



Hydrolyse comparée dans les milieux homogène et hétérogène de la N-(m,p)-vinylbenzylidène-p-anisidine et de ses copolymères. Effet Retard (Comparative hydrolysis in homogeneous and heterogeneous media of N-(m,p)-vinylbenzylidene-p-anisidine and its copolymers. Drug Release Effect)

A.A. Moulay, N. Chafi, L. Belarbi, Z. Bengharez, A. Mesli *

Laboratoire de Chimie Organique Physique et Macromoléculaire Département de Chimie, Faculté des Sciences,
Université « Djillali Liabes » BP 89 Sidi Bel Abbès Algérie

Received in 27 May 2012, Revised 15 Jan 2013, Accepted 15 Jan 2013.

*Auteur correspondant: - E-mail: mesli_abder@hotmail.com

Abstract

The present paper exposes a comparative drug release study of the p-anisidine (pAN) at 37°C as molecule model, grafted on the monomer N-(m,p)-vinylbenzylidene-p-anisidine (Im) and of its two copolymers (Cp₁) and (Cp₂) copolymerized with N,N-dimethylacrylamide (DMA). This drug release was carried out into two different media (m₁) and (m₂): Homogeneous hydroethanolic media (80% in volume with ethanol) at pH = 4.7 (m₁). Heterogeneous aqueous media pH = 4.0 (m₂): where (Im), (Cp₁) and (Cp₂) are insoluble, then dispersed under solid form. The kinetics of drug release can be described by a simple and classical kinetic equation (apparent order reaction n=1) in (m₁) and not in (m₂), where the process can be considered as being controlled by diffusion (Fick's laws). The comparison of these two studies showed us, for the same time of immersion the drug releases is more important in (m₂) compared to (m₁), where the quantities of (pAN) released are not only weaker but appear at longer intervals of time.

Key words: Monomers; Copolymers; Imine; Drug Release; Diffusion; Hydrolysis.

Résumé

Ce travail porte sur l'étude comparée à 37°C, de la libération de la molécule modèle p-anisidine (pAN) par hydrolyse du monomère N-(m,p)-vinylbenzylidène-p-anisidine (Im) et de ses copolymères (Cp₁) et (Cp₂) avec la N,N-diméthylacrylamide (DMA) dans deux milieux réactionnels tamponnés : Milieu homogène (m₁) hydroéthanolique à 80 % en volume d'alcool de pH = 4.7. Milieu hétérogène aqueux (m₂) de pH = 4.0: où les poudres (Im), (Cp₁) et (Cp₂) sont dispersées. Les résultats montrent que l'hydrolyse de la fonction imine est d'ordre apparent unitaire en milieu homogène (m₁), alors qu'elle est largement contrôlée par le régime diffusionnel Fickien en milieu hétérogène. La comparaison de ces deux études montre un effet retard nettement plus important dans (m₂) où les quantités de (pAN) libérées sont non seulement plus faibles mais apparaissent à des intervalles de temps plus longs.

Mots clés : Monomère; Copolymères; Imine; Libération; Diffusion; Hydrolyse.

1. Introduction

L'utilisation des polymères dans l'industrie pharmaceutique comme supports de principes actifs a fait l'objet d'une activité de recherche et d'un développement soutenus en raison des nombreuses applications thérapeutiques [1-4]. Dès les années 1980, Bader et al. [5] et Vert [6] ont proposé l'emploi de micelles de polymères amphiphiles et de vecteurs macromoléculaires de type pro-drogue pour le transport ciblé de principes actifs. L'application la plus recherchée est dans ce cas l'effet retard du médicament c'est-à-dire l'étalement dans le temps de son action thérapeutique après son absorption par un organisme vivant. La délivrance contrôlée de composés bioactifs à partir de supports polymères devra obligatoirement répondre au cahier de charges exigé

par les applications biomédicales dont principalement la biocompatibilité et la biofonctionnalité. Pour cela plusieurs techniques de libération du principe actif (pa) sont décrites. On citera entre autres:

- a) la diffusion par osmose du principe actif (pa) à travers un système membranaire [4].
- b) la dispersion du (pa) dans une matrice polymère mise en forme de plaques, sphères ou gélules [7].
- c) Le greffage via un espaceur, tel le phényl, du (pa) sur une macromolécule hydrosoluble [8-11] ou non [12-14], par l'intermédiaire de liaisons facilement hydrolysables (ester, carbonate, azométhine, amide). Ainsi plusieurs médicaments tels la procaine et la benzocaïne [15,16], l'atropine [17] et l'aspirine [18] ont été greffés via une fonction hydrolysable sur des polyéthylènes-glycols ou de copolymères dérivés du vinylbenzaldéhyde de bas poids moléculaires non toxiques.

Les systèmes de dernière génération font appel aux nanotechnologies et à la microencapsulation [19-21] pour un meilleur contrôle de la libération et de la distribution des molécules actives. Ces derniers apportent une nette amélioration de la vectorisation de (pa) vers le site ciblé à traiter avec étalement de l'action au cours du temps. L'objectif du présent travail s'inscrit au point (c) pour une étude comparative de la libération de la p-anisidine (pAN) molécule modèle dans les deux milieux réactionnels homogène et hétérogène. La (pAN) est greffée au copolymère poly [N-(m,p)-vinylbenzylidène-p-anisidine-co-N,N-diméthylacrylamide] (Cp) par la liaison aldimine à travers l'espaceur (spacer) phényle. Ce dernier joue le rôle de molécule relais pour éviter toute interaction entre le squelette polymérique et la molécule du principe actif (pAN) favorisant ainsi l'hydrolyse de la fonction imine du groupe pendant. Le comonomère (DMA) a été choisi pour améliorer la solubilité en milieu hydroéthanolique du copolymère support. Pour faciliter la comparaison de cette libération à 37°C dans les deux milieux homogène et hétérogène, il a été préparé le monomère base de SCHIFF N-(m,p)-vinylbenzylidène-p-anisidine et ses copolymères supports avec la (DMA), obtenus par voie radicalaire à deux taux d'incorporation différents. L'étude comparative des pourcentages de (pAN) libérés sera réalisée selon les deux voies réactionnelles homogène et hétérogène sur le monomère et sur les copolymères. On précisera en premier lieu et pour chaque milieu réactionnel le phénomène cinétique déterminant la libération de la (pAN) pour la monoimine (Im) comparée à ses copolymères (Cp₁) et (Cp₂).

On pourra ensuite évaluer les performances en effet retard des deux milieux utilisés.

Cette étude permettra de préciser à quels phénomènes est soumis le relargage de la molécule modèle (pAN) dans les deux situations:

- Hydrolyse de la fonction imine du groupe « pendant » et interaction stérique du squelette polymérique déterminant en milieu homogène.
- Phénomène de diffusion de la (pAN) de l'intérieur du grain solide du polymère vers la solution aqueuse externe et érosion superficielle du grain en contact avec la phase aqueuse en milieu hétérogène.

2. Matériels et Méthodes

2.1. Appareils

1. Les masses moléculaires des copolymères ont été mesurées à l'aide d'un appareil KNAUER, équipé d'un ensemble de colonnes ultra-styragel 10³, 10⁴, 10⁵ Å en utilisant le tétrahydrofurane (THF) comme solvant avec un débit de 9.1 mL/min. L'étalonnage a été réalisé avec des standards de masses connues au Service Central d'Analyse du CNRS à Solaize (France).
2. Les spectres RMN¹H ont été enregistrés sur un appareil BRUCKER DRX400, le solvant étant le DMSO-d₆ à 25°C à l'USTL de Montpellier (France).
3. Les spectres IR des supports obtenus, ont été enregistrés sur l'appareil SCHIMADZU- FTIR-8300 du Centre de Mesures de la Faculté des Sciences (CMFS)- UDL- Sidi-Bel-Abbés.
4. L'évolution de l'hydrolyse a été suivie sur l'appareil SCHIMADZU UV-VIS 2401PC du (CMFS)-UDL-Sidi-Bel-Abbes équipé d'un compartiment cellules thermostaté.
5. Les microanalyses ont été effectuées au Service Central d'Analyse du CNRS à Solaize (France).
6. Le point de fusion du monomère a été mesuré sur un banc KÖFLER préalablement étalonné.
7. Les thermogrammes ont été enregistrés sur l'appareil DSC Setaram (6 mg de copolymère, 5°C/mn), Université Jean Monnet de Saint-Etienne.

2.2. Synthèses

2.2.1. Préparation du monomère support (Im):

Il a été préparé préalablement le (m,p)-vinylbenzaldéhyde (VBA) selon la réaction de SOMMELET [22] à partir du mélange d'isomères 70/30 % (m,p)- chlorométhylstyrène (CMS), produit commercial. Le mélange

équimolaire de (VBA) et de la p-anisidine (pAN) est chauffé dans un montage de DEAN-STARK dans le benzène comme solvant en présence de traces d'antioxydant 2,4- ditertiobutyl catéchol et du catalyseur acide p-toluène sulfonique (PTS). La réaction est arrêtée après récupération de la quantité d'eau théorique prévue. Après refroidissement, on élimine le solvant à l'aide d'un évaporateur rotatif. Le résidu est recristallisé plusieurs fois dans l'éthanol absolu. Rendement: 57%.

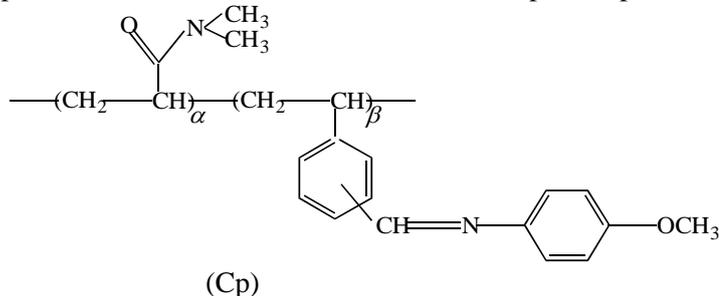
2.2.2. Préparation des copolymères (Cp₁) et (Cp₂):

La copolymérisation de la (DMA) et de l'imine styrénique (Im) a été réalisée pour les deux mélanges molaires initiaux suivants:

$$(Cp_1) = (DMA): 80\% + (Im): 20\%$$

$$(Cp_2) = (DMA): 70\% + (Im): 30\%$$

Les deux comonomères sont dissous dans chaque cas dans 5 mL de dioxane anhydre, avec comme amorceur l'A.I.B.N fixé volontairement à 1% en masse en vue d'obtenir des masses moléculaires basses. Le tube de polymérisation contenant le mélange réactionnel est dégazé à l'azote, et placé dans un bain d'huile thermostaté à 65°C pendant deux jours. Les copolymères, d'aspect jaunâtre, sont précipités dans l'éther. Ils sont purifiés par reprécipitation par l'éther à partir de solutions concentrées en (Cp₁) et (Cp₂) dans le dioxane. Le précipité final a été séché sous vide, à température ordinaire (taux de conversion: 86% pour (Cp₁) et 70% pour (Cp₂)).



2.3. Caractérisations

2.3.1. Caractérisation du monomère (Im) :

- Point de fusion: 47°C (litt. 45-48°C [9]).
- Microanalyses C₁₆H₁₅ON 237.16 gr/mol C, H, N

% Calculées : %C : 80.31 ; %H : 6.55 ; %N : 5.47. % Trouvées : %C : 80.96 ; %H : 6.32 ; %N : 5.90.

- Spectre IR : σ (cm⁻¹)

2837.1-2916.2 : liaisons C-H ; 1622.0 : double liaison imine ; 1604.7 : double liaison aromatique ; 1247.9-1290.3 : liaison C-O ; 991.3-906.5 : Hydrogènes vinyliques.

- Spectre RMN¹H DMSO-d₆ : on note les déplacements chimiques suivants : δ (ppm), s:singulet ; d :doublet.

$$\underline{\text{CH}}_2=\underline{\text{CH}}- : \delta = 5.35 - 6.00, 2d. \quad , \quad \underline{\text{CH}}=\underline{\text{N}}- : \delta = 8.62, s.$$

$$\text{CH}_2=\underline{\text{CH}}- : \delta = 6.78 - 6.85, 2d. \quad , \quad \text{OCH}_3: \delta = 3.8, s.$$

$$\delta = 6.96-7.90 \text{ (pour les 8H des 2 phényles).}$$

2.3.2. Caractérisation des copolymères supports (Cp₁) et (Cp₂):

- GPC/THF :

(Cp₁): \overline{Mn} : 20600 ; \overline{Mp} : 26500 ; \overline{Mv} : 22700 et \overline{Mz} : 34200 ; I=1.3. Tg (DSC): 218°C

(Cp₂): \overline{Mn} : 10500 ; \overline{Mp} : 13100 ; \overline{Mv} : 12200 et \overline{Mz} : 16400 ; I=1.2. Tg (DSC): 146°C

Les masses moléculaires des copolymères (Cp₁) et (Cp₂) sont de l'ordre de grandeur de celles trouvées pour des copolymères de la même famille préparés dans les mêmes conditions par KAMOGAWA et al. [8,9].

Les indices de polymolécularité trouvés inférieurs à I < 1.30 indiquent que les copolymères préparés sont homogènes en longueurs de chaînes. Enfin les \overline{Mv} sont trouvées normalement intermédiaires entre \overline{Mn} et \overline{Mp} pour les deux copolymères.

- Spectres IR (KBr) : σ (cm⁻¹)

(Cp₁): 2852.5-2925.8 : C-H ; 1649.0 : C=O ; 1624.0 : C=N double liaison imine ; 1450.0 : cisaillement CH₃ ; 1245.9 : C_{aro}-O.

(Cp₂): 2850.6 - 2922.0 : C-H ; 1649.0 : C=O ; 1624.0 : C=N double liaison imine ; 1450.0 : cisaillement CH₃ ; 1244.0 : C_{aro}-O.

• Microanalyses :

(Cp₁): %C: 63.26; %H: 7.79; %N: 9.46.

à partir du pourcentage d'azote (%9.46), on trouve $\alpha_1 = 0.65$ et $\beta_1 = 0.35$.

(Cp₂): %C: 68.05; %H: 7.52; %N: 8.51.

à partir du pourcentage d'azote (%8.51), on trouve $\alpha_2 = 0.52$ et $\beta_2 = 0.48$.

Les taux d'incorporation β_1 et β_2 en (Im) des deux copolymères (Cp₁) et (Cp₂) isolés sont trouvés nettement plus élevés que les pourcentages initiaux en (Im)⁰ des deux milieux nourriciers utilisés en $\beta_1^0 = 0.20$ et $\beta_2^0 = 0.30$ respectivement. Ces résultats indiquent une moindre réactivité de (Im) vis-à-vis du comonomère (DMA). Les travaux antérieurs [8-12, 16] sur les copolymères type (CP) notent tous une faible réactivité des imines dérivées du (VBA) vis-à-vis de nombreux comonomères : les taux d'incorporation β trouvés sont toujours plus élevés que les β^0 des mélanges initiaux.

3. Résultats et discussion

L'hydrolyse de la base de SCHIFF et de ses deux copolymères a été étudiée à 37°C dans les deux milieux réactionnels (m₁) et (m₂) suivants:

- ✚ Milieu homogène (m₁): milieu hydroéthanolique (20/80) % H₂O/C₂H₅OH V/V (conditions limites pour solubiliser les Cp) tamponné à pH = 4.7. La préparation de la solution tampon en ce milieu à force ionique $\mu = 0.01$ pour un volume final de 100 mL se fait en mélangeant 16.89 mL de ClCH₂COOH (N=0.1) avec 8.89 mL de KOH (N=0.1) selon PERRIN [23].

La concentration initiale est de $C_0 = 8.10^{-5}$ M/L pour les trois composés étudiés.

Pour les copolymères la concentration initiale C_0 est calculée à partir du motif engageant les deux comonomères (Im) et (DMA) soit pour:

$$(Cp_1): M_1 = \alpha_1 [M_{(DMA)}] + \beta_1 [M_{(Im)}] = 0.65 (99) + 0.35 (237) = 147.3 \text{ g/mol.}$$

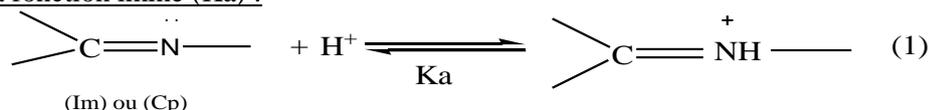
$$(Cp_2): M_2 = \alpha_2 [M_{(DMA)}] + \beta_2 [M_{(Im)}] = 0.52 (99) + 0.48 (237) = 165.2 \text{ g/mol}$$

- ✚ Milieu hétérogène (m₂): milieu aqueux tamponné à pH = 4,0 contenant successivement les poudres en suspension des supports étudiés. Les quantités nécessaires à la reconstitution du milieu digestif du duodénum (m₂) sont les suivants : 410 mL de CH₃COOH (0.2M), 90 mL de CH₃COONa, 3H₂O (0.2M) Eau distillée q.s.p 1000 mL

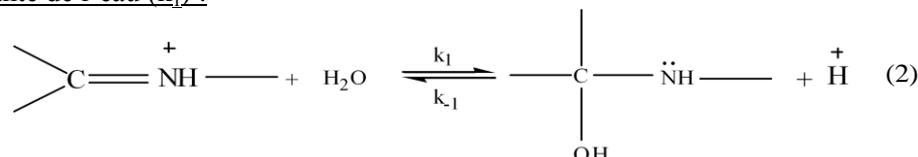
Cette composition est conforme aux normes décrites par la pharmacopée américaine U.S.P XX.

Le domaine des pH utilisés (pH : 4-5) se situe en milieu moyennement acide où l'étape déterminante (2) de l'hydrolyse des bases de SCHIFF aromatiques est l'attaque de l'eau sur l'imine protonée [24-27] selon mécanisme :

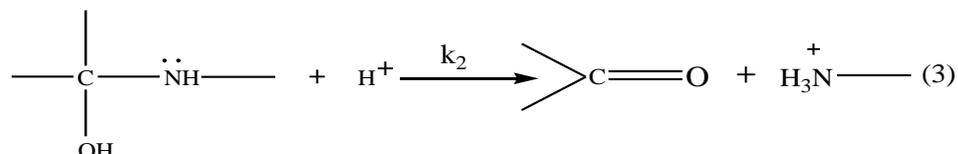
Protonation de la fonction imine (K_a) :



Attaque déterminante de l'eau (k₁) :



Destruction rapide du carbinolamine intermédiaire (k₂) :



3.1. Hydrolyse en milieu homogène (m₁) à pH=4.7

Aux pH < 5, il est impossible de relever les spectres complets entre 200 et 400 nm, l'hydrolyse est déjà très avancée après le tracé du premier spectre complet pour les trois composés.

Pour ce faire, on se fixe sur la longueur d'onde de la fonction imine $\lambda=350$ nm pour nos trois composés et on enregistre la décroissance de la densité optique en fonction du temps comme le montre la Figure1 pour (Cp₂).

On en déduit ensuite la constante de vitesse k_{ψ} (s^{-1}) et la densité optique initiale D_{λ}^0 sur la droite du 1^{er} ordre correspondante :

$$\log D_{\lambda}^t = \log D_{\lambda}^0 - \frac{k_{\psi}}{2.3} \cdot t$$

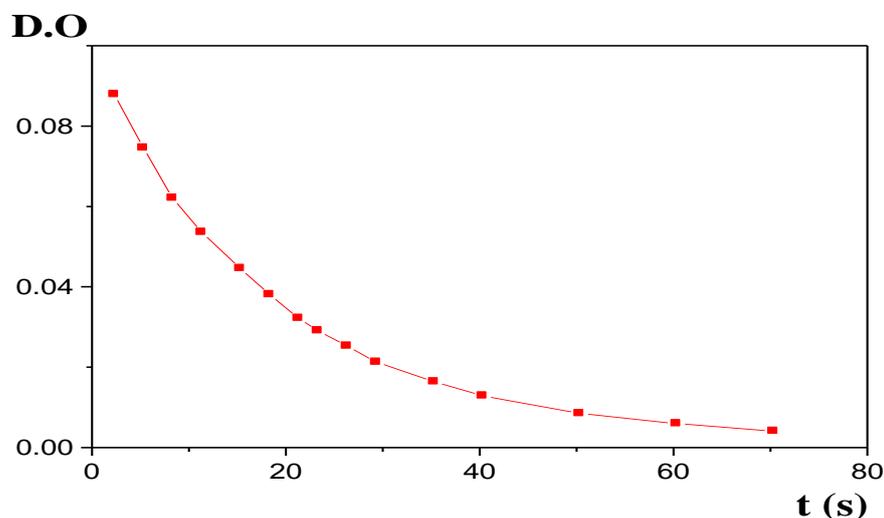


Figure 1: Hydrolyse rapide de (Cp₂) à pH = 4.7, C₀ = 8.10⁻⁵ M/L; λ=350 nm et T =37 °C

Les droites $\log D_{\lambda}=f(t)$ indiquent que nos composés monomère et copolymères s’hydrolysent selon l’ordre 1, et permettent d’accéder à la constante cinétique apparente $k_{\psi}(s^{-1})$ et à la densité optique initiale D_{λ}^0 . Le respect de l’ordre unitaire par le monomère et ses copolymères démontre que l’hydrolyse est le processus déterminant dans la libération de la p-anisidine en milieu homogène pour tous les composés étudiés.

Dans le Tableau 1 sont reportées les constantes cinétiques obtenues pour les composés ainsi que les rapports $k_{\psi(Im)} / k_{\psi(Cp1)}$ et $k_{\psi(Im)} / k_{\psi(Cp2)}$ au pH = 4.7. Ces résultats montrent que le monomère s’hydrolyse plus rapidement que les copolymères même si l’effet reste modeste dû aux faibles masses de nos copolymères.

Les rapports $k_{\psi(Im)} / k_{\psi(Cp)}$ étant légèrement supérieurs à 1 (de l’ordre de 2-3) est une indication que les masses moléculaires des copolymères sont basses et l’accès de l’eau aux groupes iminiums est faiblement empêchée. D’autre part (Cp₂) de masse molaire moitié de celle de (Cp₁) s’hydrolyse normalement plus facilement. Il y a donc une bonne corrélation entre $k_{\psi(Cp1)}$, $k_{\psi(Cp2)}$ et les masses molaires \overline{Mn} correspondantes. Des résultats analogues ont été décrits pour l’hydrolyse de copolymères similaires où le comonomère est la N-vinyl-2-pyrrolidone [11], le rapport $k_{\psi(Im)} / k_{\psi(Cp)}$ maximum observé a été de 9 pour (CP) de masse molaire $\overline{Mn} = 90.000$.

Tableau 1: Grandeurs cinétiques comparées en milieu (m₁) à pH=4.7

(Im)		(Cp ₁)		(Cp ₂)		$\frac{k_{\psi}(Im)}{k_{\psi}(Cp_1)}$	$\frac{k_{\psi}(Im)}{k_{\psi}(Cp_2)}$
		$\overline{Mn} = 20600$	$\beta = 35\%$	$\overline{Mn} = 10500$	$\beta = 48\%$		
$k_{\psi(Im)}.10^4(s)$	D_{λ}^0	$k_{\psi(Cp1)}.10^4(s)$	D_{λ}^0	$k_{\psi(Cp2)}.10^4(s)$	D_{λ}^0		
790.0	1.6	294.4	0.2	455.0	0.1	2.6	1.7

3.2. Hydrolyse en milieu hétérogène (m₂) à pH = 4.0

100mg de poudre de (Im), (Cp₁) ou (Cp₂) sont secoués dans 100 mL de liquide de pH = 4.0. Après étude, il s’est avéré que les cinétiques suivies ne répondaient pas aux ordres usuels 1,2 et n. Les courbes donnant les pourcentages de p-anisidine (pAN) libérée en fonction du temps (Figure 2) et de \sqrt{t} (Figure 3) semblent indiquer que le processus de libération soit réglé dans notre cas par la diffusion. En effet nos courbes sont similaires à celles obtenues pour les formes galéniques matricielles sphériques [28-31]. Cependant les coefficients de

diffusion $D_{(pAN)}$ et $D_{liq\ absorbé}$ ne sont pas accessibles dans notre cas du fait de l'impossibilité d'appliquer la solution analytique de Crank [32].

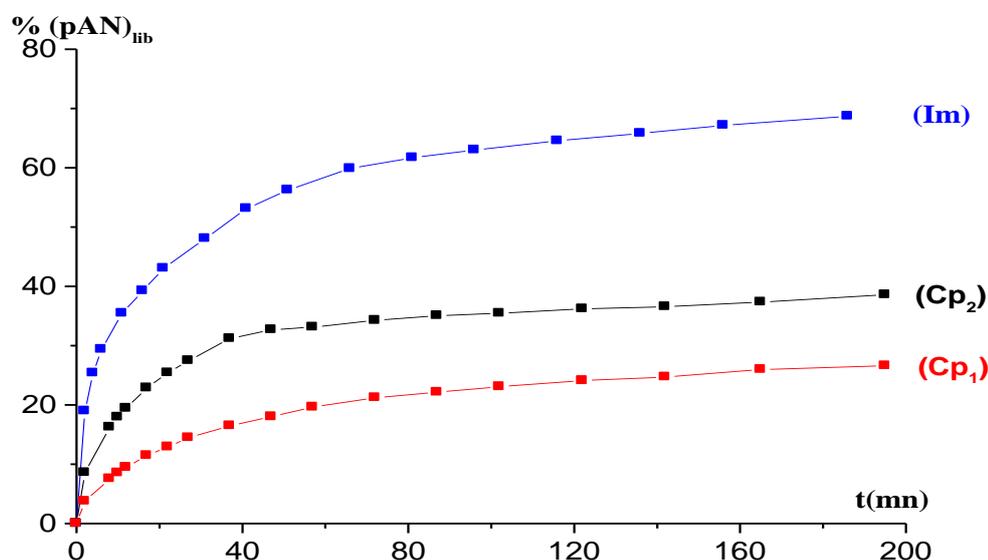


Figure2: Pourcentages de (pAN) libérée après hydrolyse de (Im), (Cp₁) et (Cp₂) en fonction du temps à pH = 4.0 à 37°C en (m₂).

Selon les résultats reportés sur la Figure 2, les pourcentages de (pAN) relargués par les grains des poudres des composés étudiés dispersés dans l'eau à pH = 4.0 se classent pratiquement à chaque instant selon la séquence inverse de leurs masses molaires:

$$\% (pAN)_{lib}^{(Cp_1)} < \% (pAN)_{lib}^{(Cp_2)} < \% (pAN)_{lib}^{(Im)}$$

$$(\overline{Mn}_{(Cp_1)} = 20600) > (\overline{Mn}_{(Cp_2)} = 10500) > (M_{(Im)} = 1)$$

Les quantités de (pAN)_e libérées à l'équilibre sont atteintes entre 100 et 120 minutes pour les 3 composés étudiés. elles sont d'autant plus faibles que la masse moléculaire est élevée : (Cp₁): 23% (pAN)_e ; (Cp₂) : 35% (pAN)_e et (Im) : 64% (pAN)_e (Figure 2). Ces résultats s'expliquent par la diffusion ralentie de (pAN) vers l'extérieur du grain par l'enchevêtrement macromoléculaire pour les copolymères, où les quantités de (pAN) libérées sont non seulement plus faibles mais apparaissent à des intervalles de temps plus longs. L'absence d'enchevêtrement macromoléculaire pour les grains de (Im) donne un pourcentage élevé de (pAN) libéré. Le phénomène diffusionnel est globalement vérifié pour les deux copolymères aux premiers instants du processus de libération de (pAN) : % (pAN) libéré f (t^{1/2}) (Figure 3) où l'on note une linéarisation des points expérimentaux, principalement aux temps courts des hydrolyses, prédisant un processus régi par les lois de Fick relatives à la diffusion de la matière.

3.3. Etude comparative de la libération de (pAN) dans les milieux réactionnels (m₁) et (m₂)

Dans la partie homogène (Figure 4), on remarque la présence rapide de pics de « solubilité » du pAN dans le milieu, ce qui en réalité diminue son temps thérapeutique, puisque le maximum de la libération est atteint au bout de 80 secondes, à l'inverse du milieu hétérogène (Figure 2) où la libération du principe actif est nettement plus retardée permettant un gain de principe actif dans le temps.

Pour un temps d'immersion de 72 secondes, on note des pourcentages en (pAN) de l'ordre de 99, 92 et 87% pour (Im), (Cp₂) et (Cp₁) dans le milieu (m₁), alors que dans le milieu (m₂), pour le même temps d'immersion, on retrouve des tangentes presque verticales au début du processus de libération du (pAN) 18, 8 et 3% respectivement pour les mêmes supports, avec des rapports de 5.5 pour le monomère, 11.5 et 29 pour les copolymères. L'effet retard est donc bien meilleur en milieu hétérogène (m₂) puisque les maxima de libération sont obtenus après 180 mn d'immersion à 68, 38, 26% de (pAN) respectivement pour (Im), (Cp₂) et (Cp₁), la disponibilité de la matière (pAN) dans le milieu est bien meilleur d'où un étalement de son effet thérapeutique.

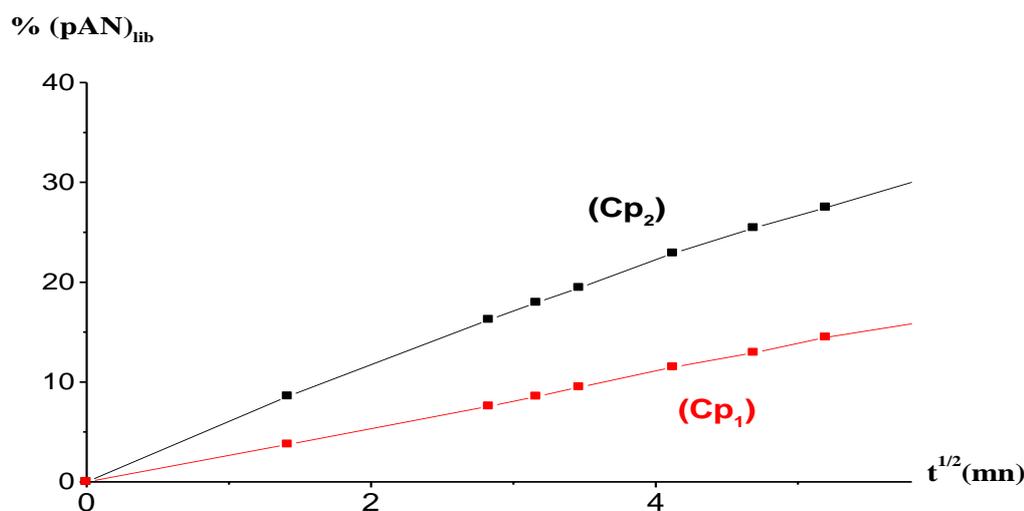


Figure3 : Pourcentages de (pAN) libérée après hydrolyse de (Cp₁) et (Cp₂) en fonction du de la racine carrée du temps t^{1/2} à pH = 4.0 à 37°C en (m₂).

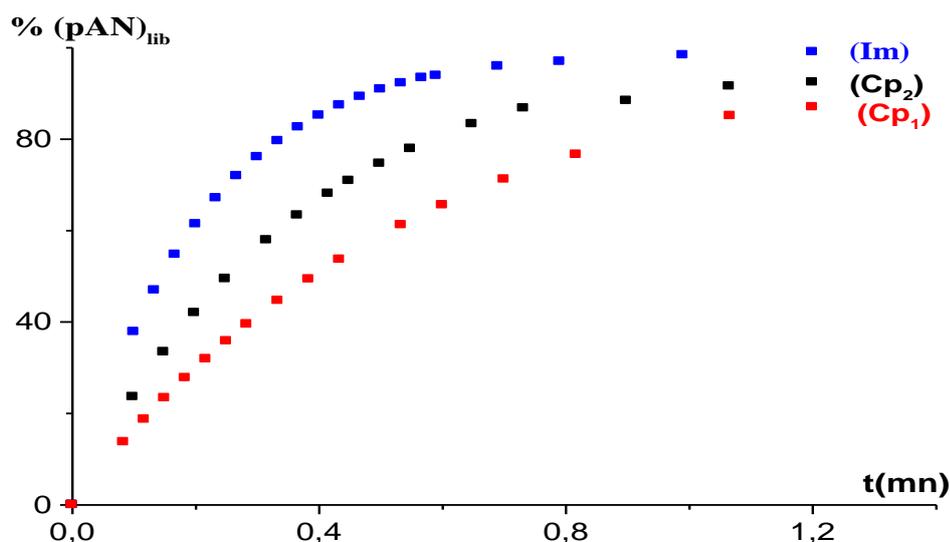


Figure 4: Pourcentages de (pAN) libérée en fonction du temps à 37°C dans le milieu (m₁).

Conclusion

L'hydrolyse de la fonction imine montre que le monomère support s'hydrolyse plus rapidement que les copolymères correspondants dans les deux milieux réactionnels (m₁) et (m₂) utilisés. Le relargage de la (pAN) est largement contrôlé par la diffusion dans le milieu hétérogène utilisé alors que dans le milieu homogène l'hydrolyse suit l'ordre unitaire apparent par rapport aux substrats (Im), (Cp₁), (Cp₂) et respecte le mécanisme d'hydrolyse retenu pour la fonction imine aux pH 4-5.

La comparaison des deux études portant sur les mêmes composés conduit à la conclusion intéressante suivante : l'effet retard est plus accentué en milieu hétérogène. L'insolubilité des supports rend la libération du principe actif plus lente du fait de l'intervention d'au moins 4 étapes, dans le phénomène où la diffusion est le processus le plus lent :

- 1) la mise en équilibre des grains des supports dans les milieux d'étude avec formation de la pellicule d'eau autour du grain,

- 2) diffusion du liquide environnant dans la structure du grain,
- 3) hydrolyse des fonctions imines des composés (monomère et copolymères) par l'eau du liquide « entrant » et « libération –solubilisation » de la p-anisidine (pAN) modèle,
- 4) diffusion de la (pAN) solubilisée par le liquide piégé dans les structures des grains dispersés dans le milieu (m_2).

Remerciements

Nous présentons nos remerciements à M. Dr Gilles Gosselin, Dr. CNRS Laboratoire IDENIX, Montpellier, pour les microanalyses et la RMN1H de nos produits.

Références

1. Duncan, R., Kopecek, J., Soluble synthetic polymers as potential drug carriers. In: *Advances in Polymer Science*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. 57 (1984) 51.
2. Zaffaroni, A., Biomedical and dental application of polymers. In: *Polym. Sci. Techn*, ed by Gebelein CG, Koblitz FK, Plenum Press: New-York. 14 (1981) 283.
3. Droin, A., Chaumat, C., Rollet, M., Taverdet, J.L., Vergnaud, J.M., *Int. J. Pharm.* 27 (1985) 233.
4. Heilmann, K., Therapeutic systems rate- controlled drug delivery, concept and development. Stratton, NY: Thieme(1984).
5. Bader, H., Ringsdorf, H., Schmidt, B., *Ang. Macromol. Chem.* 123/124 (1984) 457.
6. Vert, M., *Biomacromol* 2 (1986) 291.
7. Ringsdorf, H., *J.Polym.Sci.Symp.* 15 (1975) 135.
8. Kamogawa, H., Mukai, H., Nakajima, Y., Nanasawa, M., *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* 20 (1982) 3121.
9. Kamogawa, H., Sakai, T., Sohma, H., *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* 26 (1988) 1335.
10. Mederbel-Bouzaghti, A., Mesli, A., Monthéard, J.P., *J.Soc.Alger.Chim.* 207(2) (1997) 197.
11. Bélarbi, L., Mesli, A., Guemra, K., Chafi, N., *J.S.Alger.Chim.* 9(2) (1999) 203.
12. Monthéard, J.P., Vergnaud, J.M., Kolli, M., *Polym. Bull.* 23 (1990) 331.
13. Chafi, N., Kolli, N., Vergnaud, J.M., Monthéard, J.P., *J. Appl. Polym.Sci.* 1991;43:1837.
14. Chafi, N., Benghalem, A., Mesli, A., *Eur. Polym. J.* 39 (2003) 1063.
15. a) Weiner, B.Z., Zilkha, A., *J. Med. Chem.* 16 (1973) 573.
b) Weiner, B.Z., Zilkha, A., Porath, G., Grunfeld, Y., *Eur. J. Med. Chem.* 11 (1976) 525.
16. Merine, H., Bengharez, Z., Belarbi, L., Mesli, A., *J.Soc.Chim.Tunisie.* 8 (2006) 259.
17. Zapilsky, S., Gilon, C., Zilkha, A., *Eur. Polym. J.* 19 (1983) 1177.
18. Meslar, J.C., Yean, L., Subira, F., Vairon, J.P., *Macromol. Chem.* 187 (1986) 787.
19. Vandamme, T., Poncelet, D., Subra- Paternault "Microencapsulation", Lavoisier, Editions Tec et Doc., Paris. (2007) 188.
20. El bahri, Z., Diaf, K., Taverdet, J-L., Chafi, N., *Phys. Chem. News.* 53 (2010) 108-112.
21. Diaf, K., El bahri, Z., Belarbi, L., Chafi N., Mesli, A., *Chem. Pap.* 66,8 (2012) 779-786.
22. Ferruti, P., *Pharmac. Res. Commun.* 7 (1975) 1.
23. Perrin, D.D., *Aust. J. Chem.* 16 (1963) 572.
24. Cordes, E.H., Jencks, W.P., *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 832.
25. Reeves, R.L., *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 3332.
26. Mesli, A., *Bull.Soc.Chim.Fr.* 7 (1975) 1745.
27. Mesli, A., Tirouflet, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 7 (1975) 1753.
28. El bahri, Z., Chafi, N., Mesli, A., *J. Soc. Chim. Tunisie* 6 (2004) 77.
29. Abdelmalek, I., Mesli, A., Boudouaia, N., Chafi, N., Simonneaux, G., *Med. J. Chem.* 2 (2011) 88-97.
30. Sehil, H., Bengharez, Z., El bahri, Z., Merine, H., Guemra, K., *Med. J. Chem.* 3 (2011) 125- 134.
31. Diaf, K., Elbahri, Z., Bengharez, Z., Chafi N., Mesli, A., *Med. J. Chem.* 4 (2011) 154- 162.
32. Cranck, J., *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon Press, Oxford 2nd. Ed. (1975) 85.

(2013); <http://www.jmaterenvironsci.com>