

SYNTHESE ET CARACTERISATION DE COPOLYMERES IMINES SUPPORTS. ETUDE CINETIQUE DE LA LIBERATION CONTROLEE D'UN PRINCIPE ACTIF MODELE.

Zohra BENGHAREZ^{a*}, Hafida SEHIL^a, Houaria MERINE^a, Nafa CHAFI^a

^a*Laboratoire de Chimie Organique, Physique et Macromoléculaire.
Faculté des Sciences. Université Djilali Liabès. 22000 Sidi Bel Abbès, Algérie*

(Reçu le 22 Février 2011, accepté le 26 Avril 2011)

RESUME: Dans l'industrie galénique, l'utilisation de copolymères synthétisés comme transporteurs de principes actifs a fait l'objet de plusieurs travaux en raison de leurs très nombreuses propriétés fonctionnelles jugées très intéressantes. La fixation de médicaments sur des supports macromoléculaires permet la modulation de la pharmacocinétique du médicament pour un meilleur étalement de son action dans le temps. Pour cela, nous avons synthétisé 2 monomères supports d'un principe actif modèle : l'acide-*p*-aminobenzoïque (PABA). Les monomères obtenus ont été copolymérisés par voie radicalaire, en présence d'AIBN, avec le N-2-vinylpyrrolidone. Ces derniers ont été caractérisés par IR et les taux d'incorporation ont été déterminés par microanalyse. Différentes formes galéniques capables de contrôler la libération de l'agent actif ont été établies et étudiées. Le suivi cinétique de la libération du PABA dans différents milieux physiologiques (pH=1,2, pH=4, pH=6 et pH=8) à 37°C a montré, d'une part l'influence du pH du milieu reconstitué et d'autre part, l'effet de la composition des formes galéniques sur ces cinétiques. Le processus de libération du PABA est contrôlé par la diffusion du liquide à l'intérieur de la forme galénique et de l'agent actif vers l'extérieur. L'application du modèle de Cranck, nous a permis de calculer les différentes diffusivités et d'évaluer la quantité libérée à chaque instant.

MOTS CLES : copolymère support, PABA, forme galénique, cinétique de libération, diffusivité.

ABSTRACT: In the pharmaceutical industry, the use of copolymers as drugs carriers was the tool of several research because of their numerous and interesting functional properties. The binding of drugs on macromolecular supports allows a better modulation of the pharmacokinetics of drug release. Two monomers supports were synthesized with a model active agent: the *p*-amino-benzoic acid (PABA). The obtained monomers were co-polymerized with N-2-vinylpyrrolidone by radicalar route, with AIBN as initiator, and characterized by IR and the rates of incorporation were determined by microanalysis. Various dosage forms able to control the drug release were established and studied. The kinetic of drug release were carried out into various physiological media of pH (1.2, 4, 6 and 8) at 37°C. The influence of the pH and the effect of the composition of the dosage forms on the whole kinetics were showed. The processes of liberation of PABA and of absorbed liquids were controlled by the diffusion of the liquid inside and the drug's outside of the dosage forms. The application of the Cranck model, based on Fick's laws allowed us to calculate the various diffusivities to estimate the drug release.

KEYWORDS: copolymer carriers, PABA, dosage forms, drug release, diffusivity.

1. INTRODUCTION

Dans l'industrie pharmaceutique, l'utilisation de structures macromoléculaires synthétiques ou naturelles comme transporteurs de principes biologiquement actifs a fait l'objet d'une incontestable activité de recherche et d'un développement très croissant en raison des diverses et nombreuses applications thérapeutiques [1-4].

* correspondant, e-mail : dzbengharez@yahoo.fr

Le développement de tels systèmes thérapeutiques, permettant une libération contrôlée du médicament dans une période de temps définie, représente une voie significative dans l'optimisation de l'effet retard ou prolongé du principe actif. Le principe de l'effet retard ou prolongé d'un médicament consiste à ralentir le processus de libération et à l'étaler dans une période de temps plus importante, ce qui facilite son administration et améliore le respect de la posologie.

Plusieurs recherches ont été réalisées dans ce domaine. On citera l'hydrolyse et la libération de l'acide 5-aminosalicylique, de la sulfanilamide et de l'acide benzoïque à partir de supports du type acrylique et styrénique [5-8]. D'autres travaux similaires ont été effectués par Kopecek et Coll.[9-11] qui ont utilisé comme macromolécule porteuse du co-monomère N-(2-hydroxypropyl)-méthacrylamide et l'hydrolyse enzymatique a été abordée en utilisant la chymotrypsine comme catalyseur [12]. Des amines telles que la phényléthylamine ou l'amphétamine [13] et l'anti-vitamine K [14] ont été fixées sur des supports méthacryliques alors que la théophylline l'a été sur des copolymères de l'acide acrylique et de l'acrylamide [15].

Parmi les polymères utilisés comme matrice pour la préparation de formes à libération contrôlée, on citera les hydrogels qui représentent un important groupe de biomatériaux [16,17] et les polymères hydrophiles, compatibles pour ajuster les profils de libération à partir de mini-granules pelliculés avec l'éthyle cellulose [18].

Dans cette optique de l'usage de polymères capables de transporter des principes actifs et réguler leur libération, nous avons choisi l'acide-*p*-aminobenzoïque (PABA) comme principe actif modèle tandis que le vinylbenzaldéhyde et cinnamaldéhyde sont choisis comme supports à sites éthyléniques, formant ainsi des monomères supports avec une fonction relais type imine. Les monomères supports obtenus ont été co-polymérisés par voie radicalaire dans le TH., sous atmosphère d'azote, avec le N-2-vinylpyrrolidone dans un rapport molaire de 4/96 en présence d'AIBN en masse (5 %) comme amorceur. Les copolymères ont été caractérisés par infrarouge (FT IR 8300) et par microanalyse.

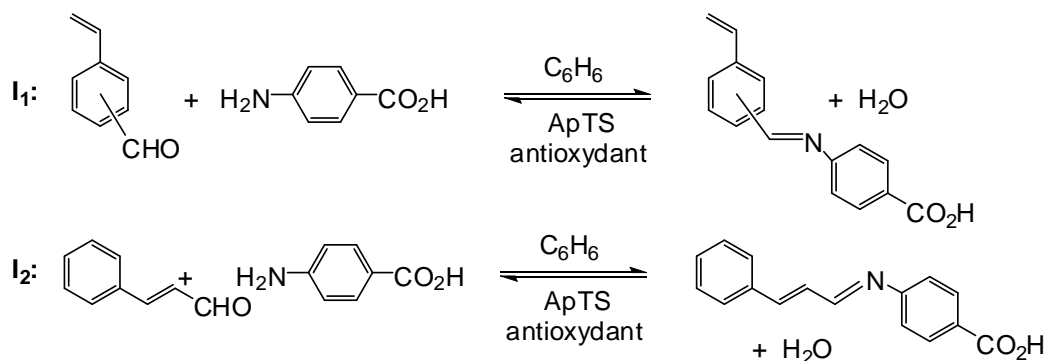
Pour étudier l'effet du support polymère sur la libération contrôlée du PABA, nous avons procédé à la dispersion des monomères et des copolymères supports dans une matrice d'Eudragit RL, formant un certain nombre de formes galéniques sphériques à composition massique 50/50 et 80/20, dans plusieurs milieux physiologiques artificiellement reconstitués. La libération du principe actif a été suivie par spectrophotométrie UV visible à λ max du PABA dans les pH étudiés.

2. PARTIE EXPERIMENTALE

2.1. Synthèse des produits

2.1.1. Synthèse des imines I_1 et I_2

Pour synthétiser les bases de Schiff I_1 et I_2 (Schéma 1), il a été préparé au préalable selon la réaction de SOMMELET [19] le (m,p)-vinylbenzaldéhyde (VBA) comme produit de départ.



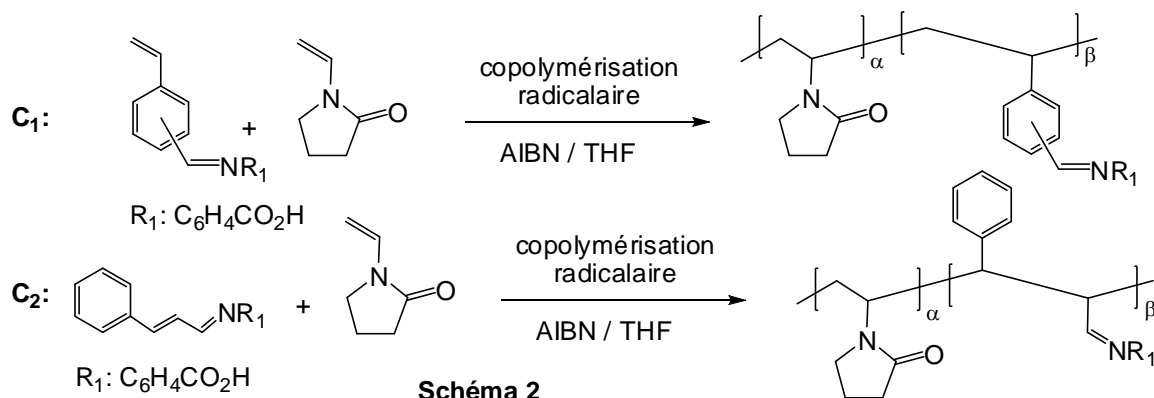
Les bases de Schiff **I₁** et **I₂** ont été préparées selon le mode opératoire suivant [20] :

Le mélange équimolaire de VBA ou de cinnamaldehyde et de l'acide *p*-aminobenzoïque est chauffé à reflux dans un Dean-Stark dans du benzène anhydre comme solvant en présence de traces de 2,4-di-*tert*iobutylcatéchol (antioxydant) et d'acide *p*-toluène sulfonique APTS (catalyseur). Après refroidissement du mélange réactionnel, le benzène est éliminé sous vide. Le résidu est recristallisé plusieurs fois dans l'éthanol absolu puis dans l'éther de pétrole.

2.1.2. Synthèse des copolymères **C₁** et **C₂**

Tous les copolymères ont été obtenus en solution dans le THF par voie radicalaire en utilisant l'AIBN comme amorceur sous atmosphère inerte (N₂) à 65°C.

On dissout dans un tube de polymérisation 2 mmoles soit 4% molaire de la base de SCHIFF dans 5 mL de THF anhydre et 75 mmoles (96 % molaire) du co-monomère N-2-vinylpyrrolidone (VP) et 5 % en masse d'AIBN. Après dégazage à l'azote, le tube est plongé dans un thermostat à bain d'huile à 65°C. On retire le tube une fois le milieu est 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 sous forte agitation. Après deux opérations « solubilisation-précipitation », on sépare par filtration sous vide le copolymère solide. Ce dernier est séché dans un dessiccateur sous vide (Schéma 2).



2.2. Cinétique de la libération du principe actif PABA

La cinétique de libération du principe actif (PABA) à partir de ses supports (**I₁**, **C₁**, **I₂** et **C₂**), dispersés dans une matrice d'Eudragit RL formant des formes galéniques à composition massique 50/50 et 80/20 (Eud/Support PABA), a été suivie par spectrophotométrie U.V. (SHIMADZU UV-2401) dans différents milieux physiologiques artificiellement reconstitués à pH = 1,2, 4,0, 6,0 et 8,0 à 37°C [5].

Le dosage du principe actif libéré s'effectue au cours du temps à partir de solutions diluées obtenues avec les prises du milieu physiologique étudié afin de pouvoir évaluer le taux libéré en fonction du temps. Ce dernier est calculé par rapport à la masse initiale du principe actif greffé dans les différents supports.

La masse libérée à l'instant *t* (*m_t*) est donnée par la relation :

$$m_t = D.O / \varepsilon \cdot V_d \cdot M.M_{Pa}$$

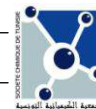
D.O : Densité Optique lue à chaque prélèvement

ε : Coefficient d'extinction moléculaire

V_d : Volume de dilution du prélèvement ;

M.M_{Pa} : Masse Molaire du principe actif.

La valeur de ε est calculée à partir de 4 à 5 solutions standards de concentrations connues du principe actif pur dans les différents pH d'études.



3. CARACTERISATION DES PRODUITS

3.1. Analyse IR des monomères I₁, I₂ et des copolymères C₁ et C₂

Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil FTIR - SHIMADZU 8300, au centre de mesures physico-chimiques de Sidi Bel Abbès.

On relève les bandes caractéristiques suivantes: σ (cm⁻¹) :

I₁: 1687,6 : C=O (acide)* ; 912 et 980 : C-H (vinyle) ; 1585,4 : C=C (aromatique).

I₂: 1676 : C=O (acide)* ; 900 : C-H (vinyle) ; 1600,8 C=C (aromatique).

La bande imine est masquée par celle de C=O de l'acide.

C₁: 1654 : C=O, 1460 : -CH₂-, 1602,7 : C=C (aromatique) , 1168,8 : C-C (alcane).

C₂: 1662,5 : C=O, 1461 : -CH₂-, 2925,8 C-H (alcane) , 1170,7 : C-C (alcane).

On remarque l'absence de vibrations hors plans des liaisons C-H vinyliques, preuve que la polymérisation a bien eu lieu. Il y a la présence des liaisons C-H caractéristiques du squelette polymère, la vibration de la double liaison -CH=N- est totalement masquée par celle du C=O de la VP.

3.2. Microanalyse

La microanalyse des copolymères a été réalisée au centre de Microanalyses de l'Université de Rennes-1, France.

C₁ : % C = 56.64, % H = 7.14, % N = 10.34

C₂ : % C = 55.30, % H = 7.61, % N = 10.63

Les taux d'incorporation α et β des copolymères, calculés à partir des microanalyses de l'azote, sont regroupés dans le tableau I.

3.3. Analyse calorimétrique différentielle DSC

Les analyses ont été réalisées sur un appareil DSC de type SETARAM à l'Université de Rennes-I. Les températures de transition vitreuse des copolymères C₁ et C₂ sont reportées dans le tableau II

3.4. Analyse viscosimétrique

Les masses moyennes M_v des copolymères ont été déterminées en utilisant un viscosimètre Ubbelohde et en appliquant la loi de Mark-Houwink :

$$[\eta] = KM^a \text{ où}$$

$[\eta]$: la viscosité intrinsèque

M_v : la masse molaire moyenne viscosimétrique,

a = 0.74 et $K \cdot 10^{-3}(\text{ml/g}) = 8.86$.

Le solvant utilisé est l'acétate de sodium 0.1M. Nous avons opté pour le poly (1-vinyle-2-pyrrolidone) comme référence de calcul :

Les résultats des mesures sont donnés dans le tableau II.

Tableau I. Taux d'incorporation

Composés	$\alpha\%$	$\beta\%$
C ₁	82,57	17,43
C ₂	85,21	14,79

Tableau II. M_v et T_g des copolymères.

Composés	C ₁	C ₂
M _v	11150	14700
T _g	165	136,7

4. RESULTATS ET DISCUSSION

4.1. Cinétiques de libération du PABA

Les cinétiques de libération du principe actif PABA à partir des différentes formes galéniques, le long du tractus digestif : pH : 1.2, 4, 6 et 8, sont représentées dans les figures 1 et 2.

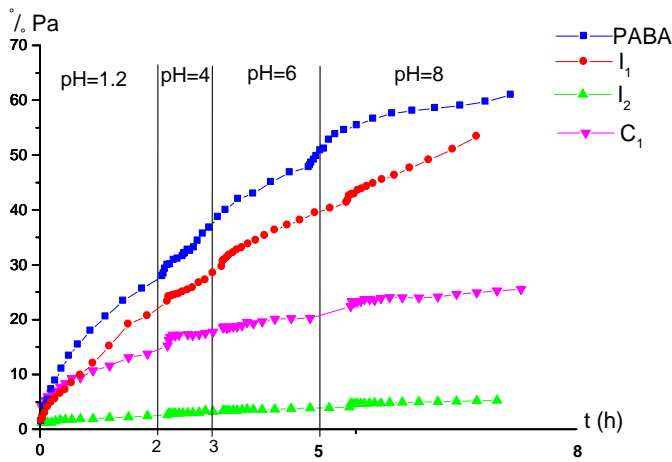


Figure 1. % du principe actif libéré par les formes galéniques (50/50) en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.

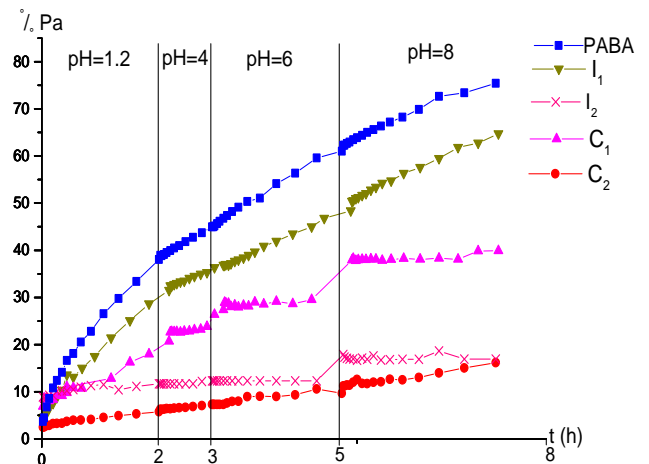


Figure 2. % du principe actif libéré par les formes galéniques (80/20) en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.

4.2. Vérification de l'ordre réactionnel

Comme le montrent les figures 3,4 et 5, la libération du PABA ne peut être décrite par une équation cinétique classique (ordre 0, 1 ou 2). Par contre, le tracé du pourcentage de l'agent actif libéré en fonction de la racine carré du temps (Figure 6), principalement aux temps courts de la réaction, confirme le caractère diffusionnel, type Fickien, de l'ensemble de ces cinétiques.

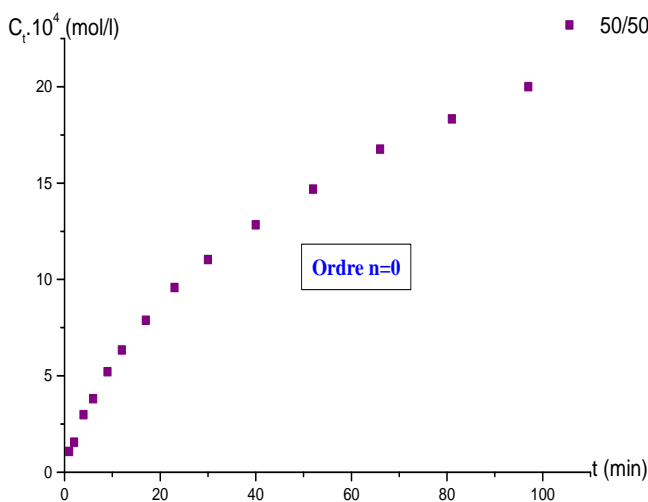


Figure 3. Concentration du principe actif libéré par la forme galénique 50/50 Ed/PABA) en fonction du temps dans le pH=1,2.

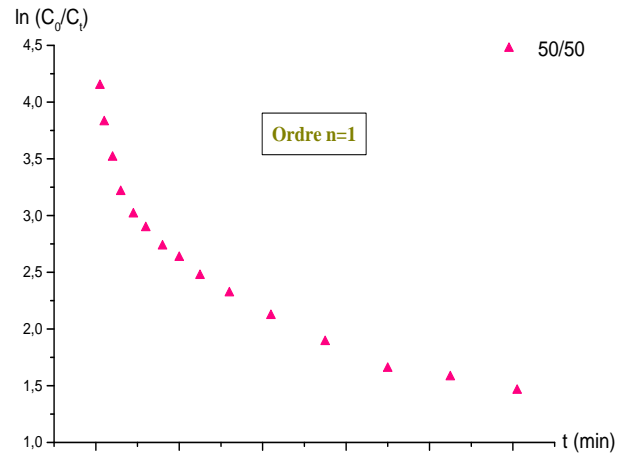


Figure 4. $\ln(C_0/C_t)$ en fonction du temps pour la forme galénique 50/50 (Ed/I₁) dans le pH=1,2.

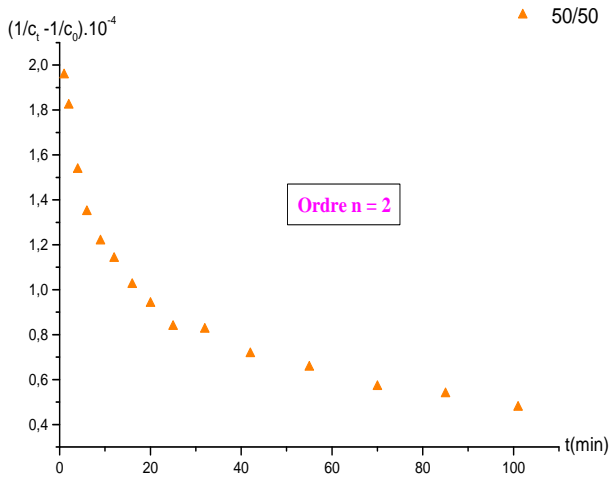


Figure 5. $(1/C_t) - (1/C_o)$ en fonction du temps pour la forme galénique 50/50 (Ed/C₁) dans le pH=1,2.

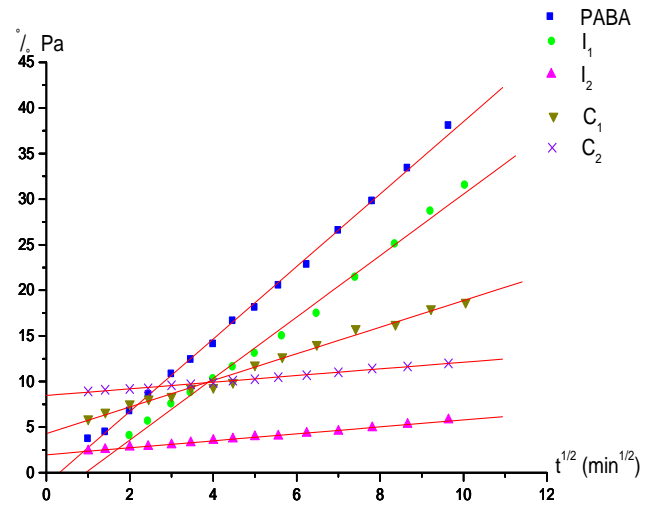


Figure 6. % du principe actif libéré par les formes galéniques 80/20 en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2.

4.3. Traitement mathématique du modèle de Crank

La libération du PABA à partir des différentes formes galéniques sphériques obéit donc à 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

donne la valeur de D :

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

conduit à l'équation (4) qui

tg(α): 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 :

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

La représentation graphique de $\ln [1-(M_t/M_\infty)] = f(t)$ permet de donner la valeur du coefficient de diffusion D des 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 les tableaux III (1-5) et IV respectivement.

Tableau III. Valeurs des $D_{t,c}$ et $D_{t,l}$ des formes galéniques dans les différents pH.

Tableau III-1. Eudragit RL/ PABA

	Eudragit RL/ PABA							
	Forme Galénique 50/50				Forme Galénique 80/20			
	Principe Actif		Liquide absorbé		Principe Actif		Liquide Absorbé	
	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$
pH=1,2	12,43	29,04	6,84	23,28	32,13	78,58	34,98	61,35
pH=4,0	2,32	9,68	798,16	176,17	7,60	21,47	122,16	74,39
pH=6,0	3,43	10,16	25,56	35,81	8,86	19,07	10,55	/
pH=8,0	5,42	11,13	16,08	37,80	8,61	27,71	7,98	/

Tableau III-2. Eudragit RL/ I_1

	Eudragit RL/ I_1							
	Forme Galénique 50/50				Forme Galénique 80/20			
	Principe Actif		Liquide absorbé		Principe Actif		Liquide Absorbé	
	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$
pH=1,2	15,68	65,63	71,28	130,15	31,22	76,08	48,91	97,28
pH=4,0	14,42	13,46	1685,81	357,91	4,48	15,28	111,07	57,56
pH=6,0	5,90	12,90	1,64	12,34	8,25	18,24	17,00	249,67
pH=8,0	6,74	12,34	17,99	31,41	9,59	16,23	16,70	135,15

Tableau III-3. Eudragit RL/ I_2

	Eudragit RL/ I_2							
	Forme Galénique 50/50				Forme Galénique 80/20			
	Principe Actif		Liquide absorbé		Principe Actif		Liquide Absorbé	
	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$	$D_{t,c}.10^5$	$D_{t,l}.10^5$
pH=1,2	0,40	3,57	5,06	19,42	0,89	7,79	7,32	30,87
pH=4,0	0,14	1,72	12,20	14,94	0,78	4,06	39,86	30,23
pH=6,0	0,18	1,38	2,91	6,97	1,39	4,28	4,25	15,82
pH=8,0	0,14	1,02	0,19	1,75	2,80	4,47	0,09	8,33

Tableau III-4. Eudragit / C₁

	Eudragit RL / C ₁							
	Forme Galénique 50/50				Forme Galénique 80/20			
	Principe Actif		Liquide absorbé		Principe Actif		Liquide Absorbé	
	Dt,c.10 ⁵	Dt,l.10 ⁵	Dt,c.10 ⁵	Dt,l.10 ⁵	Dt,c.10 ⁵	Dt,l.10 ⁵	Dt,c.10 ⁵	Dt,l.10 ⁵
pH=1,2	5,55	38,50	48,49	172,50	2,42	7,23	42,54	115,46
pH=4,0	1,13	4,48	34,83	35,00	0,61	3,01	58,39	87,50
pH=6,0	0,12	6,45	21,73	47,00	0,29	4,28	7,68	45,40
pH=8,0	0,44	2,40	11,16	44,43	0,01	0,50	4,48	67,41

Tableau III-5. Eudragit / C₂

	Eudragit RL / C ₂			
	Forme Galénique 80/20			
	Principe Actif		Liquide Absorbé	
	Dt,c.10 ⁵	Dt,l.10 ⁵	Dt,c.10 ⁵	Dt,l.10 ⁵
pH=1,2	0,84	11,71	3,67	17,25
pH=4,0	0,17	2,12	66,07	38,43
pH=6,0	/	/	/	/
pH=8,0	0,05	0,77	1,39	11,71

Tableau IV. Valeurs des masses libérées à l'infini du principe actif (p.a) et du liquide absorbé (liq abs) par les formes galéniques (f.g) aux différents pH

(mg)	Eud/PABA				Eud/ I ₁			
	(50/50)		(80/20)		(50/50)		(80/20)	
	m _i f.g	m _i p.a	m _i f.g	m _i p.a	m _i f.g	m _i p.a	m _i f.g	m _i p.a
	198	99	161,3	32,26	205,80	55,33	202,10	21,73
m _∞	p.a lib	liq abs	p.a lib	liq abs	p.a lib	liq abs	p.a lib	liq abs
pH=1,2	55,16	125,20	14,99	136,13	17,94	69,87	8,17	96,85
pH=4,0	64,54	162,42	20,23	373,03	33,58	263,17	15,42	333,39
pH=6,0	68,76	251,06	24,93	207,56	45,51	252,85	17,11	277,34
pH=8,0	82,43	288,13	28,92	231,77	50,75	250,76	21,64	311,86

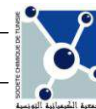
(mg)	Eud/ I ₂				Eud/ C ₁			
	(50/50)		(80/20)		(50/50)		(80/20)	
	m _i f.g	m _i p.a	m _i f.g	m _i p.a	m _i f.g	m _i p.a	m _i f.g	m _i p.a
	202,50	54,45	204,50	21,99	183,40	16,04	193,2	6,76
m _∞	p.a lib	liq abs	p.a lib	liq abs	p.a lib	liq abs	p.a lib	liq abs
pH=1,2	10,60	57,60	5,64	98,83	5,33	126,02	2,44	91,51
pH=4,0	13,21	145,77	7,94	296,26	8,47	251,73	3,63	297,26
pH=6,0	14,89	134,05	10,01	178,42	10,92	241,62	4,02	219,03
pH=8,0	17,56	123,41	15,47	169,16	11,64	197,46	4,55	208,81

Eud/ C ₂		
(80/20)		
(mg)	m _i f.g : 191,3	m _i p.a : 5,84
m [∞]	p.a lib	liq. abs
pH=1,2	2,08	79,86
pH=4,0	2,42	403,24
pH=6,0	/	/
pH=8,0	2,79	183,23

4. 4. Interprétation des résultats

Des différents résultats obtenus, on peut relever les remarques suivantes :

- 1- Le pourcentage du principe actif libéré après 8 heures est relativement moyen à partir des monomères ; n'excédant pas les 50 % dans I₁ et inférieur à 20% dans I₂ (Figure 1). Concernant les copolymères, le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour est largement inférieur et ne dépassant pas les 40% pour le copolymère C₁ et inférieur à 20% pour C₂ (à la composition 80/20) de la masse initiale (Figure 2).
- 2- Quelque soit le support ou la composition en Eudragit RL, le taux de libération du principe actif à pH =1,2 est toujours supérieur aux autres pH (4,6 et 8).
- 3- La quantité de principe actif libéré à l'équilibre dépend de son support et du pH du milieu de libération. La copolymérisation du monomère support avec la VP rend la libération plus lente (Figure 2), ceci est dû au phénomène supplémentaire de diffusion du liquide à travers les structures enchevêtrées de ces copolymères, diffusion qui n'existe pas lors de la dispersion du principe actif pur dans la matrice d'Eudragit RL.
- 4- Concernant l'influence de la composition des formes galéniques (50/50 et 80/20), la vitesse de libération du PABA dispersé pur dans l'Eudragit RL est quasiment double en passant de 50/50 à 80/20 à pH 1,2, et quelle que soit la composition massique de la forme galénique. Les formes galéniques 50/50 libèrent plus que les 80/20 dans tous les cas de figures.
- 5- L'étude de la libération du principe actif de la forme galénique 50/50 n'est pas possible dans les quatre pH physiologiques pour le copolymère C₂. Ceci est dû, d'une part à la présence d'un fort taux d'incorporation du co-monomère: N-vinyl-2-pyrrolidone ($\beta = 85,21$ % pour C₂), soluble dans le liquide ; ce qui rend l'étude diffusionnelle impossible (dégradation de la bille) et d'autre part la structure ramifiée du cinnamaldéhyde fait éclater la forme galénique une fois le liquide à l'intérieur de celle-ci.
- 6- On remarque une légère augmentation des coefficients de diffusion en milieux acides (Tableau III). En effet, à pH faible (1,2), la forme protonée de l'amine est prédominante et plus soluble que la forme neutre, donc diffuse plus facilement.
- 7- Dans les formes galéniques composées du monomère support et du copolymère correspondant, la libération du PABA à partir du monomère est toujours supérieure (Figure 2), la diffusion de l'agent actif se fait après hydrolyse. En revanche, dans le cas des formes galéniques, composées du copolymère support dispersé dans l'Eudragit, la diffusivité du PABA est inférieure (Tableau III). Dans ce cas, le copolymère étant insoluble dans l'eau, l'hydrolyse s'effectue en milieu hétérogène donc le principe actif diffuse à travers le copolymère puis à travers la matrice de dispersion.
- 8- Les cinétiques de transfert des liquides sont supérieures à celles du principe actif sous toutes ses formes.
- 9- Les deux transferts (liquide et principe actif) sont décrits par des processus diffusionnels régis par les lois Fickiennes.



5. CONCLUSION

Cette étude porte sur la manière de préparer de nouvelles formes galéniques capables de contrôler la libération du principe actif dans l'estomac. Pour cela des monomères supports de principe actif ont été synthétisés, caractérisés et dispersés dans une matrice polymère. 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. Dans les formes galéniques, deux transferts de matières sont observés : le liquide diffusant dans le polymère matrice et dans le copolymère support. Après réaction, le principe actif est libéré de son support et de sa matrice (Eudragit RL). Ce type de formes galéniques présentent quelques intérêts certains : leur stabilité à cause de la présence de la matrice et en cas d'une destruction involontaire de la forme galénique (mâchée au lieu d'être avalée par exemple), la libération du principe actif restera toujours contrôlée par le polymère support, avec sa propre cinétique de libération, d'où l'intérêt de développer de tels supports dans l'industrie galénique afin de moduler à volonté la pharmacocinétique des principes actifs.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] M. Popa , C. L. Dumitriu, Scientific Study& Research., ISSN 1582-540X. **2003**, Vol. IV (1 -2).
- [2] S. Caillol, Thèse Doctorat, N° d'ordre : **2545**, Université de Bordeaux I, **2002**.
- [3] D. L. Bernik , D. Zubiri, M. E. Monge, R. M Negri, *Physicochem. Eng. Aspects*, **2006**, 273, 165.
- [4] H. Merine, Z. Bengharez, L. Belarbi, A. Mesli , *Journal de la Société Chimique de Tunisie*, **2006**, 8, 259.
- [5] N. Chafi, A. Benghalem, A. Mesli, *European polym. J.*, **2003**, 1063
- [6] S. Davaran, J. Hanaee, A. Klosravi, *J. of controlled release*, **1999**, 58, 279.
- [7] A. Bichara, J-P. Monthéard, J-L.Taverdet, *Die Angewandte Makromolekulare chimie*,**1998**, 254, 47.
- [8] A. Bichara, J-P. Monthéard, J-L. Taverdet, *Eur. polym. J.*, **1998**, 34, 1283.
- [9] J. Kopecek , K. Ulbrich, *Prog. Polym. Sci.*, **1983**, 9, 2.
- [10] J. Kopecek, *Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Ed. Anderson et al., Plenum Press, New York, **1984**, 41.
- [11] R. Duncan, JB. Liyod, P. Rejmanova, J. Kopecek, *Makromol. Chem Suppl.*, **1985**, 9, 3.
- [12] J. Kopecek, P. Rejmanova, V. Chytry, *Makromol. Chem.*, **1981**,182, 799.
- [13] B. Z. Weiner, M. Tahan, A. Zilkha, *J. Med. Chem.*, **1972**, 15, 410.
- [14] B. Rihova, K. Ulbrich, J. Kopecek, P. Mancal, *Folia Microbiol*, **1983**, 28, 217.
- [15] I. Katime, R. Novoa, E. Diaz de Apodaca, E. Mendizabal, J. Puig, *Polymer Testing*, **1999**, 18, 559.
- [16] N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa, *Eur. J. of Pharm. And Biopharm.*, **2000**,50, 27.
- [17] Y. Yue, X. Sheng, P. Wang, *European Polymer Journal*, **2009**, 45, 309.
- [18] S. Muschert, Thèse Doctorat, Université de Lille, **2008**.
- [19] P. Ferruti, *Pharmac. Res. Commun.*, **1975**, 7,1, 1.
- [20] J. P. Monthéard, J. M. Vergraud, M. Kolli, *Polymer. Bull.*, **1990**, 23, 331.