



Etude de la libération en milieux homogène et hétérogène de la 3-phénylpropylamine greffée dans un copolymère à base de N-vinyl-2-pyrrolidone: Etude comparative de l'effet retard (Study release in homogeneous and heterogeneous media of 3-phenylpropylamine grafted in copolymer support based on N-vinyl-2-pyrrolidone: Comparative study of the delay effect)

H. Merine, A. Mesli*, N. Chafi

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

Received in 08 Oct 2013, Revised 15 May 2014, Accepted 15 May 2014

** Auteur correspondant. E-mail: mesli.abderrezzak@yahoo.fr; Tel: (+213 7 71 24 18 36)*

Abstract

In this work, the 3-phenylpropylamine (PPA) active agent model, endowed with pharmacological and biological properties was condensed with (m,p) vinyl-benzaldehyde. The aldimine has obtained access by radical copolymerization with N-vinyl-2-pyrrolidone copolymer Cp (PPA) at low molecular weight and good poly-molecular sought. The 3-phenylpropylamine (PPA) released by hydrolysis of the copolymer Cp(PPA) was followed by UV spectrometry in homogeneous medium hydroethanolic (67/33%) in different buffered media at various pH [1,12-9,0]. On the other hand, Cp (PPA) was dispersed in a matrix of Eudragit RL at a composition of 80/20: w/w. In heterogeneous medium, one could evaluate the release rate of PPA in artificially reconstituted environments simulated as gastro-intestinal medium (pH=1,2; 6,0 and 8,0). The results show that the hydrolysis of the imine function unit is apparent order in a homogeneous medium while it is largely controlled by the diffusion model according to the Fick's law heterogeneous medium. The comparison of these two studies showed a delayed effect substantially larger in the heterogeneous medium than in the homogeneous medium especially in the short times.

Keywords: 3-phenylpropylamine, copolymer, galenic form, release kinetics,

Résumé

Au cours de ce travail, la 3-phényl propylamine (PPA) principe actif modèle doté de propriétés pharmacologiques et biologiques a été condensée avec le (m,p) vinyl- benzaldéhyde. L'aldimine obtenue a permis l'accès par copolymérisation radicalaire avec la N-vinyl-2-pyrrolidone au copolymère Cp(PPA) de bas poids moléculaires et de bonne poly molécularité recherchés. L'étude de la libération de la (PPA) à partir de Cp(PPA) a été suivie par spectrophotométrie UV-Vis dans un milieu homogène hydroéthanolique (67/33%) dans plusieurs milieux tamponnés de pH compris entre [1,12-9,0] et à température égale à 37°C. D'autre part, le Cp(PPA) a été dispersé dans une matrice d'Eudragit RL, formant la forme galénique à composition massique 80/20. En milieu hétérogène, on a pu évaluer les taux relargués de PPA dans plusieurs milieux physiologiques artificiellement reconstitués simulant des milieux gastro-intestinal (pH = 1,2, 6,0 et 8,0). Les résultats montrent que l'hydrolyse de la fonction imine est d'ordre apparent unitaire en milieu homogène, alors qu'elle est largement contrôlée par le régime diffusionnel Fickien en milieu hétérogène. La comparaison de ces études montre un effet retard substantiellement plus important en milieu hétérogène qu'en milieu homogène surtout dans les temps courts.

Mot clés : 3-phényl propylamine, copolymère, forme galénique, cinétiques de libération.

Introduction

Ces dernières années, la libération contrôlée des principes actifs a permis de développer des formulations qui facilitent grandement leur utilisation en prolongeant leur action. Cela est rendu possible grâce à une grande variété de polymères naturels ou synthétiques qui ont l'intelligence de gérer la concentration des molécules actives, libérées en fonction des conditions externes. Cette approche améliore le respect de la posologie et limite aussi les effets secondaires causés par des injections massives ou des prises répétées [1-3]. Afin d'atteindre des concentrations optimales du principe actif au site d'action et d'améliorer les effets thérapeutiques, il est possible de contrôler dans le temps la libération du principe actif hors de sa forme galénique. Ceci peut être obtenu via des systèmes matriciels, dans lesquels le principe actif est piégé dans le réseau de chaînes de l'agent matriciel [4]. La

libération du principe actif est alors contrôlée par diffusion à travers la matrice et/ou gonflement et/ou érosion de cette dernière [5]. De cet objectif là, est née l'idée de la combinaison chimique du couples « principe actif-polymère support ».

Dans les systèmes polymères, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère. La vitesse de libération du principe actif à partir de tels systèmes dépend de plusieurs paramètres, à savoir la nature de la matrice polymère, la géométrie de la matrice, les propriétés du principe actif, la quantité du principe actif initialement incorporée dans la matrice polymère et l'interaction polymère-principe actif. Le mécanisme qui régit la libération du principe actif à partir de la matrice polymère peut être contrôlé physiquement ou chimiquement. Les systèmes physiquement contrôlés peuvent être classifiés en systèmes à diffusion contrôlée et en systèmes à solvant contrôlé. Les systèmes chimiquement contrôlés peuvent être obtenus par des interactions [principe actif-polymère] qui jouent un rôle significatif sur les profils de libération du principe actif car elles peuvent induire des changements dans le système polymère/principe actif qui peuvent être utiles pour un processus de libération contrôlé du principe actif [6]. Plus récemment, plusieurs recherches ont été faites dans le domaine de la libération prolongée du médicament fixé par une liaison chimique sur des monomères acryliques ou styréniques qui sont ensuite polymérisés ou copolymérisés [7-9]. Des amines telles que l'acide 5-amino-salicylique [10], la 3-aminopyridine [9,11], l'acide para amino-benzoïque [8] ont été fixées sur des supports styréniques alors que la théophylline [12], la sulfanilamide [7] et l'acide benzoïque [13] sur des supports acryliques et méthacryliques.

Dans cette optique de l'usage de polymères capables de transporter des principes actifs et réguler leur libération, nous avons choisi le 3- phénylpropylamine (PPA) comme principe actif impliqué dans les effets des drogues antipsychotiques [14,15] tandis que le vinylbenzaldehyde est choisi comme support à site éthylénique, formant ainsi le monomère support avec une fonction relais type imine. Ce dernier a été copolymérisé par voie radicalaire dans le tétrahydrofurane T.H.F, sous atmosphère d'azote, avec le N-2-vinyl-pyrrolidone dans un rapport molaire de 4/96 en présence de 5 % AIBN (α,α' azobisisobutyronitrile) en masse comme initiateur. Le copolymère a été caractérisé par IR, GPC, DSC et par microanalyse.

2. Matériel et méthodes :

2.1. Matériel et équipements :

- Les réactifs utilisés sont : la 3-phényl propylamine (Sigma) ; la N-vinyl-2-pyrrolidone (Aldrich) et l'Eudragit RL 100 (mélange de copolymère diméthyl-aminoethyl acrylate et ethylméthacrylate) M_n 150000g/mole (Rôhm-Pharma)
- Les masses moléculaires moyennes \bar{M}_n et \bar{M}_p du copolymère ont été déterminées à l'aide d'un appareil KNAUER, équipé d'un ensemble de colonnes Ultra-Styrigel 10^{-4} et 10^{-5} ÅWATERS, employant des polystyrènes comme étalons et le tétrahydrofurane THF comme solvant avec un débit de 0,7 mL/min.
- La température de transition vitreuse a été mesurée à l'aide d'un calorimètre différentiel programmable DSC 92 SETARAM.
- Les spectres IR du monomère et du copolymère ont été enregistrés à la température ambiante en transmission sur pastille de KBr à l'aide du Spectrophotomètre FTIR SHIMADZU 8300.
- Les microanalyses ont été effectuées au Service Central d'Analyse du CNRS à Solaize (France).
- Tous les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UV-VIS SHIMADZU UV- 2401 PC à doubles faisceaux piloté par informatique, avec compartiment cellules thermostatées.

2.2. Préparation du monomère Im(PPA)

Le (m,p)-vinylbenzaldehyde (VBA) a été préalablement préparé selon la réaction de SOMMELET [16] à partir du mélange d'isomères 60/40 % (m,p)-chlorométhylstyrène (CMS), produit commercial. Le mélange équimolaire de (VBA) et de la 3-phényl propylamine (PPA) 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 paratoluènesulfonique ApTS. 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. Im(PPA) obtenue est une huile claire jaunâtre avec un rendement de 76%.

L'aldimine décrite par ailleurs [17] a été caractérisée grâce à son spectre FTIR. Les bandes caractéristiques exprimées en cm^{-1} sont : Im (PPA): 1645,2 : C=N; 900-990 : C-H (Hydrogènes vinyliques); 2929,7: élongation $-\text{CH}_2-$; 1454: déformation $-\text{CH}_2-$.

2.3. Préparation du copolymère Cp(PPA) : poly[N-(m,p)- vinylbenzylidène-3-phényl propylamine -co-N-2-vinylpyrrolidone] :

La copolymérisation de la N-Vinyl-2-pyrrolidone (VP) avec le monomère Im(PPA) a été réalisée pour le mélange initial de 96% de la VP et 4% de monomère Im (PPA) et à cinq pour cent en masse en AIBN (α,α' azobisisobutyronitrile) dans le THF (tétrahydrofurane) comme solvant et à 65°C pendant 18 heures (Schéma 1).

On retire le tube une fois le milieu devenu visqueux. Ce dernier est solubilisé avec un minimum de THF pour le rendre moins visqueux.

On verse ensuite goutte à goutte le mélange réactionnel dans un bécher contenant un excès de solvant de précipitation (Ether de pétrole) sous une forte agitation. Après plusieurs opérations de solubilisation-précipitation, on sépare par filtration sous vide le copolymère solide. Après séchage sous vide industriel pendant 24 heures, la poudre blanche est stockée dans un dessiccateur sous vide. On obtient un

rendement de 86% avec au départ un mélange de 5,217g (0,047 mole, $\int_1^0 \approx 0,96$) de la N-Vinyl-2-pyrrolidone et 0,498 g de monomère support Im(PPA) (0,002 mole) ($\int_1^0 \approx 0,04$).

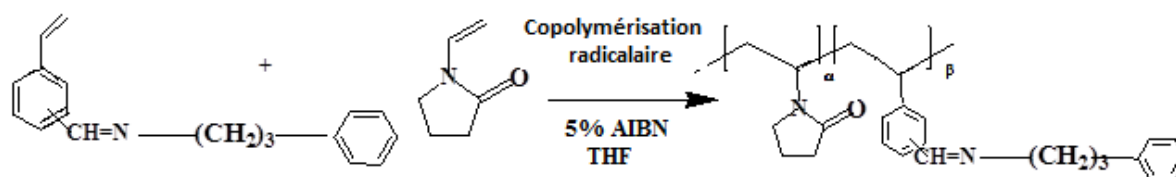


Schéma 1

Caractérisation du copolymère support Cp(PPA):

- Spectres IR (KBr) : les bandes caractéristiques en cm^{-1} : 1668,6 : C=O*(VP) ; 2960 : élongation -C-H ; 1600 : élongation C=C ; 1459,61 : -CH₂-* : la bande imine et masquée par celle du C=O de la VP.
- GPC/THF : Mn : 10500 ; Mp : 13000 ; I=1,24, le copolymère préparé est comme attendu, de faibles masses à cause du taux élevé d'AIBN utilisé (5%). Son indice de polymolécularité est proche de l'unité indiquant une faible dispersité des chaînes.
- Tg (DSC) : 57,86 et 82,67°C.
- Micro analyse %H : 8,03, %C : 54,23 ; %N : 10,97. A partir du pourcentage d'azote, on trouve les taux d'incorporation : % α = 87,95 ; % β = 12,04 ; α/β = 7,30. Les taux d'incorporation β des bases de SCHIFF sont systématiquement supérieurs à leur taux initiaux β_0 = 4 % dans les milieux réactionnels « nourriciers » démontrant ainsi sa faible réactivité vis à vis du comonomère(VP).

2.4. Libération de la 3-phénylpropylamine (PPA):

La libération de la (PPA) à partir du copolymère support Cp(PPA) a été suivie par spectrophotométrie UV-Vis dans deux milieux homogènes hydroéthanoliques 67/33% V/V eau/éthanol et hétérogène dispersé dans une matrice d'Eudragit RL, formant la forme galénique à composition massique 80/20, dans plusieurs milieux physiologiques artificiellement reconstitués simulant des milieux gastro-intestinal (pH = 1,2 ; 6,0 et 8,0) et à température égale à 37°C. On a pu évaluer ces taux relargués en fonction de la réaction d'hydrolyse de la fonction imine relaie d'une part et d'autre part de la diffusion du principe actif lors de la structure enchevêtrée de la macromolécule et les formes galéniques sphériques.

2.4.1. Hydrolyse homogène du copolymère support Cp(PPA) :

L'Hydrolyse homogène du copolymère Cp(PPA) a été étudiée en milieux hydroéthanoliques (67/33% V/V eau- alcool) tamponnés, conditions limites pour la solubilité du copolymère, à la température T= 37°C±0,1°C, à la force ionique μ = 0,15mole/L aux pH compris entre (1-9). Les tampons utilisés ont été préparés selon MICHAELIS ET MIZUTANI [18]. Les cinétiques lentes ont été suivies en enregistrant des spectres complets au cours du temps. Pour les cinétiques rapides, on se place à la longueur d'onde analytique λ_a et on relève la courbe $D_{\lambda_a} = f(t)$. Dans tous les cas, il a été jugé nécessaire de corriger la densité optique lue de D_{∞} .

2.4.2. Hydrolyse hétérogène du copolymère support Cp(PPA) :

La cinétique de libération de la (PPA) à partir du copolymère Cp(PPA), dispersé dans une matrice d'Eudragit RL formant des formes galéniques sphériques à composition massique 80/20 a été suivie à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis(SHIMADZU UV-2401) dans différents milieux physiologiques artificiellement reconstitués de pH =1,2 ; 6,0 et 8,0 à 37°C [19]. Un mélange de 80% d'Eudragit et 20% de Cp(PPA) est intimement dispersé et mélangé à sec dans un mortier. Il y a lieu de bien écraser les deux poudres pour une meilleure homogénéisation. Des pulvérisations d'éthanol absolu (l'alcool étant un solvant pour l'Eudragit RL) sont ensuite effectuées afin d'obtenir une masse épaisse et homogène facilement malléable. Les formes galéniques sphériques obtenues sont séchées dans un dessiccateur pendant plusieurs jours jusqu'à poids constant, en les roulant chaque jour pour garder la forme sphérique. Les formes galéniques obtenues ont le même diamètre ($d \approx 0,30 \pm 0,01 \text{ cm}$).

3. Résultats et discussion

3.1. Hydrolyse homogène de Cp(PPA) :

Pour suivre l'hydrolyse de la fonction imine dupoly[N-(m,p)- vinylbenzylidène-3-phényl propylamine-co-N-2-vinylpyrrolidone], nous avons choisi la bande caractéristique d'absorption de la fonction imine à $\lambda_a=253 \text{ nm}$. Cette bande caractéristique apparaît dans un domaine de longueur d'onde où n'absorbe ni l'aldéhyde ni l'amine. Pour cela, on se place à la longueur d'onde analytique λ_a et on relève la courbe $D_{\lambda_a} = f(t \text{ sec})$. La figure 1 montre le graphe $D_t = f(t \text{ sec})$ de Cp(PPA) à pH = 1,12.

Pour vérifier la loi de Beer Lambert, différentes cinétiques ont été établies dans le même pH, à différentes concentrations de copolymère. Le tracé de $D_{t,c}$ densité optiques initiales corrigées extrapolées au temps t= 0 seconde sur les droites $\log D_{t,c} = f(t \text{ sec})$, en fonction de différentes concentrations (figure 2) confirme l'ordre apparent unitaire dans les conditions opératoires utilisées.

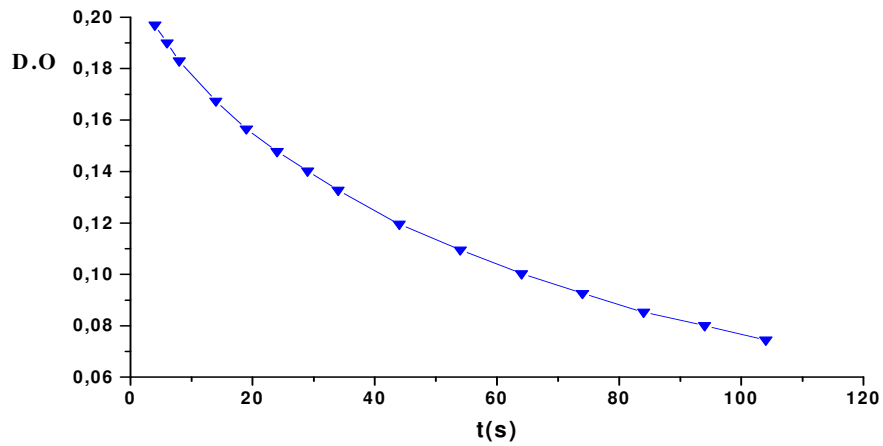


Figure 1: Hydrolyse rapide de Cp(PPA) à pH = 1,12, $C_0 = 10^{-4}$ M/L; $\lambda=253$ nm et $T=37^\circ\text{C}$

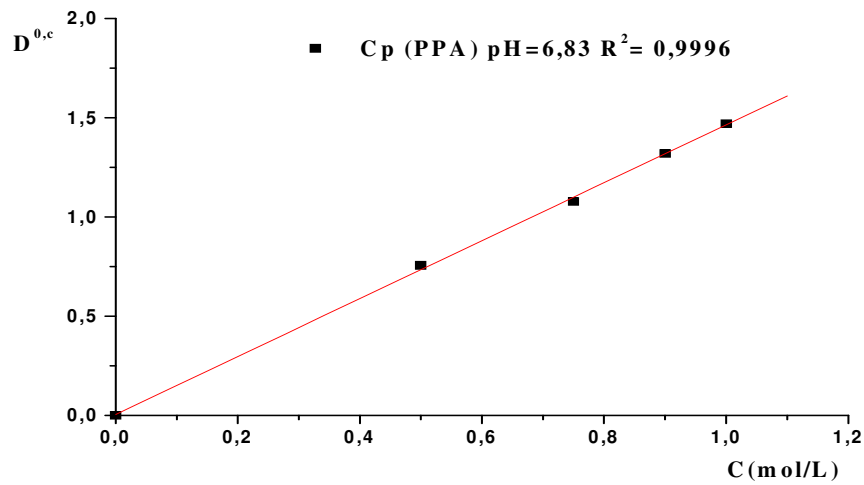


Figure 2: Densité Optique $D^{0,c}$ initiale en fonction de la concentration initiale de Cp(PPA) à $\lambda=253$ nm, au pH = 6,83 et à $T=37^\circ\text{C}$.

Les droites $\log D^{t,c} = f(t)$ présentées dans la figure 3 indiquent que le copolymère s'hydrolyse selon l'ordre 1 et permettent d'accéder aux constantes cinétiques apparentes $k_{\text{exp}}(\text{s}^{-1})$ (tableau 1).

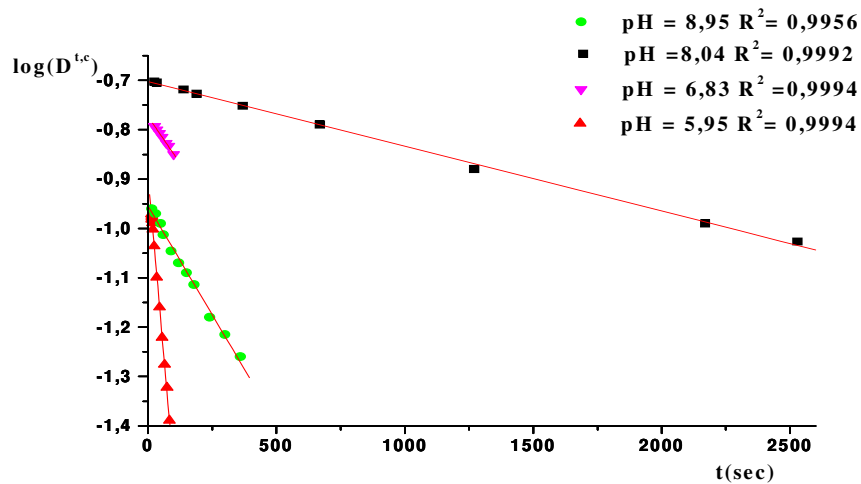


Figure 3 : Droites $\log D^{t,c} = f(t)$ du Copolymère Cp(PPA) aux différents pH, $T=37^\circ\text{C}$

Le tableau 1 : Constantes cinétiques apparentes de Cp(PPA) aux différents pH.

pH	8,94	8,04	6,83	5,95	1,12
$k_{\text{exp}}^{\text{cop}} 10^{+4} \text{ s}^{-1}$	20,25	3,02	17,44	137,5	104
$t_{1/2} \text{ (s)} = 0.69 / k_{\text{exp}}$	341	2285	396	50	66

La fonction imine de notre copolymère présente toutes les caractéristiques des bases de SCHIFF « fortes » dérivées d'amines aliphatiques [20,21]. La première conséquence est qu'elle est plus stable en milieu très acide et cela nous a permis d'accéder aux constantes de vitesse. L'étape lente en milieu très acide est la rupture de la forme zwitterionique de l' α -aminoalcool dont la concentration décroît avec le pH (Schéma 2).

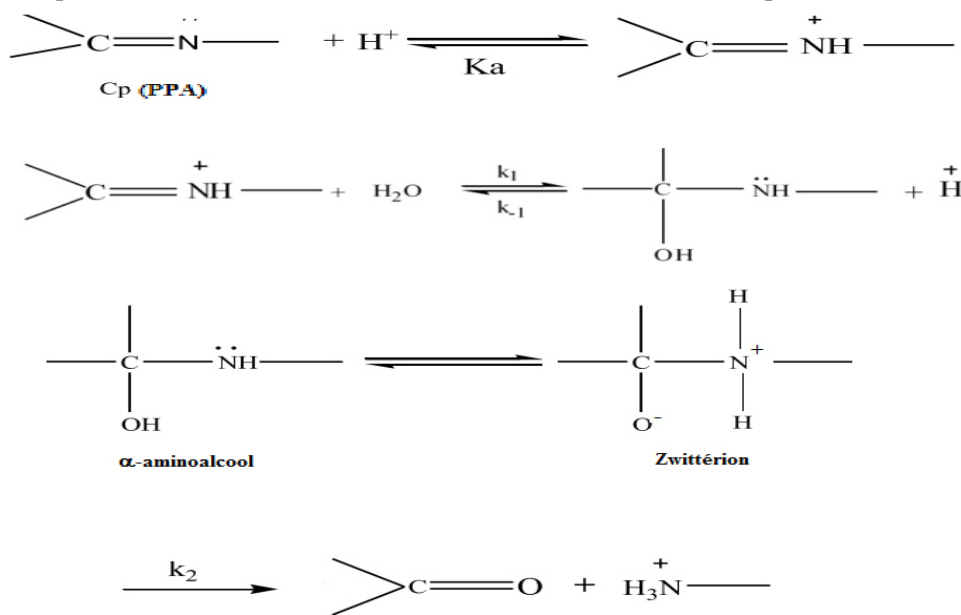


Schéma 2

3.2. Hydrolyse hétérogène de Cp(PPA) :

Les cinétiques d'hydrolyse ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires de température (37°C), d'agitation 500(rpm), afin de pouvoir faire une étude comparative quant aux résultats de la diffusion. La figure 4 présente les cinétiques de libération de PPA greffée dans le Cp(PPA), à partir des formes galéniques sphériques à composition 80/20 [Eudragit/Cp(PPA)], le long de tractus digestif de pH =1,2 ; 6,0 et 8,0.

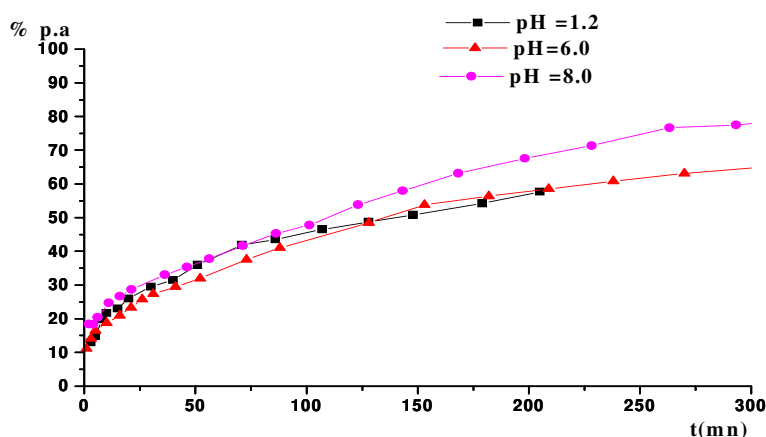


Figure 4 : Pourcentages de la PPA libérée à partir des formes galéniques (Eudragit/Cp(PPA)) dans les milieux physiologiques aux pH = 1,2 ; 6,0 et 8,0.

L'allure des courbes du pourcentage relargué de principe actif en fonction du temps semble correspondre à un phénomène contrôlé par la diffusion avec une tangente presque verticale au début du processus. En effet nos courbes sont similaires à celles obtenues pour les formes galéniques matricielles sphériques [8,9,11,22,23]. Ce fait est confirmé sur la figure 5, où l'on constate une variation linéaire de la masse (en pourcentage) de principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps.

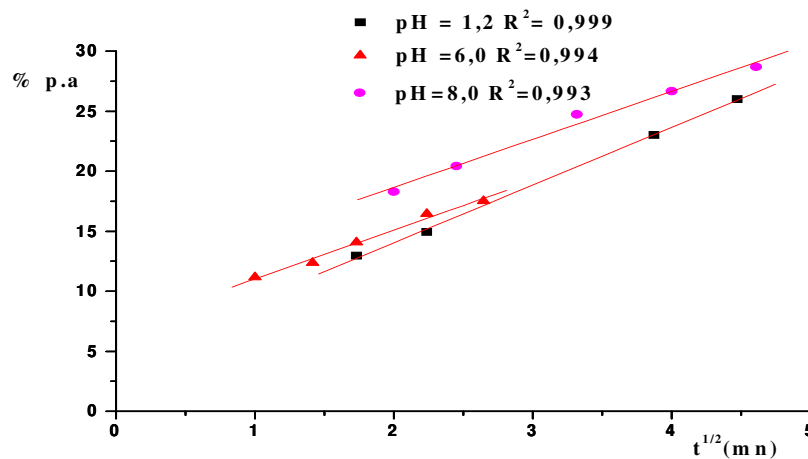


Figure 5: Pourcentages de la PPA libérée par le copolymère Cp(PPA) en fonction de la racine carrée du temps aux pH = 1,2 ; 6,0 et 8,0.

L'établissement du modèle mathématique de Cranck [24] capable de décrire le processus diffusionnel type Fickien permet de déterminer les quantités transférées par diffusion au cours du temps.

La deuxième loi de Fick :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(D \cdot r^2 \cdot \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad (1)$$

D : la diffusivité

r : l'abscisse radiale dans la forme sphérique

C: concentration de la matière diffusante transférée

Les quantités de matières transférées par diffusion au cours du temps sont exprimées en fraction par rapport aux quantités infinies, par la relation suivante :

$$\frac{M_{\infty} - M_t}{M_{\infty}} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{D \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t}{R^2}\right) \quad (2)$$

Où: M_{∞} : masse transférée à l'équilibre.

M_t : masse transférée au cours du temps, entre les instants 0 et t.

R : rayon de la sphère

- Pour les temps courts de la réaction, l'équation (2) est réduite à :

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 6 \cdot \left(\frac{D \cdot t}{R^2} \right)^{1/2} \cdot \frac{1}{\pi^{1/2}} \quad (3)$$

Ce qui conduit à l'équation (4) qui donne la valeur de D :

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (\operatorname{tg} \alpha)^2 \quad (4)$$

$\operatorname{tg}(\alpha)$: pente de la droite : $[M_t/M_{\infty}] = f(\sqrt{t})$

-Pour les temps longs de la réaction, le premier terme de la série (équation 2) devient prépondérant, on aura alors :

$$\operatorname{Ln} \left(1 - \frac{M_t}{M_{\infty}} \right) = -\frac{D \pi^2 t}{R^2} + \operatorname{Ln} \frac{6}{\pi^2} \quad (5)$$

La représentation graphique de $\ln [1-(M_t/M_\infty)] = f(t)$ permet de donner la valeur du coefficient de diffusion D aux temps longs, en calculant la pente de la droite obtenue :

$$D = - P \left(\frac{R}{\pi} \right)^2 \quad (6)$$

où : P est la pente de la droite : $\ln [1-(M_t/M_\infty)] = f(t)$.

Les différentes diffusivités $D_{t,c}$: diffusivités pour les temps courts et $D_{t,l}$: diffusivités pour les temps longs ainsi que les masses à l'infini sont rassemblées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résultats de la libération de PPA à partir des formes galéniques à composition 80/20 dans les différents pH.

pH	Eudragit RL/ CP(PPA)				
	mi de la f.g (mg)	mi du p.a (mg)	m_∞ du p.a (mg)	$D_{t,c.p.a} \cdot 10^{+7} (\text{cm}^2 \text{sec}^{-1})$	$D_{t,l.p.a} \cdot 10^{+7} (\text{cm}^2 \text{sec}^{-1})$
1,2	115,60	2,90	1,82	3,88	12,08
6,0	114,00	2,86	2,18	2,66	7,21
8,0	124,60	3,13	3,06	1,76	7,78

Enfin l'étude comparative de la libération des principes actifs dans les deux milieux homogène et hétérogène est présentée dans le tableau 3 avec un exemple de tracé (figure 6) de pourcentage de principe actif libéré en fonction du temps dans les deux milieux.

Tableau 3 : Pourcentages de la 3-phényl propylamine libérée en milieux homogène et hétérogène à partir du copolymère Cp (PPA) aux pH étudiés au temps infini et à 37°C.

copolymère	\bar{M}_n	% p.a _{homogène}			% p.a _{hétérogène}		
		1,2	6,0	8,0	1,2	6,0	8,0
Cp(PPA)	10500	100	100	100	63	76	97

On remarque également que dans le milieu hétérogène le pourcentage de principe actif libéré à pH = 1,2 est plus faible que dans les autres pH. Cela est dû à la forme galénique qui devient « spongieuse » (augmentation des diamètres des pores), aux pH 6,0 et 8,0, qui fait augmenter la diffusion du principe actif. Par contre à pH 1,2 la forme galénique devient « gélatineuse » au cours du temps d'où la conséquence de ne pas permettre au principe actif PPA de diffuser à travers la matrice.

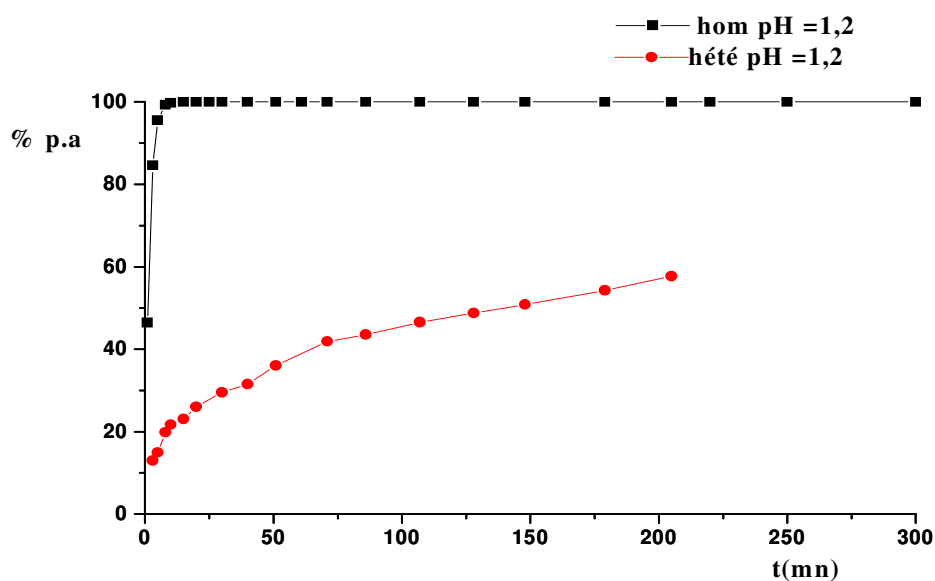


Figure 6 : Pourcentages de la PPA libérée par le copolymère Cp(PPA) dans les deux milieux homogène et hétérogène au pH = 1,2

En conclusion, il apparaît clairement que l'effet retard et prolongé est surtout efficace en milieu hétérogène qui est un lieu plus adapté pour le développement des médicaments, engageant des structures chimiques différentes, pour une meilleure estimation de l'effet retard.

Conclusion

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le profil de libération de la PPA, principe actif impliqué dans les effets latéraux des drogues antipsychotiques, par sa dissolution *in vitro* dans des milieux physiologiques gastro-intestinal. Pour cela le copolymère Cp(PPA) support de principe actif a été synthétisé, caractérisé et dispersé dans une matrice d'Eudragit RL pour avoir des formes galéniques sphériques à composition 80/20. Le processus de la libération contrôlée du principe actif est très compliqué du fait de la coexistence de plusieurs transferts de matières : diffusion du liquide à travers les structures enchevêtrées à la fois de la matrice de dispersion (Eudragit RL) et du copolymère support. Aucune solution analytique n'est possible pour ce problème. Des méthodes numériques avec des différences finies ont été développées pour décrire tout ce processus de libération qui est largement contrôlée par la diffusion. Une étude comparative en milieu homogène de la libération du principe actif à partir de son copolymère a été établie dans trois pH physiologiques. Par conséquent, le milieu hétérogène s'avère plus favorable à l'effet retard que le milieu homogène du fait des pourcentages de (PPA) libérée trouvées nettement plus faibles.

Remerciements: Les auteurs présentent leurs remerciements à M. Gilles Gosselin Dr au CNRS, Université des Sciences et Techniques de Languedoc Montpellier (France) pour la caractérisation des produits et à Mme B. Boutouizgha Responsable du Centre de Mesures à la Faculté des Sciences Exactes de l'Université de Sidi Bel-Abbes pour son aide technique.

Références:

1. Popa, M., Dumitriu, C. L., Scientific Study & Research. ISSN 1582-540X. Vol. IV (1 - 2) (2003).
2. Zaffaroni, A., *Annals of New York Academy of Sciences*. 618 (1991) 405-421.
3. Bernik, D. L., Zubiri, D., Monge, M. E., Negri, R. M. *Physicochem. Eng. Aspects*. 273 (2006) 165-173.
4. Merine, H., Bengharez, Z., Belarbi, L., Mesli, A., *Journal de la Société Chimique de Tunisie*. 8 (2006) 259
5. Siepman, J., *NeueArzneiformen - Seminar*, F.U. Berlin, Editor. Berlin., (2002).
6. Proiakakis, C. S., Tarantili, P. A., Andreopoulos, A. G., *European Polymer Journal* 42 (2006) 3269-3276.
7. Chafi, N., Benghalem, A., Mesli, A., *European polym. J.* (2003) 1063-1070.
8. Bengharez, Z., Sehil, H., Merine, H., Chafi, N., *Journal de la Société Chimique de Tunisie* 13 (2011) 107-116.
9. Sehil, H., Bengharez, Z., ElBahri, Z., Merine, H., Guemra, K., *Med. J. Chem.* 3 (2011) 125-134.
10. Davaran, S., Hanaee, J., Klosravi, A., *J. of controlled release* 58 (1999) 279-287.
11. Diaf, K., Elbahri, Z., Bengharez, Z., Chafi, N., Mesli, A., *Mediterranean Journal of Chemistry* 4 (2011) 154.
12. Katime, I., Novoa, R., Diaz de Apodaca, E., Mendizabal, E., Puig, J., *Polymer Testing*, 18 (1999) 559-566.
13. Bichara, A., Monthéard, J-P., Taverdet, J-L., *Eur. polym. J.* 34(9) (1998) 1283-1293.
14. Finch, R. A., Liu, M.-C., Cory, A. H., Cory, J. G., Sartorelli, A. C., *Advan. Enzyme Regul.* 39 (1999) 3-12.
15. Boot, J. R., Brace, G., Delatour, C. L., Dezutter, N., Fairhurst, J., Findlay, J., Gallagher, P. T., Hoes, I., Mahadevan, S., Mitchell, S. N., Rathmell, R.E., Richards, S. G., Simmonds, R. G., Wallace, L., and Whatton, M. A., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 5395-5399.
16. Ferruti, P., *Pharmac. Res. Commun.* 7,1 (1975) 1-13.
17. Monthéard, J. P., Vergnaud, J. M., Kolli, M., *Polymer. Bull.* 23 (1990) 331.
18. Michaelis, L., Mizutani, M., *J. Phys. Chem.* 116 (1925) 146.
19. *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC Press, Florida, 60th Ed. (1980).
20. Cordes, E. H., Jencks, W. P., *J. Amer. Chem. Soc.* 85 (1963) 2843.
21. Hine, J., Craig Jr., J.C., Underwood, J.G., Via, F.A., *J. Amer. Chem. Soc.* 2 (1970) 5194.
22. El bahri, Z., Chafi, N., Mesli, A., *J. Soc. Chim. Tunisie* 6 (2004) 77.
23. Abdelmalek, I., Mesli, A., Boudouaia, N., Chafi, N., Simonneaux, G., *Med. J. Chem.* 2 (2011) 88-97.
24. Crank, J., *The Mathematics of Diffusion*, Clarendon Press, Oxford 2nd. (1976), Ed. 85

(2014); <http://www.jmaterenvirosnci.com>