la charge totale des molécules a été visualisée à l'aide de la carte de surface de potentiel électrostatique (EPS). La figure III.3 permet de déduire que le paracétamol présente une région de forte densité électronique localisée sur le groupe carbonyle de la fonction amide. Dans le cas du CLX, la région ombrée en rouge riche en densité électronique est localisée sur l'oxygène du groupe sulfonamide, tandis que la région

colorée en bleu, indiquant une faible densité électronique, est située autour de l'hydrogène lié à l'azote du groupe sulfonamide. L'établissement de la liaison hydrogène dans le ME (CLX – PAR) est à l'origine de la diminution du potentiel électrostatique entourant l'atome d'hydrogène du groupe amide du célécoxib et l'atome d'oxygène du groupe amide du paracétamol.

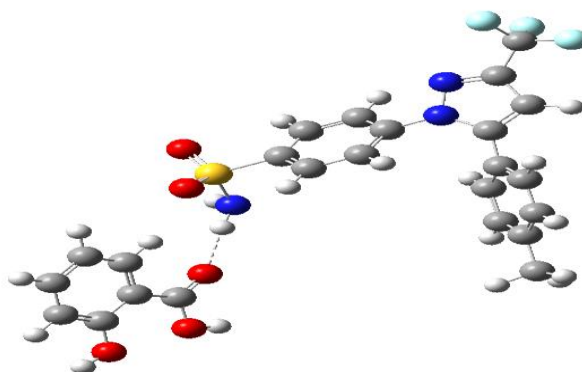


**Figure III.3** : Potentiel électrostatique moléculaire (MESP) cartographié sur la surface d'isodensité de : (a) CLX, (b) PAR et (c) CLX -PAR-ME

### III.2.2. Système binaire célécoxib-acide salicylique

#### III.2.2.1. Optimisation structurelle

La structure optimisée du mélange eutectique, correspondant à une énergie minimale avec absence de fréquences imaginaires est représentée sur la figure III.4.



**Figure III.4:** Structure optimisée du mélange eutectique CLX –SAL à la fraction molaire  $x_1=0,5$

La figure III.4 montre l'apparition de la liaison hydrogène entre l'atome d'oxygène du groupe acide de l'acide salicylique et l'hydrogène lié à l'azote du groupe sulfonamide du célécoxib. Cette liaison correspond à la conformation la plus stable de ce mélange.

Les paramètres thermodynamiques d'optimisation sont rassemblés dans le tableau III.3.

Le mélange eutectique se distingue par la valeur la plus basse de l'énergie d'optimisation (-58896,01 eV), ce qui indique une stabilité thermodynamique supérieure par rapport au CLX individuel.

**Tableau III.3.** Paramètres thermodynamiques du célécoxib, de l'acide salicylique et de leur mélange eutectique

Composé	$E_e$ (eV)	$H_{298.15K}^0$ (kJ/mol)	$S_{298.15K}^0$ (kJ/mol)	$G_{298.15K}^0$ (eV)
CLX	-45391.08	823.37	0.7248	-45384.79
ASAL	-13427.43	80.195	0.3697	-13427,43
CLX ASAL	-58905,95	1168.93	0.9774	-58896,01

### III.2.2.2. Descripteurs physico-chimiques

Les descripteurs physico-chimiques du CLX, ASAL et ME (CLX-ASAL) sont rassemblés dans le tableau III.4.

Le moment dipolaire du mélange eutectique CLX –ASAL est d'environ 10 D, ce qui représente une augmentation significative par rapport à celui du CLX pur. Cette élévation traduit une séparation de charge plus marquée au sein du système, conséquence des interactions intermoléculaires telles que les liaisons hydrogène entre les deux composants.

Une telle polarisation accrue suggère une amélioration de la solubilité du principe actif dans le mélange binaire, comparativement à sa forme isolée.

Les descripteurs physico-chimiques du célécoxib (CLX), de l'acide salicylique (ASAL) et de leur mélange eutectique, présentés dans le tableau III.4, révèlent que l'interaction CLX – ASAL induit une diminution de l'écart énergétique ( $\Delta E$ ), lequel reflète la réactivité chimique globale du système. Cette réduction de  $\Delta E$  dans le mélange indique une augmentation de la réactivité et une polarisation accrue, rendant le système potentiellement plus favorable aux interactions intermoléculaires, telles que les liaisons hydrogène. Cette tendance est confirmée par une diminution de la dureté chimique ( $\eta$ ) et une augmentation de la douceur (S). Par ailleurs, les valeurs de l'électronégativité ( $\chi$ ) et du potentiel chimique ( $\mu$ ) dans le mélange sont intermédiaires entre celles des composants purs, traduisant une redistribution électronique partielle caractéristique des systèmes non ioniques à interactions modérées.

**Tableau III.4.** Descripteurs physico-chimiques du CLX, ASAL et leur mélange eutectique

Entité	HOMO(eV)	LUMO(eV)	$\Delta E$ (eV)	$\mu$ (D)	I (eV)	A(eV)	$\eta$ (eV)	S (eV)	$\chi$ (eV)	$\mu$ eV	$\omega$ (eV)
CLX	-6,836	-2,003	4,833	4,6	6,836	2,003	2,417	0,206	4,42	-4,420	4,041
ASAL	-6,785	-1,713	5,072	3,2	6,785	1,713	2,536	0,197	4,24	-4,249	3,560
CLX- ASAL	-6,732	-1,904	4,828	10,0	6,732	1,904	2,414	0,207	4,31	-4,318	3,862

### III.2.2.3. Orbitales moléculaires frontières

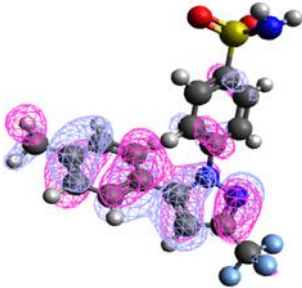
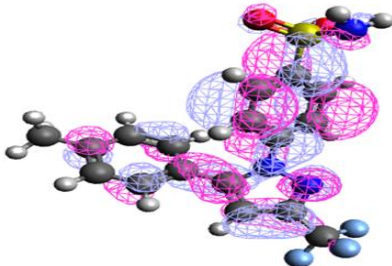
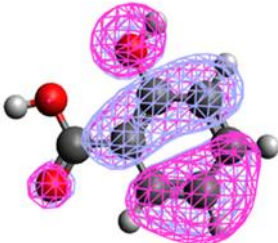
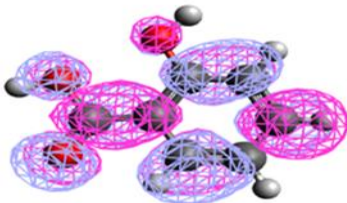
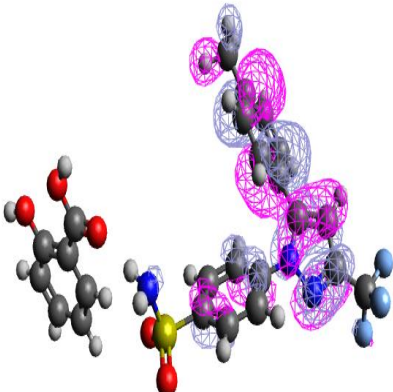
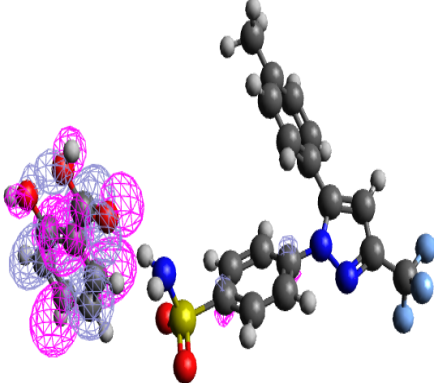
La figure III.5 illustre la représentation graphique des orbitales HOMO et LUMO du CLX, de l'acide salicylique (ASAL) et de leur combinaison binaire dans un rapport stœchiométrique 1 :1, soit une fraction molaire  $x_1=0.5$ .

Pour l'acide salicylique, la densité électronique de l'orbitale HOMO est principalement localisée sur le noyau benzénique ainsi que sur le groupement hydroxyle (-OH) adjacent. En revanche, l'orbitale LUMO montre une délocalisation de la densité électronique sur l'ensemble de la molécule, ce qui indique une bonne répartition du potentiel accepteur d'électrons dans la structure de l'ASAL.

La visualisation des orbitales HOMO et LUMO pour le système binaire CLX -SAL à  $x_1=0.5$ , révèle une distribution spatiale distincte: l'orbitale HOMO est localisée sur le CLX (suggérant

## Résultats et Discussions

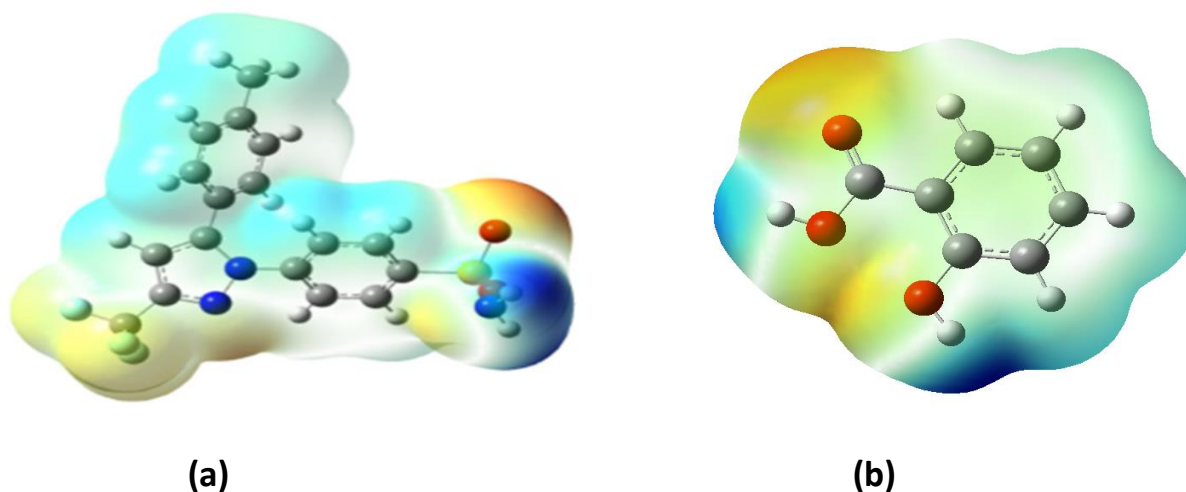
un potentiel donneur d'électrons), tandis que l'orbitale LUMO se trouve sur l'acide salicylique (suggérant un potentiel accepteur d'électrons). Cette répartition implique des transitions électroniques avec transfert de charge et une réactivité chimique spécifique pour chaque partie du complexe formée.

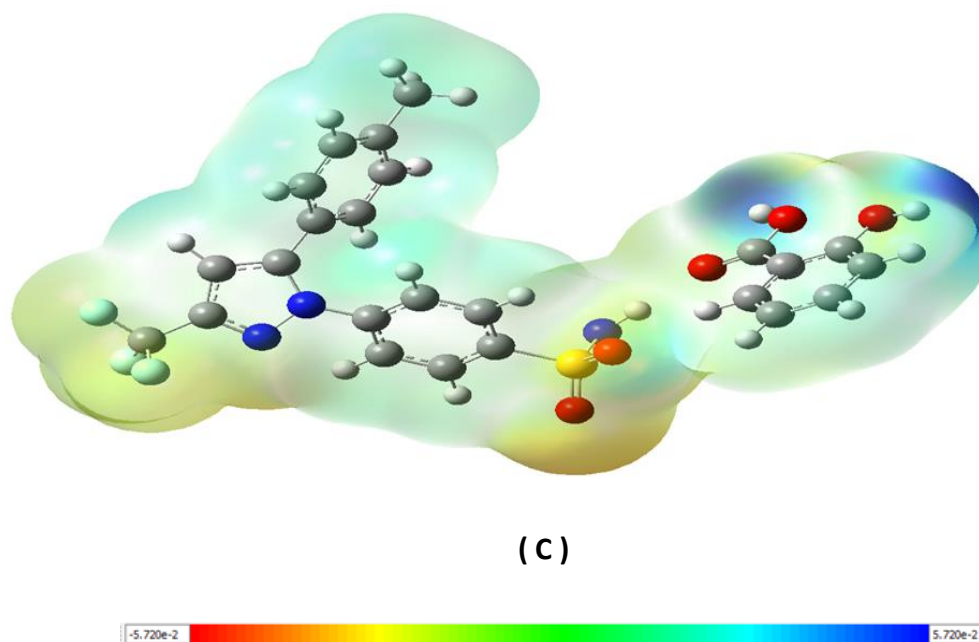
Composé	Orbitale HOMO	Orbitale LUMO	$\Delta E$ (eV)
CLX			4,8330
ASAL			5,072
CLX-ASAL			4,828

**Figure III.5** : Représentation graphique des orbitales moléculaires frontières du CLX, de ASAL et du CLX –ASAL

### III.2.2.4. Surface de potentiel électrostatique (EPS)

Le potentiel électrostatique moléculaire est une représentation tridimensionnelle permettant la visualisation des distributions de charge, la prédiction de la réactivité vis-à-vis des attaques électrophiles et nucléophiles et la polarité relative d'une molécule. La figure III.6 permet de déduire que le célécoxib présente une région de forte densité électronique de couleur rouge, localisée sur les atomes d'oxygène du groupe sulfonamide. Cette zone, riche en électrons, est susceptible d'interagir avec des espèces électrophiles. Par ailleurs, la région colorée en bleu, indiquant une faible densité électronique, est située autour des atomes d'hydrogène liés à l'azote du groupe sulfonamide et du cycle pyrazole. Dans le cas de l'acide salicylique, la région ombrée en rouge est localisée sur les atomes d'oxygène des groupes carboxyle et hydroxyle phénolique, tandis que la région bleue est centrée autour de l'hydrogène du groupe carboxyle. Le mélange CLX-ASAL présente une région de haute densité électronique localisée simultanément sur les atomes d'oxygène des groupes sulfonamide et pyrazole du célécoxib, ainsi que sur les groupes carboxyle et hydroxyle de l'acide salicylique. La création de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les deux composés est à l'origine d'une légère modulation du potentiel électrostatique autour des atomes d'oxygène et d'hydrogène impliqués dans ces interactions.



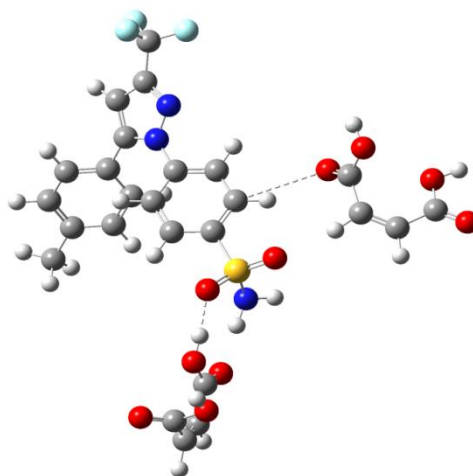


**Figure.III.6:** Potentiel électrostatique moléculaire (MESP) de: (a) CLX, (b) ASAL and (c) CLX -ASAL

### III.2.3. Système binaire célécoxib-acide maléique

#### *III.2.3.1. Optimisation structurelle*

Les résultats des propriétés électroniques et d'optimisation portés dans le tableau III.5, et représentés sur la figure III.7 révèlent que la formation du mélange CLX -AM de rapport stoechiométrique 1 :2, (soit à la fraction molaire  $x_1=0,3$ ) s'accompagne d'une diminution significative de l'énergie électronique et de l'énergie d'optimisation par rapport aux composés individuels (CXB et acide maléique), indiquant une stabilisation énergétique de l'ensemble.



**Figure III.7 :** Structure optimisée du mélange eutectique CLX AM à la fraction molaire  $x_1=0.3$

La structure optimisée de la figure III.7 montre l'établissement de deux liaisons de nature hydrogène (O...C et O...H).

**Tableau III.5 :** Paramètres thermodynamiques du célécoxib, de l'acide maléique et de leur mélange eutectique

Composé	$E_e$ (eV)	$H_{298.15K}^0$ (kJ /mol)	$S_{298.15K}^0$ (kJ /mol)	$G_{298.15K}^0$ (eV)
CLX	-45391,08	823.37	0.7248	-45384.79
AM	-12408,85	236.71	0.3775	-12408, 85
CLX –AM	-70251,80	1313.32	1.2125	-70201,35

### III.2.4.2. Descripteurs physico-chimiques

D'après les résultats du tableau III.6, le moment dipolaire du ME (CLX -MA) est plus élevé que celui du CLX et de l'acide maléique pris séparément, suggérant une augmentation de la polarité de la molécule résultant de leur interaction. Cette élévation s'explique par une

redistribution significative de la densité électronique au sein du mélange binaire eutectique CLX -AM.

Les descripteurs physico-chimiques du célecoxib (CLX), de l'acide maléique (AM) et de leur ME (CLX –AM) indiquent que la formation de ce dernier s'accompagne d'une réduction de l'écart énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO. Cette diminution traduit une réactivité accrue du complexe. Cette tendance est également corroborée par une baisse de la dureté chimique ( $\eta$ ) et une augmentation de la douceur (S), témoignant d'une plus grande polarisabilité du système. L'électronégativité ( $\chi$ ) et le potentiel chimique ( $\mu$ ) du complexe se situent entre les valeurs respectives du CLX et de l'AM, traduisant un effet d'intermédiaire électronique. Enfin, le mélange eutectique présente un indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) supérieur à celui du CLX, révélant une propension accrue à interagir avec des espèces nucléophiles. L'ensemble de ces variations des propriétés électroniques met en évidence le rôle des interactions CLX –AM dans la modulation de la réactivité et de la polarisation du complexe formé.

**Tableau III.6** : Descripteurs physico-chimiques du CLX, AM et leur mélange eutectique

Composé	HOMO (eV)	LUMO (eV)	$\mu$ (D)	I (eV)	A(eV)	$\eta$ (eV)	S (eV)	$\chi$ (eV)	$\mu$ (eV)	$\omega$ (eV)
CLX	-6,836	-2,003	4,66	6,836	2,003	2.4165	0.2069	4.4195	-4.4195	4.041
AM	-8,092	-2,424	1,38	8,092	2,424	2.834	0.1764	5.2580	-5.2580	4.877
CLX-AM	-6.842	-2.329	5,72	6.842	2.329	2.2565	0.4432	4.5855	-4.5855	4.659

### III.2.4.3. Orbitales moléculaires frontières

L'analyse des orbitales frontières du mélange CXB -AM révèle une séparation spatiale significative entre la plus haute orbitale moléculaire occupée (HOMO) et la plus basse orbitale moléculaire vacante (LUMO). L'orbitale HOMO est principalement localisée sur la molécule du célecoxib, avec une distribution notable de la densité électronique sur son noyau pyrazole, son cycle benzénique substitué, son groupe sulfonamide et son atome de fluor. En revanche, l'orbitale LUMO est principalement localisée sur la molécule d'acide maléique, avec une forte densité électronique concentrée sur ses groupements carboxyles et sa chaîne carbonée centrale. Cette séparation des orbitales HOMO et LUMO suggère que les processus

## Résultats et Discussions

de transfert de charge ou les interactions impliquant l'excitation électronique pourraient impliquer une transition électronique du célecoxib où se situe l'HOMO vers l'acide maléique où se trouve la LUMO, comme le montre la figure III.8

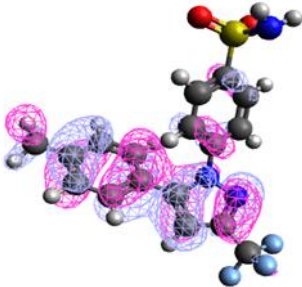
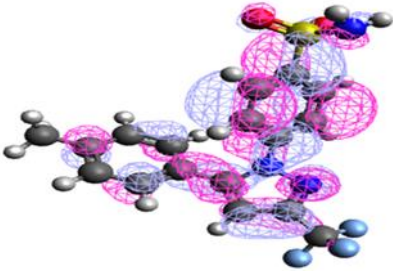
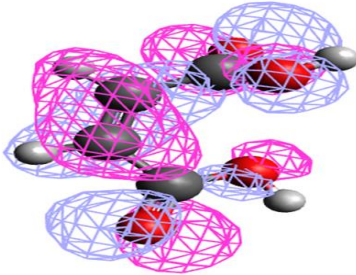
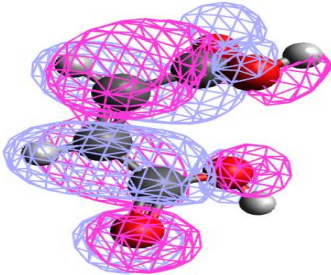
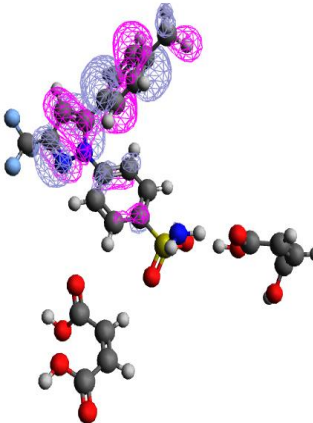
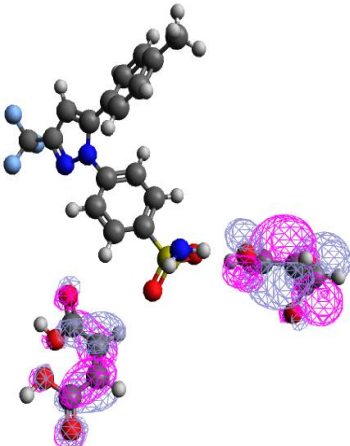
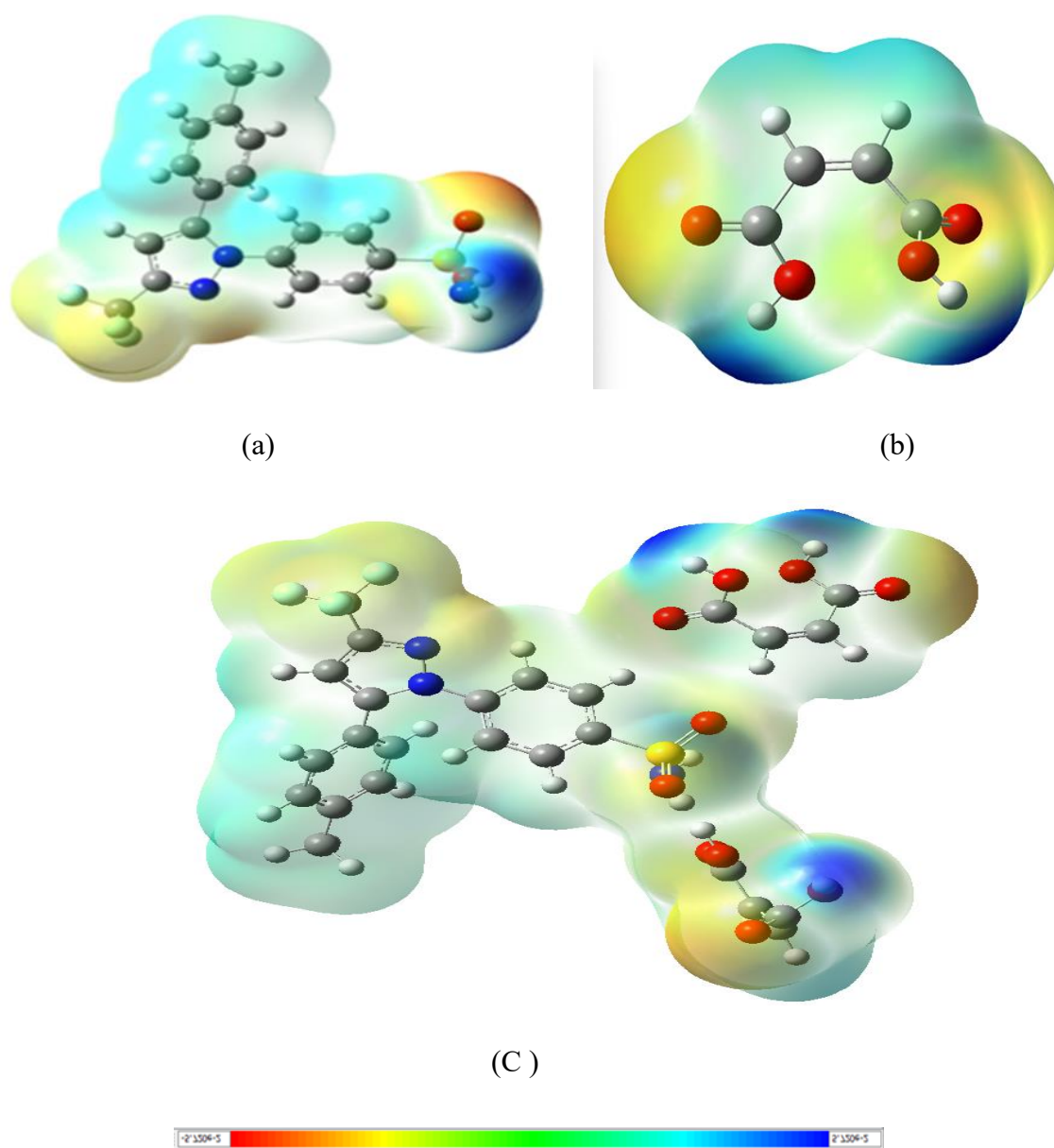
Composé	Orbitale HOMO	Orbitale LUMO	$\Delta E$ (eV)
CLX			4,8330
AM			5,668
CLX-AM			4,513

Figure III.8: Tracé des orbitales moléculaires frontières de CLX, AM et CLX-AM

### III.2.4.4. Surface de potentiel électrostatique (EPS)

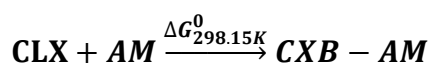
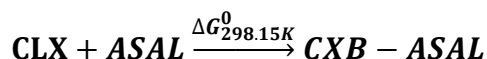
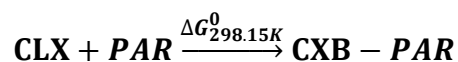
Le mélange CLX –AM présente une région de forte densité électronique localisée principalement sur les atomes d'oxygène des groupes sulfonamide du célécoxib et des groupes carboxyle de l'acide maléique. La formation de liaisons hydrogène entre les deux molécules induit une atténuation du potentiel électrostatique autour des atomes d'hydrogène et d'oxygène impliqués, traduisant l'existence d'interactions intermoléculaires significatives. Par ailleurs, la redistribution des charges associée à ces interactions est à l'origine de l'augmentation du moment dipolaire et de la polarisabilité du complexe.



**Figure III.9** : Potentiel électrostatique moléculaire (MESP) pour : (a) CLX, (b) AM et (c) ME(CLX-AM)

### Etude comparative des réactions de formation des trois mélanges eutectiques

Une étude comparative basée sur l'évaluation de l'enthalpie libre a été menée sur les trois réactions de formation des complexes, par une combinaison binaire dans des rapports stœchiométriques 1 :1 pour les mélanges eutectiques CXB PAR et CXB -ASAL et 1 :2 pour le mélange CXB -AM. Les réactions de formation des ME sont :



Les résultats obtenus sont récapitulés dans le Tableau III.7 et représentés sur la Figure III.10.

**Tableau III.7:** Variation de l'enthalpie et de l'enthalpie des différentes réactions de formation des mélanges Eutectiques à T=298.15 et sous une pression de 1 atm.

Mélange eutectique	$\Delta H_{298.15K}^0$ (kJ/mol)	$\Delta G_{298.15K}^0$ (kJ/mol)
CLX-PAR	3,53548	-1982,58
CLX-ASAL	111,2651	-1500,12
CLX-AM	45,858	-9478,98

D'après les résultats du tableau III.7, nous pouvons constater ce qui suit :

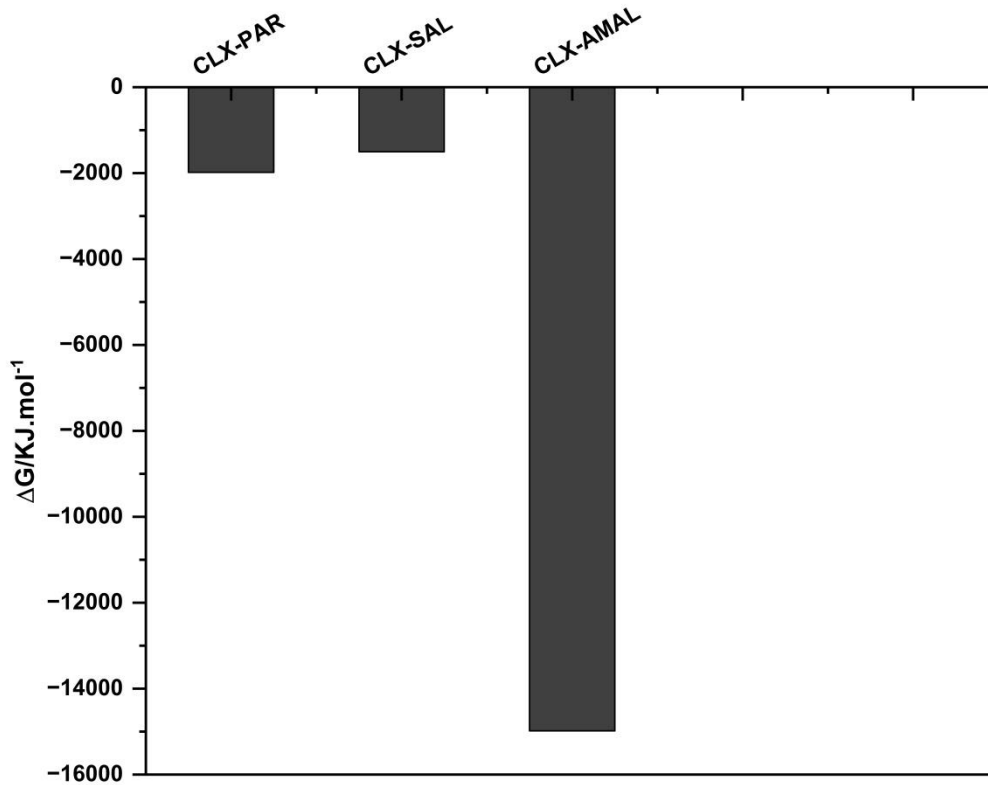
Les réactions de formation des mélanges eutectiques ou complexes sont toutes endothermiques ( $\Delta H_{298.15K}^0 > 0$ ). Ces résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux obtenus dans des études précédentes.

$\Delta G_{298.15K}^0 < 0$  : les trois réactions sont spontanées avec une séquence de réactivité :



stabilité élevée

En effet, le complexe formé par la combinaison binaire CLX-AM dans un rapport stœchiométrique 1:2 est plus stable, sa décomposition évaluée au moyen de la constante de dissociation est très difficile voire impossible.



**Figure III.10** : Enthalpie libre standard des réactions de formation des trois mélanges eutectiques étudiée

### III.2. Résultats du Docking moléculaire

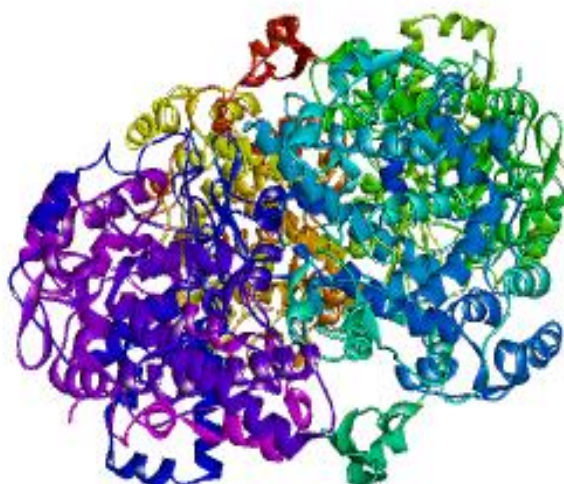
Les interactions intermoléculaires entre le célécoxib (CLX) et le récepteur, ainsi qu'entre le mélange eutectique CLX -AM et le récepteur, ont été étudiées par docking moléculaire à l'aide du logiciel AutoDock Vina. À cet effet, une structure cristalline de la COX-2 co-cristallisée avec un ligand de la famille des coxibs, présentant une similarité structurale avec le célécoxib, a été sélectionnée à partir de la littérature et téléchargée depuis la Protein Data Bank. La structure utilisée correspond à celle de la NO synthase inducible (iNOS) (PDB ID : 3LN1), dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau III.8.

**Tableau III.8:** Caractéristiques du récepteur sélectionné.

Nom de la protéine	Code	Résolution (Å)	Coordonnées du sites actif		R-free	Code du Ligand natif
Crystal Structure of the iNOS Oxygenase Domain Complexed with Inhibitor AR-C95791	3LN1	2.4	X	18.84	0.264	HEM
			Y	-52.89		CEL
			Z	53.81		BOG NAG

#### III.2.1. Préparation de la protéine

Le récepteur doit être dénué de tous élément autre que la macromolécule elle-même, à savoir: les ligands co-cristallisés, les molécules d'eau et les hétéroatomes. Les hydrogènes polaires doivent être ajoutés à la structure protéique. La protéine préparée est illustrée sur la figure III.11.



**Figure III.11:** représentation 3D de la protéine 3LN1 traitée

L'affinité de liaison appelée aussi énergie d'interaction du célécoxib (CLX) ainsi que de son mélange eutectique avec la protéine cible (3NL1) a été calculée pour les conformations présentant les meilleurs scores de docking. Les visualisations des conformations les plus favorables ont été générées à l'aide du logiciel Discovery Studio Visualizer. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau III.9.

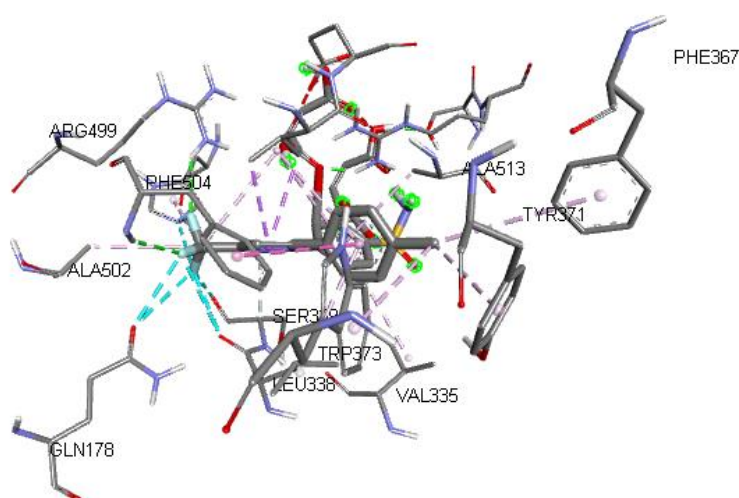
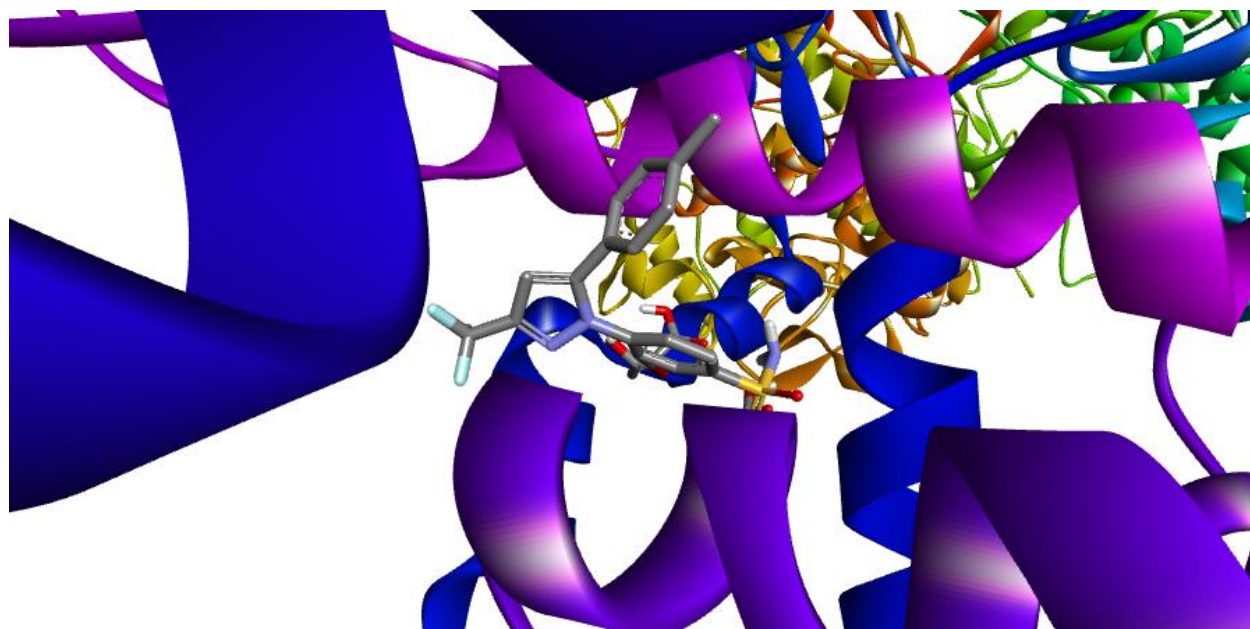
**Tableau III.9:** Énergies de liaison et interactions du CLX et CLX-AM avec la 3NL1.

Composé	Energie d'interaction	RMSD	Résidus d'acides aminés
CLX	-9,7	0,4993	Thr-62, Tyr-122, Phe-64, Leu-472, Ser-471, Asn-43, Gln-42, Arg44, Cys-41, Lys-468, Glu-465, Arg-469.
CLX-AM	-10,1	0,4993	VAL509, PHE504, ALA502,HIS75, PHE367, TYR371, TRP373, ALA513 et LEU333

Les valeurs de l'affinité de liaison, obtenues par AutoDock Vina, indiquent une interaction thermodynamiquement favorable pour les deux composés, avec une énergie de liaison de -9,7

kcal/mol pour le CLX et -10,1 kcal/mol pour le complexe CLX -AM. Ces valeurs traduisent une bonne affinité de fixation avec le site actif de la protéine iNOS, suggérant une capacité potentielle d'inhibition dans les deux cas.

Le conformère issu du docking du composé actif est présenté sur la figure III.12.

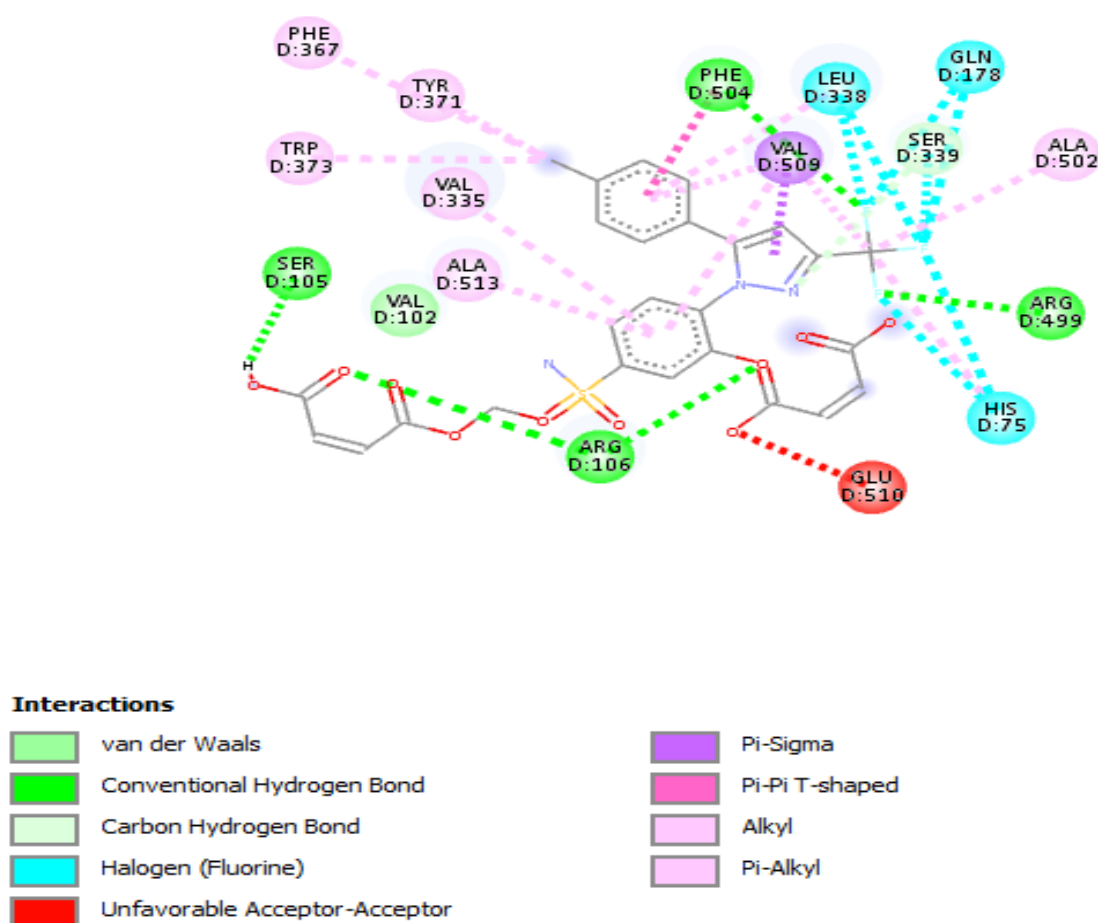


**Figure III.12:** Orientation et structure 3D du ligand (CLX-AM) dans le site actif de la 3NL1.

L'étude d'interaction moléculaire réalisée entre le célécoxib (CLX), ainsi que son complexe avec l'acide maléique (CLX -AM), et la protéine cible iNOS (PDB ID: 3NL1), a permis d'évaluer la stabilité des complexes formés à travers le calcul de l'énergie de liaison et l'analyse des interactions intermoléculaires.

## Résultats et Discussions

Le mélange eutectique a interagi avec la protéine 3LN1 via des liaisons hydrogène avec les résidus ARG106 (2,28Å), ARG499 (2,68 Å), PHE504 (2,65136Å) et SER339 (3,34535Å). Des interactions hydrophobes de types  $\pi$ - $\sigma$ ,  $\pi$ -alkyl,  $\pi$ - $\pi$  et alkyl-alkyl ont été observées entre CLX-AM et les acides aminés VAL509, PHE504, ALA502, HIS75, PHE367, TYR371, TRP373, ALA513 et LEU333 (à des distances comprises entre 3,39 et 5,44 Å). Une interaction défavorable due à une répulsion de charge entre GLU510 et CLX-MA (2,80 Å) a également été notée.



**Figure III.13:** Nature des interactions entre le ligand et les résidus d'acides aminés de la cible.

## Résultats et Discussions

**Tableau III.10:** Nature des interactions intermoléculaires mises en jeu entre le mélange eutectique et la cible biologique 3NL1.

Résidus d'acides aminés	Nature des interactions	Type des interaction	Donneur	Accepteur	Longueur de liaison (Å)
D : ARG106	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	D : ARG106	UNK : O	2,2887
D : ARG106	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	D : ARG106	UNK : O	1,7563
D : ARG493	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	D : ARG493	UNK : F	2,6848
D : PHE504	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	D : PHE504	UNK : F	2,1514
D : SER339	Liaison hydrogène	Liaison hydrogène conventionnelle	D : SER339	UNK : N	3,3453
D : GLN178	Liaison Halogène	Halogène (Fluor)	D : GLN178	UNK0 : F	3,2273
D : LEU338	Liaison Halogène	Halogène (Fluor)	D : LEU338	UNK0 : F	3,6847
D : VAL509	Hydrophobe	Pi-d	D : VAL509 C-H	UNK0: Pi-orbitale	3,9308
D : PHE503	Hydrophobe	Pi-	D : PHE503	UNK0: Pi-orbitale	3,3991
D : ALA502	Hydrophobe	Alkyle	D : ALA502	UNK0: C	4,1923
D : VAL509	Hydrophobe	Alkyle	D : VAL509	UNK0: Alkyle	4,7487

## Résultats et Discussions

D : HIS75	Hydrophobe	Pi-Alkyl	D : HIS75	UNK0: Alkyle	4,9575
D : TRP371	Hydrophobe	Pi-Alkyl	D : PHE367	UNK0: C Alkyle	5,2544
D : VAL335	Hydrophobe	Pi-Alkyl	D : VAL335	UNK0: C Alkyle	5,4489
D : VAL503	Hydrophobe	Pi-Alkyl	D : VAL335	UNK0: C Alkyle	5,2122
D : ALA513	Hydrophobe	Pi-Alkyl	D : ALA513	UNK0: C Alkyle	

# Conclusion

### Conclusion

Ce travail s'inscrit dans une approche scientifique innovante visant à améliorer les propriétés physico-chimiques et pharmacologiques des principes actifs à faible solubilité, à travers la formation de mélanges eutectiques et l'exploitation d'outils de modélisation moléculaire. L'étude a porté sur le célécoxib (CLX), un anti-inflammatoire non stéroïdien sélectif de la COX-2 reconnu pour son efficacité thérapeutique mais limité par une solubilité aqueuse faible et par conséquent, une biodisponibilité restreinte. Trois coformeurs ont été associés au CLX : paracétamol (PAR), acide salicylique (ASAL) et acide maléique (AM), pour former des systèmes binaires eutectiques, modélisés par des calculs DFT au niveau B3LYP/6-31G++ (d,p). Les rapports stœchiométriques sont de 1 :1 pour les mélanges CLX-PAR et CLX-ASAL et de 1 :2 pour le système binaire CLX-AM. Les calculs DFT ont permis d'évaluer les propriétés électroniques et thermodynamiques des mélanges, révélant une stabilité thermodynamique accrue des complexes formés par rapport au CLX seul, comme l'indique une énergie d'optimisation plus faible. Les valeurs plus faibles du gap énergétique observées dans les Ems traduisent une réactivité chimique élevée et une stabilité cinétique réduite, deux facteurs favorables à l'amélioration de l'efficacité pharmacologique. Ces résultats sont corroborés par les valeurs de la dureté et de la souplesse. Par ailleurs, l'augmentation des moments dipolaires suggère une meilleure solubilité du CLX combiné. L'électrophilicité élevée des systèmes binaires optimise leur capacité à établir des liaisons non covalentes, notamment des liaisons hydrogène, avec la cible biologique.

L'analyse de la variation de l'énergie libre de Gibbs ( $\Delta G$ ) a permis d'établir une séquence de stabilité, indiquant que le mélange CLX-AM est le plus stable, principalement en raison de fortes interactions par liaison hydrogène. Ce système a donc été sélectionné pour une étude de docking moléculaire avec la cible enzymatique COX-2 (PDB ID : 3LN1). Les résultats ont mis en évidence une meilleure affinité de liaison par rapport au CLX seul, attribuée à des interactions non covalentes multiples (liaisons hydrogène, interactions  $\pi$ - $\pi$  et hydrophobes), laissant entrevoir une efficacité biologique potentiellement renforcée. Ces résultats confirment la pertinence des outils de modélisation *in silico* pour orienter le développement de formulations pharmaceutiques avancées, tout en réduisant le recours aux expérimentations lourdes. Ils soulignent également l'intérêt stratégique des

mélanges eutectiques pour surmonter les limitations de solubilité, améliorer la stabilité moléculaire et optimiser l'activité pharmacologique des principes actifs, en particulier ceux appartenant aux classes II et IV du BCS. À la lumière des résultats obtenus, cette étude ouvre plusieurs perspectives de recherche intéressantes pour approfondir la compréhension et l'optimisation des mélanges eutectiques appliqués aux principes actifs peu solubles. Les systèmes CLX-PAR, CLX-ASAL et CLX-AM, synthétisés par broyage assisté par solvant et caractérisés expérimentalement, pourraient désormais faire l'objet d'études approfondies de dissolution dans différents milieux physiologiques simulés, afin de valider les prédictions issues de la modélisation DFT. Par ailleurs, il serait pertinent d'étendre les simulations de docking moléculaire à d'autres cibles biologiques, impliquées dans des pathologies distinctes, dans une optique de repositionnement thérapeutique de ces mélanges. Une telle approche permettrait d'explorer le potentiel multitarget de ces systèmes eutectiques, et d'identifier de nouvelles indications cliniques pour des principes actifs déjà connus. Il serait également intéressant d'élargir le choix des coformeurs, notamment en explorant des molécules d'origine naturelle ou présentant des effets synergiques avec le principe actif, afin d'enrichir la base de données de systèmes eutectiques exploitables. Enfin, la réalisation d'études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques *in vivo* permettrait d'évaluer l'impact réel de ces formulations sur la biodisponibilité, l'efficacité thérapeutique, et la tolérance, consolidant ainsi leur potentiel pour le développement de formes pharmaceutiques innovantes et ciblées.

# Références Bibliographiques

### Références Bibliographiques

- [1] K. K. Konda and S. Dhoppalapudi, “A Review of Various Manufacturing Approaches for Developing Amorphous Solid Dispersions,” *J. Drug Deliv. Ther.*, vol. 12, no. 6, pp. 189–200, Nov. 2022, doi: 10.22270/jddt.v12i6.5787.
- [2] R. SAMINENI, J. CHIMAKURTHY, and S. KONIDALA, “Emerging Role of Biopharmaceutical Classification and Biopharmaceutical Drug Disposition System in Dosage form Development: A Systematic Review,” *Turkish J. Pharm. Sci.*, vol. 19, no. 6, pp. 706–713, Dec. 2022, doi: 10.4274/tjps.galenos.2021.73554.
- [3] Shivam Namdeo Vanjari, “Drug Delivery System,” *Int. J. Adv. Res. Sci. Commun. Technol.*, pp. 100–112, Jan. 2025, doi: 10.48175/IJARSCT-22909.
- [4] C. E. Morgan, Z. Zhang, R. A. Bonomo, and E. W. Yu, “An Analysis of the Novel Fluorocycline TP-6076 Bound to Both the Ribosome and Multidrug Efflux Pump AdeJ from *Acinetobacter baumannii*,” *MBio*, vol. 13, no. 1, Feb. 2022, doi: 10.1128/mbio.03732-21.
- [5] M. Li, M. Azad, R. Davé, and E. Bilgili, “Nanomilling of Drugs for Bioavailability Enhancement: A Holistic Formulation-Process Perspective,” *Pharmaceutics*, vol. 8, no. 2, p. 17, May 2016, doi: 10.3390/pharmaceutics8020017.
- [6] D. Hasa, G. Schneider Rauber, D. Voinovich, and W. Jones, “Cocrystal Formation through Mechanochemistry: from Neat and Liquid-Assisted Grinding to Polymer-Assisted Grinding,” *Angew. Chemie*, vol. 127, no. 25, pp. 7479–7483, 2015, doi: 10.1002/ange.201501638.
- [7] S. Mignani, S. El Kazzouli, M. Bousmina, and J. P. Majoral, “Expand classical drug administration ways by emerging routes using dendrimer drug delivery systems: A concise overview,” *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 65, no. 10, pp. 1316–1330, 2013, doi: 10.1016/j.addr.2013.01.001.
- [8] K. Fuhrmann and G. Fuhrmann, “Recent advances in oral delivery of macromolecular drugs and benefits of polymer conjugation,” *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, vol. 31, pp. 67–74, 2017, doi: 10.1016/j.cocis.2017.07.002.

- [9] M. A. Younis, "Solid Dispersion Technology, a Contemporary Overview on a Well-Established Technique," *Univers. J. Pharm. Res.*, vol. 2, no. 3, pp. 15–19, 2017, doi: 10.22270/ujpr.v2i3.rw1.
- [10] U. G. Hoang Pham, "Pharmaceutical Applications of Eutectic Mixtures," *J. Dev. Drugs*, vol. 02, no. 03, 2013, doi: 10.4172/2329-6631.1000e130.
- [11] M. Accepté, "ChemComm," vol. 7345, 2010.
- [12] L. Pascual-Fernández, F. Bergua, M. Artal, C. Lafuente, and B. Giner, "Enhancing the Solubility of Active Pharmaceutical Ingredients using Deep Eutectic Solvents to Develop Liquid Oral Formulations," Jul. 13, 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-1824852/v1.
- [13] D. En, S. En, C. Sp, and A. C. Baelhadj, "A la mémoire de ma très chère mère . A mon très cher Père , que Dieu le protège . A ma grande et petite famille . A toutes les Personnes qui n ' ont jamais cessé de me soutenir .," 2015.
- [14] G. C. Bazzo, B. R. Pezzini, and H. K. Stulzer, "Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs," *Int. J. Pharm.*, vol. 588, no. August, p. 119741, 2020, doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119741.
- [15] HADJ-KALI M.K, "Application de la simulation moléculaire pour le calcul des équilibre liquide – vapeur des nitriles et pour la prédiction des azéotrope," 2004.
- [16] A. C. Ipsen and K. Splittorff, "The van der Waals interaction in one, two, and three dimensions," *Am. J. Phys.*, vol. 83, no. 2, pp. 150–155, Feb. 2015, doi: 10.1119/1.4896248.
- [17] J. Crowe and T. Bradshaw, "Molecular interactions: holding it all together," in *Chemistry for the Biosciences*, Oxford University Press, 2021. doi: 10.1093/hesc/9780198791041.003.0004.
- [18] M. Jabłoński, Ed., *Hydrogen Bonds*. MDPI, 2023. doi: 10.3390/books978-3-0365-6771-6.
- [19] A. jaber neamah, A. M. Rashid, and M. M. Ghareeb, "Eutectic Mixtures: A promising Solvent in Drug Delivery System," *Maaen J. Med. Sci.*, vol. 1, no. 1, Dec. 2022, doi:

10.55810/2789-9136.1010.

- [20] K. Slim, J. Joris, and H. Beloeil, “Colonic anastomoses and non-steroidal anti-inflammatory drugs,” *J. Visc. Surg.*, vol. 153, no. 4, pp. 269–275, 2016, doi: 10.1016/j.jvisurg.2016.06.011.
- [21] C. Willette, “Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs,” in *Pharmacology in Veterinary Anesthesia and Analgesia*, Wiley, 2024, pp. 138–163. doi: 10.1002/9781118975169.ch11.
- [22] D. Praticò and J.-M. Dogné, “Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors Development in Cardiovascular Medicine,” *Circulation*, vol. 112, no. 7, pp. 1073–1079, Aug. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.524231.
- [23] F. Wang, T. J. Barnes, and C. A. Prestidge, “Celecoxib confinement within mesoporous silicon for enhanced oral bioavailability,” *Open Mater. Sci.*, vol. 1, no. 1, Jan. 2014, doi: 10.2478/mesbi-2013-0001.
- [24] A. Shadi, M. Moradi, E. Rahimpour, and A. Jouyban, “Study of celecoxib dissolution process in the mixtures of ethanol and propylene glycol at different temperatures,” *Indian Chem. Eng.*, vol. 66, no. 5, pp. 546–557, Sep. 2024, doi: 10.1080/00194506.2024.2368491.
- [25] T. Yoshino *et al.*, “Pharmacological Profile of Celecoxib, a Specific Cyclooxygenase-2 Inhibitor,” *Arzneimittelforschung*, vol. 55, no. 07, pp. 394–402, Dec. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1296878.
- [26] S. M. Hyun *et al.*, “Preparation, characterization, and evaluation of celecoxib eutectic mixtures with adipic acid/saccharin for improvement of wettability and dissolution rate,” *Int. J. Pharm.*, vol. 554, pp. 61–71, 2019, doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.044.
- [27] Z. Yang *et al.*, “Mélanges eutectiques médicamenteux de célécoxib avec du tapentadol et du milnacipran qui pourraient améliorer l ’ efficacité analgésique et antidépressive,” vol. 67, 2022.
- [28] “Le Principe Actif Celecoxib et son Étude dans la Chimie Pharmaceutique et thermodynamique L ’ introduction au principe actif celecoxib”.

- [29] H. Jiang and H.-Y. Sun, "Density-functional theory," in *Quantum Chemistry in the Age of Machine Learning*, Elsevier, 2023, pp. 27–65. doi: 10.1016/B978-0-323-90049-2.00002-0.
- [30] F. Li, Z. Zheng, S. Xia, and L. Yu, "Synthesis, co-crystal structure, and DFT calculations of a multicomponent co-crystal constructed from 1H-benzotriazole and tetrafluoroterephthalic acid," *J. Mol. Struct.*, vol. 1219, p. 128480, 2020, doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128480.
- [31] B. S. Used and M. O. Calculations, "Basis Sets Used in Molecular Orbital Calculations 1.," no. 1, pp. 1–19.
- [32] P. H. M. Torres, A. C. R. Sodero, P. Jofily, and F. P. Silva-Jr, "Key topics in molecular docking for drug design," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, no. 18, pp. 1–29, 2019, doi: 10.3390/ijms20184574.
- [33] P. C. Agu *et al.*, "Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management," *Sci. Rep.*, vol. 13, no. 1, pp. 1–18, 2023, doi: 10.1038/s41598-023-40160-2.
- [34] M. Miari, A. Shiroudi, K. Pourshamsian, A. R. Olliaey, and F. Hatamjafari, "Theoretical investigations on the HOMO–LUMO gap and global reactivity descriptor studies, natural bond orbital, and nucleus-independent chemical shifts analyses of 3-phenylbenzo[d]thiazole-2(3H)-imine and its para-substituted derivatives: Solvent and subs," *J. Chem. Res.*, vol. 45, no. 1–2, pp. 147–158, 2021, doi: 10.1177/1747519820932091.
- [35] Moniruzzaman, "Thermodynamic, HOMO-LUMO, MEP and ADMET studies of metronidazole and its modified derivatives based on DFT," *Open Access J Biomed Eng Biosci*, vol. 3, pp. 262–266, 2019, doi: 10.32474/OAJBEB.2019.03.000153.