

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 17/12/2018

Par M^r TROIVAUX Arthur

**Les Comprimés Osmotiques : Intérêts et Certains Aspects de la
Formulation Galénique**

Membres du jury :

Président : KARROUT, Youness, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : HAMOUDI-BEN YELLES, Mounira, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : MERON, Marine, Pharmacien responsable Assurance Qualité chez Pharmatis



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL

M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie

Mme	PAUMELLE- LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie

Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie

M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie

M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : TROIVAUX

Prénom : Arthur

Titre de la thèse : Les Comprimés Osmotiques : Intérêts et Certains Aspects de la Formulation Galénique

Mots-clés : Osmose, Système osmotique, comprimé osmotique, Rose et Nelson, Push-Pull[®], voie orale, Pompe Élémentaire Osmotique, Solubilité, formulation.

Résumé :

Dans ce travail, différents systèmes osmotiques sont décrits en fonction de la solubilité de la substance active encapsulée ainsi que les principaux composants entrant dans la composition. Nous mettons en lumière l'importance de la maîtrise de certains paramètres de formulation afin d'optimiser la libération de la substance active.

Membres du jury :

Président : KARROUT, Youness, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : HAMOUDI-BEN YELLES, Mounira, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : MERON, Marine, Pharmacien responsable Assurance Qualité chez Pharmatis

Remerciements

Je tiens à remercier Madame Mounira Hamoudi-Ben Yelles, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a fait partager ses brillantes intuitions. Qu'elle soit aussi remerciée pour sa gentillesse, sa disponibilité permanente et pour les nombreux encouragements qu'elle m'a prodigués.

Je tiens à remercier Monsieur Youness Karrout, Maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être mon Président de jury.

Je tiens à remercier Madame Marine Méron, Pharmacien Responsable Assurance Qualité chez Pharmatis, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier mes parents pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mes études. Merci maman pour avoir été présente à mes côtés. Merci Papa de m'avoir toujours accompagné tout au long de ce parcours légèrement sinueux.

Je vous aime tous les deux.

Je tiens à remercier Junior et Piper pour tous les services rendus dès mon arrivée à Lille, ma machine à laver vous remercie. Merci de m'avoir intégré aussi facilement. Merci pour ces grands moments passés tous ensemble. Merci Junior pour ces grands moments de révisions avec en fond des grands chefs d'œuvres du cinéma.

Je tiens à remercier Baptiste, Julien, Etienne, Aurélien G, Aurélien H ainsi que Thomas pour toutes ces parties de belotte et pour les petits apéros à la fac.

Je tiens à remercier la famille PouPou pour leur gentillesse, leur hospitalité et pour les « apéro Wazemmes ».

Je tiens à remercier Barnabé pour beaucoup de choses, la liste serait trop longue ici, mais merci mon ami pour ton amitié indéfectible.

Je tiens à remercier Colin, Aline, Xavier et Fouad pour toutes ces parties de dés que nous avons faites ensemble.

Je tiens à remercier la fameuse Adèle alias « Madame Célerier » pour son aide inestimable pour la rédaction de ma bibliographie ainsi que pour la mise en forme des schémas de ce travail.

En bref merci à tous mes copains, merci à ceux que je n'ai pas cité ici, un grand merci.

Liste des Tableaux

Tableau 1. Exemples de substances actives retrouvées dans des systèmes osmotiques.....	9
Tableau 2. Les différents types de solubilités décrites à la Pharmacopée Européenne (13).....	10
Tableau 3. Exemples d'agents osmotiques utilisés pour la formulation des systèmes osmotiques classés selon leur nature (6,14).....	11
Tableau 4. Exemples de pathologies avec leurs caractéristiques en fonction du rythme circadien.....	23
Tableau 5. Composition du compartiment « Push » (44).....	37
Tableau 6. Les différents dosages de substances actives utilisés (44).	37
Tableau 7. Les différentes compositions du compartiment Pull (44).	38
Tableau 8. Différentes spécialités pharmaceutiques présentes sur le marché en France et au Canada (liste non exhaustive).	46
Tableau 9. Composition du compartiment « Push » de l'Alpress LP® 5mg commercialisé en France.	47
Tableau 10. Composition du compartiment « Pull » de l'Alpress LP® 5mg commercialisé en France.	48
Tableau 11. Composition de la membrane rigide semi-perméable de l'Alpress LP® 5mg commercialisé en France.	48

Liste des Figures

Figure 1. Pompe de Rose et Nelson, adaptée de (11).	17
Figure 2. Pompe de Higuchi-Leeper, adaptée de (11).	18
Figure 3. Pompe de Theeuwes et Higuchi, adaptée de (4).	19
Figure 4. Pompe élémentaire osmotique, adaptée de (4).....	20
Figure 5. Comprimé osmotique en « sandwich », adaptée de (29).....	22
Figure 6. Système osmotique éclatant, adaptée de (11).	22
Figure 7. Capsule télescopique à libération prolongée, adaptée de (31).	24
Figure 8. Pompe osmotique monolithique, adaptée de (33).	25
Figure 9. Système osmotique avec une deuxième chambre non extensible, adaptée de (34).....	27
Figure 10. Pompe osmotique avec porosité contrôlée de la paroi, adaptée de (4).	28
Figure 11. Structure de l'Eudragit S100®, prise de (39).	29
Figure 12. Système osmotique qui cible le colon (OROS-CT), adaptée de (41).	29
Figure 13. L-OROS capsule molle, adaptée de (43).....	30
Figure 14. L-OROS capsule solide, adaptée de (42).....	31
Figure 15. L-OROS à libération retardée, adaptée de (42).	31
Figure 16. Système Push-Pull® bi-compartmental, adaptée de (4).....	33
Figure 17. Système Push-Pull® tri-compartmental, adaptée de (4).	33
Figure 18. Schéma représentant le procédé de fabrication du système Push- Pull®, adaptée de (44).	34
Figure 19. Photo d'une coupe réalisée sur un système de type Push-Pull®, adaptée de (44).	35
Figure 20. Différents profils de libération des trois substances actives dosées à 11mg, à partir du système Push-Pull®, adaptée de (44).....	38
Figure 21. Différents profils de libération des trois substances actives dosées à 50mg, à partir du système Push-Pull®, adapté de (44).	39
Figure 22. Différents profils de libération de la Théophylline à 3 dosages différents, à partir du système Push-Pull®, 11, 50 et 100mg adapté de (44)....	40

Figure 23. Profils de libération du glipizide à partir d'un comprimé Push-Pull® en fonction du pourcentage massique de la membrane semi-perméable, adaptée de (44).	41
Figure 24. Graphique représentant le profil de libération (en bleu) du glipizide à partir d'un comprimé Push-Pull® enrobé d'une membrane semi-perméable qui représente 12% en masse, ainsi que la variation en masse (en rouge) du comprimé en fonction du temps, adapté de (44).	42
Figure 25. Graphique représentant les différents profils de libération du glipizide en fonction du temps avec différentes concentrations en agent osmotique dans le compartiment « Pull », adaptée de (44).	43
Figure 26. Graphique représentant différents profils de libération du glipizide en fonction de la localisation de l'agent osmotique, adaptée de (44).	44
Figure 27. Graphique représentant les profils de libération de la Nifédipine à partir d'une comprimé osmotique de type PEO en fonction du diamètre de l'orifice de libération, adaptée de (47).	45

Liste des Abréviations

Atm : Atmosphère

BCS : Système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutics Classification System)

HTA : Hypertension artérielle

L-OROS : Système oral Osmotique Liquide (Liquid-Oral Release Osmotic system)

Pa : Pascal

PEG : polyéthylène glycol

POE : Pompe Osmotique Elémentaire

POPCP : Pompe Osmotique avec Porosité Contrôlée de la Paroi

PVP : Polyvinylpyrrolidone

SA : Substance Active

Table des matières

Introduction	2
1. Généralités	3
1.1. Les différents types de comprimés décrits à la Pharmacopée	3
1.2. Phénomène d'osmose	5
1.3. Intérêts des comprimés osmotiques par rapport aux comprimés conventionnels	7
2. Description des différents constituants entrant dans la formulation des systèmes osmotiques	8
2.1. Substance active	8
2.2. Agents osmotiques	10
2.3. Agents solubilisants	12
2.4. Agents de capillarité	13
2.5. Membrane semi-perméable	13
2.6. Régulateurs de flux	14
2.7. Agents porogènes	14
2.8. Pelliculage : polymères et plastifiants	15
3. Classification et description des systèmes osmotiques en fonction de la voie d'administration	17
3.1. Systèmes osmotiques implantables	17
3.1.1. Pompe de Rose et Nelson	17
3.1.2. Pompe de Higuchi-Leeper	18
3.1.3. Pompe de Higuchi-Theeuwes	19
3.2. Systèmes osmotiques oraux, classés selon la nature physico-chimique de la substance active	19
3.2.1. Substance très soluble à soluble dans l'eau	19
3.2.2. Substance active peu ou insoluble dans l'eau	25
4. Exemple de procédé de fabrication de type de Push-Pull®	34
5. Exemples de paramètres influençant la libération de la substance active encapsulée à partir des comprimés osmotiques de types Push-Pull® et pompe osmotique élémentaire	36
5.1. Impact de la concentration en substance active	36
5.2. Membrane semi-perméable	40
5.3. Agents osmotiques	42
5.4. Orifice de libération	45
Discussion	46
Conclusion	51
Références bibliographiques	52

Introduction

La voie orale est la voie préférée des patients par rapport à d'autres voies d'administration comme la voie parentérale, intra musculaire ou sous cutanée. La voie orale apporte une facilité d'administration et une simplicité d'utilisation contrairement aux autres voies d'administration. Les comprimés se conservent bien mieux et ils permettent d'obtenir un dosage précis. Les comprimés osmotiques sont une version améliorée des comprimés conventionnels.

Les comprimés osmotiques présentent de nombreux avantages par rapport aux comprimés conventionnels. Ils sont utilisés principalement afin d'obtenir une libération prolongée dans le temps. Leur utilisation est retrouvée dans des pathologies comme l'hypertension artérielle ou le diabète.

Dans ce manuscrit, nous allons présenter et décrire les différents systèmes osmotiques en mettant en lumière certains paramètres de fabrication ayant un impact sur la vitesse de libération de la substance active (SA) encapsulée.

Dans cet exposé nous allons prendre un exemple d'un système osmotique décrit dans la littérature et comparer différentes formulations avant de définir la formulation optimale qui donnera le profil de libération souhaité.

Dans une première partie, nous allons rappeler les différents types de comprimés inscrits à la Pharmacopée Européenne. Nous ferons un rappel sur le principe de l'osmose et présenterons les avantages des comprimés osmotiques par rapport aux conventionnels.

Dans une seconde partie, nous décrirons les constituants les plus souvent retrouvés entrant dans la formulation des systèmes osmotiques.

Puis, dans une troisième partie, nous réaliserons une revue des grandes classes de systèmes osmotiques retrouvées dans la littérature.

Dans la quatrième partie nous décrirons un exemple de procédé de fabrication d'un comprimé de type Push-Pull®.

Dans la cinquième partie, nous identifierons et détaillerons certains paramètres pouvant influencer la vitesse de libération d'une SA encapsulée à partir des systèmes osmotiques.

Enfin, nous finirons par une partie où nous discuterons de l'importance des comprimés osmotiques malgré leur faible présence sur le marché et de l'avenir des comprimés à libération prolongée.

1. Généralités

1.1. Les différents types de comprimés décrits à la Pharmacopée

Selon la Pharmacopée Européenne, il existe une multitude de comprimés différents destinés à la voie orale.

- **Comprimé** : « Les comprimés sont des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou de plusieurs substances actives. Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la cryodessiccation (lyophilisation). Les comprimés sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou dispersés dans l'eau avant administration, certains, enfin, doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (1). »

Les particules sont constituées d'une ou de plusieurs substances actives, additionnées ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégants, agents d'écoulement, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, colorants autorisés par l'autorité compétente, aromatisants.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre droit dont les faces inférieures et supérieures peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés (1). »

- **Comprimé dispersible** : « Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant l'administration, en donnant une dispersion homogène (1). »
- **Comprimé orodispersible** : « Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche, où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés (1). »
- **Comprimé à croquer** : « Les comprimés à croquer sont destinés à être croqués avant d'être avalés (1). »
- **Comprimé effervescent** : « Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en présence

d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration (1) . »

- **Comprimé enrobé** : *« Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou de plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé (1). »*

Le revêtement des comprimés enrobés est lisse, souvent coloré et peut être poli ; examinée à la loupe, leur section présente un noyau entouré d'une ou de plusieurs couches continues de texture différente (1).»

- **Comprimé non enrobé** : *« Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des substances actives dans les sucs digestifs (1). »*

Les comprimés non enrobés répondent à la définition générale des comprimés. Examinée à la loupe, leur section présente, suivant les cas, une texture relativement homogène (comprimés à couche unique) ou stratifiée (comprimés à couches multiples), sans apparence d'enrobage (1). »

- **Comprimé gastro-résistant** : *« Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal. Ils sont généralement préparés en recouvrant les comprimés d'un enrobage gastro-résistant ou à partir de granulés ou de particules déjà recouverts d'un enrobage gastro-résistant (1). »*

Les comprimés recouverts d'un enrobage gastro-résistant répondent à la définition des comprimés enrobés (1). »

- **Comprimé soluble** : « *Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans de l'eau avant l'administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés (1). »*
- **Comprimé à libération modifiée** : « *Les comprimés à libération modifiée sont des comprimés, enrobés ou non, préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives (1). Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle (1). »*

Les comprimés osmotiques sont des systèmes dans lesquels la SA ainsi que d'autres excipients, comme les agents osmotiques sont logés à l'intérieur d'un compartiment entouré d'une membrane semi-perméable. Après administration, le milieu aqueux environnant pénètre dans le système. Une pression osmotique positive s'instaure dans ce dernier et la SA est libérée à travers un orifice ou des pores créés par le départ d'un agent « porogène » comme de la *polyvinylpyrrolidone (PVP)*. À noter que le premier comprimé osmotique proposé, a été dénommé «Pompe Osmotique Élémentaire (POE)» par la société qui l'inventa, Alzet (2). De multiples formes de comprimés, d'implants et de pompes osmotiques ont été proposées pour les voies orale et parentérale, mais aussi rectale et vaginale. Dans ce travail nous avons fait le choix de n'aborder que les systèmes osmotiques oraux.

1.2. Phénomène d'osmose

L'osmose est un phénomène concernant les déplacements qui ont lieu entre deux solutions de concentrations différentes séparées par une membrane semi-perméable (3). Le fait d'avoir une membrane semi-perméable permet d'obtenir un déplacement de l'eau dans un seul sens. Pour les systèmes osmotiques, l'eau se déplace depuis l'extérieur du système vers l'intérieur de celui-ci. En effet, le phénomène d'osmose est un principe naturel. L'eau se déplace depuis la solution la moins concentrée vers la solution la plus

concentrée. Dans une expérience d'osmose, initialement les deux compartiments contiennent de l'eau pure à la même température. Lors de l'addition d'un soluté dans l'un des compartiments, le phénomène se déclenche. L'eau migre du compartiment où elle est pure vers celui où se trouve la solution de soluté jusqu'à égalisation de son potentiel chimique (état d'équilibre). L'état d'équilibre peut aussi être obtenu par application d'une pression supplémentaire sur le compartiment contenant l'eau pure, appelée pression osmotique. Ce qui est différent de l'osmose inverse qui permet le passage de l'eau de la solution la plus concentrée vers la moins concentrée en exerçant une pression.

Dans un système osmotique, l'eau environnante passe à travers la membrane semi-perméable par phénomène d'osmose grâce à la présence d'agents osmotiques.

Le premier rapport d'un effet osmotique date de 1748, par Jean Antoine Nollet, un physicien Français (3). En 1877, Wilhelm Friedrich Philipp Pfeffer fait une expérimentation avec une membrane perméable à l'eau, mais imperméable au sucre, ce qui va permettre de séparer le sucre en solution de l'eau purifiée (3). Un flux d'eau traverse la membrane pour aller dans la solution de sucre qui ne peut être interrompue jusqu'à l'application d'une pression « π » sur la solution sucrée. Pfeffer a montré que la pression osmotique « π » est directement proportionnelle à la concentration de cette solution ainsi qu'à la température absolue. Dans les années qui ont suivi Jacobus Henricus Van't Hoff a démontré une analogie entre ces résultats et l'équation des gaz parfaits (3).

L'équation de la pression osmotique :

$$\pi = \Phi c R T \quad (4)$$

où :

π = pression osmotique (en Pascal (Pa))

Φ = coefficient osmotique : ce paramètre permet de quantifier la déviation du comportement d'un solvant par rapport à un comportement idéal suivant la loi de Raoult (sans unité)

c = concentration molaire en soluté dans le solvant (mol par litre (mol.L⁻¹))

R = constante des gaz parfaits (8,314 462 1 J mol⁻¹ K⁻¹)

T = température absolue de la solution (en Kelvin (K))

La pression osmotique, qui est une propriété colligative, dépend de la concentration en soluté dans une solution. Des solutions de différentes concentrations, possédant le même soluté ainsi que le même solvant, auront une pression osmotique proportionnelle à leurs concentrations. Par ailleurs, une pression osmotique constante et, donc, un flux d'eau entrant constant peuvent être obtenus grâce à un système osmotique qui possède une cinétique d'ordre zéro pour la libération de la SA (5).

Le flux osmotique d'eau traversant la membrane est donné par l'équation suivante :

$$dv/dt = AQ\Delta\pi/L \quad (6)$$

où :

dv/dt = flux d'eau traversant la membrane d'une surface A en cm^2 (en litre par heure ($\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$))

L = épaisseur de la membrane (en micromètre (μm))

Q = perméabilité (en mètre carré (m^2))

$\Delta\pi$ = différence de pression osmotique entre deux solutions de chaque côté de la membrane (en Pascal)

Cette équation est valable uniquement pour une membrane perméable à l'eau et imperméable aux agents osmotiques.

1.3. Intérêts des comprimés osmotiques par rapport aux comprimés conventionnels

Les comprimés osmotiques présentent plusieurs avantages par rapport aux comprimés conventionnels. En effet, les comprimés osmotiques suivent une libération avec une cinétique d'ordre zéro ce qui permet de ne pas avoir de pic de concentration plasmatique (7) et, ainsi, une diminution des effets indésirables. Avec une libération prolongée dans le temps, le nombre de prises par jour est ainsi diminué par rapport aux comprimés conventionnels. En plus d'une libération de cinétique d'ordre zéro, une libération retardée ou pulsatile peut être obtenue avec les comprimés osmotiques (8). La libération retardée permet d'obtenir une libération au site souhaité comme, par exemple, dans le colon. A titre d'exemple, nous décrirons dans la partie 3.2.2.4 un système osmotique qui cible le colon ainsi que son fonctionnement. La libération de la SA est indépendante du pH du tractus gastro-intestinal et de la motilité de celui-ci (4,9).

2. Description des différents constituants entrant dans la formulation des systèmes osmotiques

Un système osmotique est composé de plusieurs constituants : la SA et des excipients avec des rôles bien définis. Il y a les agents osmotiques qui font partie intégrante de tous les systèmes. Nous retrouvons aussi les agents de capillarité et les solubilisants, qui vont attirer l'eau et dissoudre la SA dans l'eau à l'intérieur du système. La membrane semi-perméable a pour rôle de réguler la vitesse de libération de la SA en agissant sur la pénétration de l'eau dans le système, via des régulateurs de flux, des agents porogènes, des polymères de pelliculage et des plastifiants.

2.1. Substance active

Toutes les SA ne peuvent pas être utilisées pour la formulation des systèmes osmotiques. En effet, les SA dont la demi-vie biologique est supérieure à douze heures (exemple : Diazépam), ainsi que celles dont la demi-vie biologique est inférieure à une heure comme la Pénicilline (45 minutes) ou le Furosémide (50 minutes) ne sont pas de bons candidats pour un système osmotique. Les SA idéales sont celles possédant une demi-vie biologique comprise entre une et six heures (4). Plusieurs exemples de SA formulées dans des systèmes osmotiques sont résumés dans le tableau 1. Les systèmes osmotiques cités dans le tableau seront détaillés par la suite dans la partie 3.2.

Tableau 1. Exemples de substances actives retrouvées dans des systèmes osmotiques.

Substance active	Demi-vie	Système osmotique	Référence bibliographique
Diltiazem	4 à 8 heures	Pompe Osmotique avec Porosité Contrôlée de la Paroi	(10)
Salbutamol	5 à 6 heures	Pompe Elémentaire Osmotique	(4)
Glipizide	2 à 4 heures	Pompe osmotique système Puh-Pull®	(11)
Vérapamil	3 à 7 heures	Pompe osmotique système Puh-Pull®	(11)
Nifédipine	3 heures	Pompe osmotique système Puh-Pull®	(4)
Prazosine	2 à 3 heures	Pompe osmotique système Puh-Pull®	(11)
Prednisolone	3,4 à 3,8 heures	Pompe Osmotique avec Porosité Contrôlée de la Paroi	(8)
Pseudo éphédrine	2 heures	Pompe Elémentaire Osmotique	(11)
Flurbiprofène	3,5 à 4 heures	Pompe Osmotique avec Porosité Contrôlée de la Paroi	(8)
Naproxène	13 heures	Pompe Osmotique Monolithique	(8)
Métoprolol	3 à 4 heures	Comprimé osmotique « en sandwich »	(7)
Aténolol	6 à 9 heures	Pompe Osmotique Monolithique	(8)

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) classe les SA en quatre classes en fonction de leur solubilité dans l'eau et de leur perméabilité (12) :

- Classe I : soluble et perméable
- Classe II : Peu soluble mais perméable
- Classe III : soluble mais peu perméable
- Classe IV : peu soluble et peu perméable

La solubilité est la capacité d'un soluté à se dissoudre dans un solvant. Selon la Pharmacopée Européenne, la solubilité des solutés varie de très soluble à pratiquement insoluble, dans le tableau 2, ci-dessous nous retrouvons les différents types de solubilités (13).

Tableau 2. Les différents types de solubilités décrites à la Pharmacopée Européenne (13).

Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvants			
	en mL/g de substance			
Très soluble	<	1		
Facilement soluble	de	1	à	10
Soluble	de	10	à	30
Assez soluble	de	30	à	100
Peu soluble	de	100	à	1000
Très peu soluble	de	1000	à	10 000
Pratiquement insoluble	>			10 000

2.2. Agents osmotiques

Les agents osmotiques sont des composants essentiels pour la formulation des systèmes osmotiques. En effet, ils permettent la pénétration de l'eau environnante à l'intérieur du système au travers de la membrane semi-perméable. En effet, ils sont dissous par l'eau environnante qui pénètre à

l'intérieur du système osmotique créant ainsi une pression osmotique. Cette dernière pousse la SA à l'extérieur du système via l'orifice de libération ou à travers des pores créés dans la membrane semi-perméable.

Les agents osmotiques généralement utilisés sont des composants ioniques constitués soit de sels inorganiques, soit de polymères hydrophiles solubles dans l'eau ou encore des carbohydrates et des acides aminés.

Dans le tableau 3, une classification d'exemples d'agents osmotiques selon leur nature physico-chimique est proposée.

Tableau 3. Exemples d'agents osmotiques utilisés pour la formulation des systèmes osmotiques classés selon leur nature (6,14).

Agent osmotique	Nature physico-chimique
Glycine	Acides aminés
Leucine	Acides aminés
Alanine	Acides aminés
Méthionine	Acides aminés
Chlorure de sodium	Agents inorganiques
Chlorure de potassium	Agents inorganiques
Sulfate de potassium	Agents inorganiques
Phosphate tribasique de sodium, 12 H ₂ O	Agents inorganiques
Phosphate dibasique de sodium, 7 H ₂ O	Agents inorganiques
Phosphate dibasique de sodium, 12 H ₂ O	Agents inorganiques
Phosphate dibasique de sodium anhydre	Agents inorganiques
Phosphate monobasique de sodium, H ₂ O	Agents inorganiques
Lactose-Fructose	Carbohydrates
Dextrose-Fructose	Carbohydrates
Sucrose-Fructose	Carbohydrates
Mannitol-Fructose	Carbohydrates
Fructose	Carbohydrates

Sucrose	Carbohydrates
Mannitol-Lactose	Carbohydrates
Dextrose	Carbohydrates
Mannitol	Carbohydrates
Carboxyméthylcellulose	Polymères organiques
Hydroxypropylméthylcellulose	Polymères organiques
Hydroxyéthylméthylcellulose	Polymères organiques
Méthylcellulose	Polymères organiques
Polyvinylpyrrolidone	Polymères organiques

Les agents osmotiques les plus couramment utilisés sont le *chlorure de sodium*, le *mannitol* ou la *PVP* que l'on retrouve dans la Pompe Osmotique avec Porosité Contrôlée de la Paroi (POPCP) (10,15) qui sera décrite dans la partie 3.2.2.3. Le *chlorure de potassium* est utilisé pour les comprimés osmotiques en sandwich (16).

2.3. Agents solubilisants

Les SA fortement solubles dans l'eau suivent une cinétique de libération d'ordre zéro. C'est-à-dire que la vitesse de libération de la SA dans le temps est indépendante de sa concentration. Les SA faiblement solubles dans l'eau ne sont pas de très bonnes candidates pour être utilisées dans des systèmes osmotiques. C'est pour cette raison que l'ajout d'agents solubilisants peut parfois être nécessaire pour moduler la solubilité de la SA à l'intérieur du système. En effet, ils augmentent la biodisponibilité de la SA en augmentant la solubilité de cette dernière.

Ils sont classés en trois catégories (17) :

1. Agents qui inhibent la cristallisation de la SA en se complexant avec comme la *PVP*, le *PEG* et les *Béta-cyclodextrines*
2. Agents qui forment des micelles avec une balance hydrophile lipophile élevée : le *polysorbate 20 (Tween 20®)*, le *polysorbate 60* et le *polysorbate 80*. Ils permettent de solubiliser des SA lipophiles dans l'eau.

3. Esters de citrate combinés à des tensioactifs anioniques comme le *Lauryl sulfate de sodium*.

2.4. Agents de capillarité

Les agents de capillarité sont des matériaux qui possèdent la capacité d'attirer l'eau à l'intérieur des systèmes osmotiques via le réseau poreux du système. Ils aident à augmenter la surface de contact entre la SA et l'eau. Ils diffèrent des agents osmotiques par leurs chaînes hydrophiles.

L'utilisation de ces agents a pour but d'augmenter le ratio de libération de la SA à travers l'orifice du système. Les agents de capillarité peuvent être gonflables comme la *bentonite* qui est une argile colloïdale, qui une fois dans l'eau gonfle de 10 à 15 fois de son volume original. Ils ont la caractéristique de physisorption avec l'eau, c'est-à-dire de créer un phénomène d'adsorption réversible dont le mécanisme s'interprète par des actions physiques de type de liaison de Van der Waals avec les molécules d'eau. Ils peuvent être utilisés en complément des agents osmotiques afin d'augmenter la quantité d'eau absorbée dans le système (18). Comme exemple d'agents de capillarité, nous pouvons citer : le *lauryl sulfate de sodium*, la *polyvinylpyrrolidone*, le *kaolin* (argile blanc), la *bentonite*, le *dioxyde de silice colloïdale*, l'*oxyde d'aluminium*, le *dioxyde de titane*, l'*oxyde de polyéthylène*, la *niacinamide*, le *polyéthylène glycol* et le *m-pyrol* (14).

Il arrive qu'un excipient puisse jouer le rôle d'agent de capillarité et solubilisant à la fois, comme le *lauryl sulfate de sodium* qui est un tensioactif anionique. Il est composé d'une chaîne de douze carbones et d'un groupement sulfate.

2.5. Membrane semi-perméable

Pour rappel, la membrane semi-perméable doit être perméable à l'eau mais pas aux solutés. Plusieurs types de polymères peuvent être utilisés pour la fabrication de cette dernière. Le choix des polymères est fait en fonction de la solubilité de la SA, ainsi que du ratio de libération souhaité. L'*acétate de cellulose* est communément utilisé comme polymère pour les membranes semi-perméables (19). Il est disponible avec différentes concentrations d'acétate : 32% et 38% (20). Il est également possible d'utiliser d'autres polymères comme

l'Acétate d'agar, le tri acétate d'amylase, le polyvinyléther, l'acide poly lactique, l'acide poly glycolique, le poly acétate, copolymère d'acide méthacrylique (Eudragit®) (21), le diacétate de cellulose, le tri acétate de cellulose, le propionate de cellulose, l'acétate de béta-glucane, l'acétobutyrate de cellulose et l'éthylcellulose (20).

Une membrane semi-perméable doit posséder quatre propriétés :

1. doit être suffisamment épaisse pour supporter la pression générée à l'intérieur du système. 200-300 µm (8).
2. doit posséder une perméabilité à l'eau et un pouvoir mouillant suffisant (4).
3. doit être biocompatible.
4. doit être rigide et ne doit pas gonfler au contact de l'eau (4).

2.6. Régulateurs de flux

Les systèmes osmotiques peuvent avoir dans leurs formulations des régulateurs de flux. Ces régulateurs sont présents à l'intérieur du système osmotique ou au sein de la membrane semi-perméable. Ils permettent de réguler la perméabilité de la membrane semi-perméable, soit en l'augmentant grâce à des polymères hydrophiles comme les *polyéthylène glycol (PEG)* de 300 à 6000 Dalton, *l'alcool poly hydrique*, soit en la diminuant grâce à des polymères hydrophobes tels que le *diéthylphtalate*, le *diméthoxyéthylphtalate* (6). Ils permettent d'obtenir un meilleur contrôle de la libération de la SA. Leur choix se fait aussi bien en fonction de la solubilité de la SA que de la vitesse de libération souhaitée.

2.7. Agents porogènes

Les agents porogènes sont particulièrement utilisés pour le développement de la POPCP qui sera décrite dans la partie 3.2.2.3. En effet, ce système permet la libération d'une SA peu soluble dans l'eau grâce à la formation d'une membrane poreuse. Les agents porogènes utilisés peuvent être des sels comme le *chlorure de sodium*, le *bromure de sodium*, le *chlorure de potassium*, le *sulfate de potassium* et le *phosphate de potassium* (6). Les *carbohydrates* comme le *sucrose*, le *glucose*, le *fructose*, le *mannose*, le *lactose*, le *sorbitol* et

le *mannitol* peuvent aussi être utilisés comme agents porogènes. Le chlorure de sodium ou le mannitol sont retrouvés dans la plupart des systèmes osmotiques (22).

2.8. Pelliculage : polymères et plastifiants

Les polymères de pelliculage sont des polymères organiques formés de monomères reliés grâce à des liaisons covalentes. Les polymères utilisés dans les systèmes osmotiques doivent être perméable à l'eau et imperméable aux solutés (23). Ces macromolécules peuvent former un film si leur poids moléculaire est supérieur à 20 000 Dalton (24). Il existe trois types de polymères de pelliculage : les gastro-solubles, les gastro-résistants ou les entériques qui sont solubles dans l'intestin et les polymères insolubles dans le tractus gastro-intestinal (24). Ces derniers sont particulièrement intéressants pour la fabrication des systèmes osmotiques. La Povidone® (POPCP), la Copovidone® (POPCP), la Cros-povidone® (POPCP), l'Eudragit® (Push-Pull®) et l'Opadry® (Push-Pull®) sont des exemples de polymères de pelliculage. Les trois premières cités sont gastro-solubles contrairement à l'Eudragit L® ou S® et l'Opadry CA®.

Les plastifiants sont des molécules de petites tailles qui vont pouvoir s'intercaler entre les chaînes polymériques. Ils réduisent le nombre de liaisons inter-chaînes permettant ainsi d'abaisser la température de transition vitreuse des polymères afin de les rendre plus souples et former un film plastique.

Les agents plastifiants possèdent plusieurs caractéristiques :

- Représentent 3 à 30% du film sec
- Faible poids moléculaire
- Tension de vapeur élevée
- Stabilité à la chaleur
- Inertie chimique (vis-à-vis de la SA)
- Affinité pour le polymère

Il existe trois groupes de plastifiants qui sont :

- Les polyols : *glycérol, polypropylène glycol, PEG* de 200 à 6000 Dalton.
- Les esters organiques : *phtalates de diéthyle, phtalate de dibutyle, sébacates de dibutyle, tri acétate de glycérol*. Ces plastifiants sont critiqués à cause de leur toxicité présumée (25) envers l'homme. Ils sont classés comme étant potentiellement cancérigène, mutagène et reprotoxique.
- Les esters naturels : Huile de ricin et plus précisément ses *triglycérides* et *monoglycérides acétylés*.

3. Classification et description des systèmes osmotiques en fonction de la voie d'administration

Dans cette partie nous décrivons les premiers systèmes osmotiques, qui sont implantables en sous cutanée. Dans la suite de ce travail nous allons nous focaliser sur les comprimés osmotiques destinés à la voie orale.

3.1. Systèmes osmotiques implantables

3.1.1. Pompe de Rose et Nelson

Historiquement le premier système basé sur la pression osmotique a été mis au point par Rose et Nelson en 1955 (26). Il s'agit d'un système implantable assurant un débit constant de 0,02 mL par jour de solution saturée pendant 100 jours. Ce système est composé de :

- trois chambres : une contenant du sel solide, une contenant de l'eau et une qui contient la SA,
- une membrane semi-perméable rigide et
- un diaphragme élastique.

La chambre contenant le sel solide et celle contenant l'eau sont séparées par une membrane semi-perméable. La différence de pression osmotique entre les deux chambres va faire déplacer l'eau depuis la chambre d'eau vers la chambre de sel. Ce qui a pour conséquence, l'augmentation du volume de la chambre de sel. Le diaphragme élastique présent entre la chambre contenant le sel et celle contenant la SA s'étend et entraîne la libération de cette dernière en dehors du système osmotique à travers l'orifice (voir Figure 1).

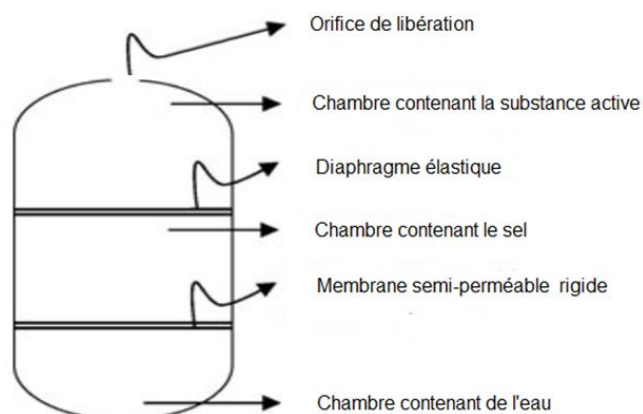


Figure 1. Pompe de Rose et Nelson, adaptée de (11).

3.1.2. Pompe de Higuchi-Leeper

Dans les années 1970, la pompe de Rose et Nelson fut modifiée par Higuchi et Leeper. Ces derniers, proposent un système qui ne possède pas de chambre d'eau et qui est activé en s'imbibant d'eau depuis l'espace environnant. Ce système peut être soit utilisé par voie orale, soit par voie implantable en sous cutanée. La pompe de Higuchi-Leeper est constituée d' :

- une chambre rigide,
- une chambre contenant la SA,
- un séparateur mobile,
- une membrane semi-perméable sous laquelle est fixé un support poreux et
- une chambre de sel, contenant du sel solide (sulfate de magnésium).

Dans ce système, l'eau est attirée dans la chambre de sel grâce au phénomène d'osmose. Elle passe au travers du support poreux et de la membrane semi-perméable. Le volume de la chambre de sel augmente et, ainsi, déplace le séparateur mobile vers la chambre contenant la SA et entraîne sa libération via l'orifice. Quand l'eau pénètre dans la chambre de sel ce dernier se dissout et forme une solution saturée de sel. La chambre rigide empêche l'augmentation du volume du système.

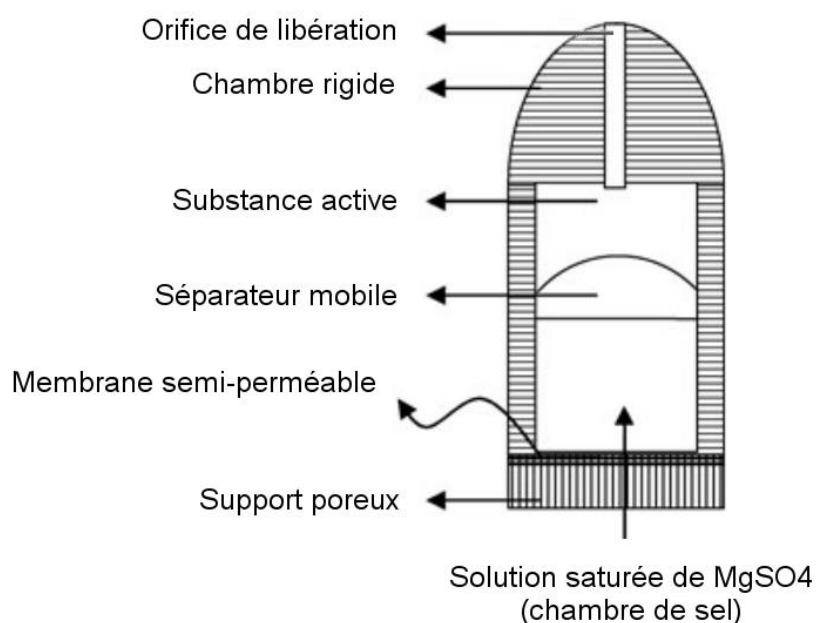


Figure 2. Pompe de Higuchi-Leeper, adaptée de (11).

3.1.3. Pompe de Higuchi-Theeuwes

Des modifications ont été apportées à la pompe de Higuchi-Leeper par Higuchi et Theeuwes. Cette nouvelle pompe comprend une membrane semi-perméable rigide extérieure entourant une couche solide de sel (sulfate de magnésium) qui joue le rôle d'agent osmotique et qui est délimitée par une membrane imperméable interne flexible. Au centre, une chambre contenant la SA est retrouvée. L'entrée de l'eau dans la chambre de sel applique une pression sur la chambre contenant la SA et provoque sa sortie via l'orifice de libération.

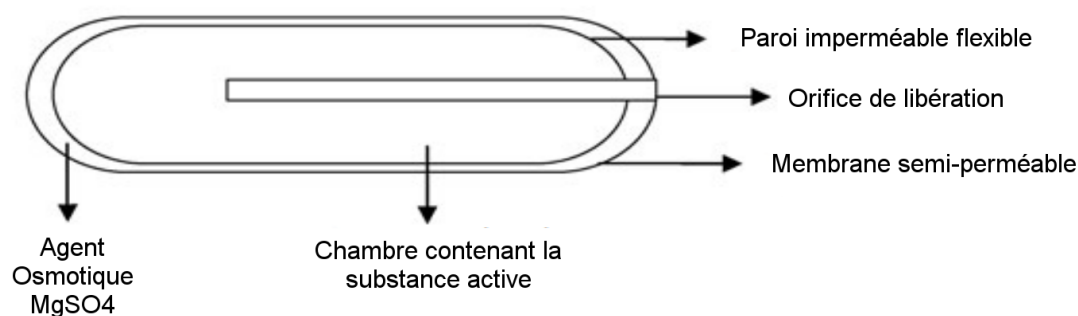


Figure 3. Pompe de Theeuwes et Higuchi, adaptée de (4).

Ces trois systèmes osmotiques sont les premiers systèmes historiques et sont encore utilisés de nos jours chez les animaux et chez l'homme pour le traitement de la douleur. Au Canada, le chronogésic est utilisé en voie sous cutanée (14).

La pompe de Rose et Nelson présente un inconvénient majeur, puisque l'action osmotique commence dès que l'eau est en contact avec la membrane semi-perméable. Il fallait donc stocker la pompe sans eau et la rajouter uniquement avant d'implanter la pompe.

3.2. Systèmes osmotiques oraux, classés selon la nature physico-chimique de la substance active

3.2.1. Substance très soluble à soluble dans l'eau

3.2.1.1. Pompe Osmotique Élémentaire

En 1975, Felix Theeuwes a simplifié la pompe de Rose et Nelson et a développé un système connu sous le nom de « Pompe Osmotique Élémentaire » (POE). Dans ce système, la SA et l'agent osmotique sont dans

le même compartiment. Une fois comprimé à l'aide d'une machine alternative ou rotative, le comprimé est pelliculé avec une membrane semi-perméable insoluble dans l'eau comme de l'*acétate de cellulose*. Puis un orifice d'un diamètre de 400-850 μm (27) est fait dans cette membrane semi-perméable grâce à un laser ou via un système de perçage mécanique. Lorsque le comprimé se trouve en contact avec l'eau environnante du tractus gastro-intestinal, l'agent osmotique comme par exemple du *chlorure de sodium* attire l'eau à l'intérieur du comprimé à travers la membrane semi-perméable. Ce qui va créer une solution saturée en SA à l'intérieur du comprimé. Comme la membrane semi-perméable n'est pas extensible, l'augmentation de volume causée par l'arrivée d'eau à l'intérieur du comprimé mène à une augmentation de la pression hydrostatique. Cette dernière libère la solution saturée en SA via l'orifice de façon contrôlée.

Entre 60 et 80% de la SA sont libérés à un taux constant depuis la POE. Un temps de latence compris entre 30 et 60 minutes est observé dans la plupart des cas, le temps que le comprimé absorbe l'eau avant que la distribution de cinétique d'ordre zéro ne commence. La POE ne fonctionne que pour les SA très soluble à soluble dans l'eau (28).

Hormis la fabrication de l'orifice de libération, d'un point de vue galénique la POE est un système osmotique relativement simple à fabriquer à l'échelle industrielle.

Dans ce système, la SA doit être très soluble ou soluble comme le tramadol, classe BCS I. (28).

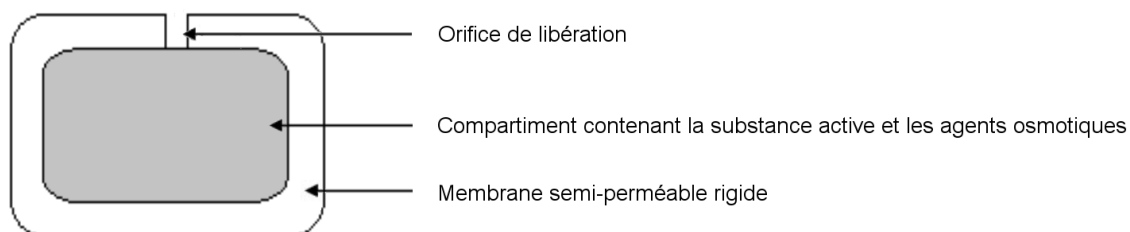


Figure 4. Pompe élémentaire osmotique, adaptée de (4).

3.2.1.2. Comprimé osmotique « en sandwich »

Dans ce système, la couche d'agents osmotiques se situe au milieu du comprimé. De chaque côté de celle-ci, nous retrouvons un compartiment contenant la ou les SA. De façon intéressante, deux orifices de libération sont présents (un de chaque côté du système).

Lorsque le système est en contact avec l'eau environnante, la couche d'agents osmotiques gonfle et entraîne la sortie de la SA via les deux orifices de libération. Ce système est une amélioration du système Push-Pull® (décrit dans la partie 3.2.2.4.), car il permet de libérer deux SA différentes comme de la metformine (classe BCS III) et de la répaglinide (classe BCS II) simultanément via deux orifices (29) suivant une cinétique de libération d'ordre zéro de manière prolongée dans le temps. Cette libération aura pour conséquence de réduire les effets indésirables dus à la prise concomitante de plusieurs médicaments par jour et de réduire le nombre de prise à une seule par jour. Dans ce système la membrane semi-perméable doit être insoluble dans l'eau comme *l'acétate de cellulose*. L'agent osmotique utilisé dans ce type de système est généralement du *chlorure de sodium* (29).

Ce système est plus complexe que la POE à fabriquer comme il s'agit d'un comprimé tri-couches, il y a alors trois étapes dans la compression. Dans un premier temps, il faut remplir la matrice délimitée par la chambre de compression avec le mélange contenant la première SA, puis rajouter le contenu du compartiment osmotique et enfin mettre le mélange contenant la deuxième SA. La compression de tout le comprimé se fait en une seule fois (29). De plus, deux orifices doivent être percés ce qui rend le procédé encore plus long et coûteux.

Dans ce système, la SA doit être très soluble ou soluble comme la metformine, classe BCS III (29).

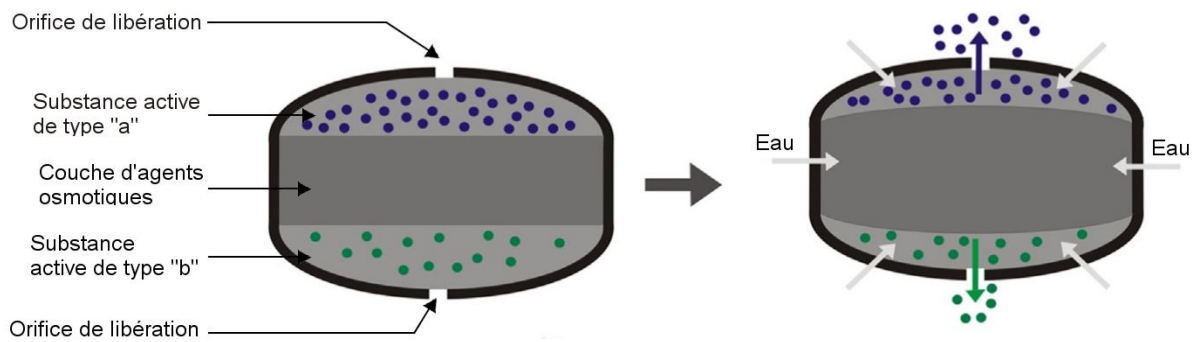


Figure 5. Comprimé osmotique en « sandwich », adaptée de (29).

3.2.1.3. Système de diffusion éclatant

Le système *éclatant* gagne en intérêt car il permet de délivrer la SA au site d'action voulu et au bon moment. Ce système permet de suivre le rythme circadien du patient. Il est utilisé lorsqu'une cinétique de libération d'ordre zéro n'est pas souhaitée et que la SA doit être délivrée rapidement après un temps de latence qui varie en fonction de la localisation du site d'action.

Ce système se présente sous la forme d'un comprimé pelliculé semblable à un comprimé conventionnel. Il est composé d'un noyau contenant la SA et les excipients dont les agents osmotiques et d'une membrane semi-perméable souple qui se rompt au site d'action souhaité (Figure 6).

Dans ce système la SA doit être très soluble ou soluble comme la venlafaxine, classe BCS I (30).

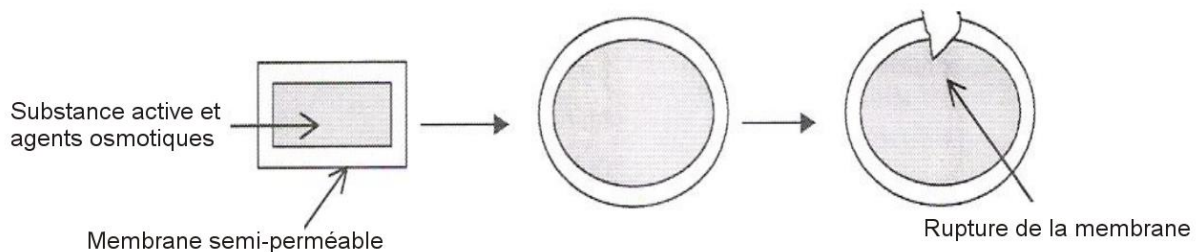


Figure 6. Système osmotique éclatant, adaptée de (11).

Ce système présente de nombreux avantages comme la possibilité d'être utilisé pour une action retardée aussi bien le jour que la nuit. La réduction de la

fréquence des prises permet une meilleure observance thérapeutique et aussi la réduction des effets secondaires. Ce système diminue l'irritation de la muqueuse gastro-intestinale et l'effet du premier passage hépatique. Il permet aussi de cibler un site spécifique comme, par exemple, le duodénum (Tableau 4). Un système contenant une membrane semi-perméable qui a la capacité de se rompre (*système éclatant*) : dans ce cas un mélange d'*acide citrique* et de *bicarbonate de sodium* est généralement utilisé pour obtenir un effet effervescent ce qui va provoquer la rupture de la membrane (4). Permettant ainsi, la libération de la SA encapsulée dans le milieu environnant.

Tableau 4. Exemples de pathologies avec leurs caractéristiques en fonction du rythme circadien.

Pathologies	Déroulement chronologique
Ulcère gastrique	Sécrétion d'acide est plus importante la nuit
Cancer	L'afflux de sang dans les tumeurs est trois fois plus important le jour
Ulcère duodéal	Sécrétion d'acide est plus importante la nuit
Hypercholestérolémie	Synthèse de cholestérol est plus élevée pendant la nuit
Arthrose	La douleur est plus élevée le soir
Hypertension artérielle	La pression sanguine est plus élevée pendant la journée

Pour suivre le rythme circadien des pathologies, la rupture de la membrane doit dépendre du pH. Par exemple, pour le traitement de l'ulcère gastro-duodéal, la membrane du système osmotique utilisé doit être gastro-résistante afin de ne pas se dissoudre dans l'estomac. Dans le cas de l'ulcère duodéal, qui est plus important la nuit, il est préférable de prendre le comprimé avant le dîner. Une fois arrivée au lieu de libération, la membrane semi-perméable va se dissoudre ou se rompre.

3.2.1.4. Capsule télescopique pour libération retardée

Ce système est constitué de deux parties distinctes. La première contient les agents osmotiques et est recouverte d'une membrane semi-perméable, alors que la deuxième renferme la SA. Ces deux parties sont séparées par une membrane de cire imperméable. Au fur et à mesure que l'eau pénètre dans le système, la partie contenant les agents osmotiques gonfle et exerce une pression sur les parois amovibles de la capsule. Cette pression permet de séparer les deux parties du système et donc provoquer la libération de la SA dans le milieu extérieur.

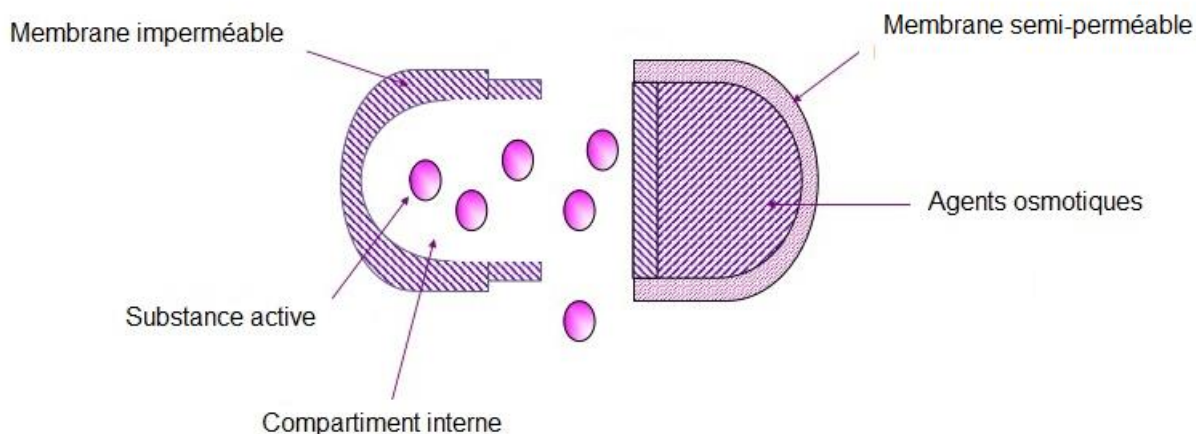


Figure 7. Capsule télescopique à libération prolongée, adaptée de (31).

Concernant le procédé de fabrication de ce type de système, dans un premier temps, il faut remplir la capsule avec les agents osmotiques puis ajouter la cire qui sépare le compartiment osmotique de celui contenant le mélange SA et excipients. Ensuite il faut refermer la capsule avec la partie amovible. Seule une partie de la capsule est semi-perméable. La rupture brutale de ce système peut provoquer des effets indésirables, comme par exemple, une irritation de la muqueuse au site de libération. Le système osmotique éclatant est pour les industriels plus simple à réaliser que celui-ci.

3.2.2. Substance active peu ou insoluble dans l'eau

3.2.2.1. Pompe osmotique monolithique

La pompe osmotique monolithique est un système très simple constitué d'agents osmotiques, d'une SA peu ou insoluble dans l'eau, d'agents mouillants comme des polysorbates (Tween®) ou des esters de sorbitane (Span®) et d'une membrane semi-perméable. Une fois que l'eau pénètre dans le système, la SA peu ou insoluble dans l'eau est en suspension dans une matrice. En contact avec l'eau environnante, la membrane externe se dissout progressivement pour atteindre 100% de libération de la SA après 12h (15). Nous pouvons utiliser par exemple du PEG 6000 (32) qui est soluble dans l'eau. La SA est libérée sous forme de suspension.

Les avantages de ce système par rapport aux autres systèmes osmotiques sont :

- la fabrication facilitée car absence d'orifice de libération,
- le coût de fabrication moindre et
- la libération de SA peu ou insoluble dans l'eau comme par exemple de la nifédipine classe BCS II (32)

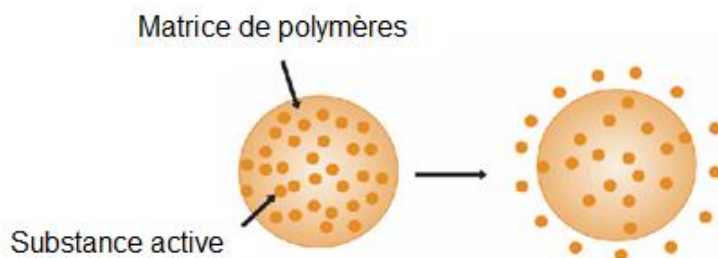


Figure 8. Pompe osmotique monolithique, adaptée de (33).

Le procédé de fabrication de ce système est similaire à celui de la POPCP décrit dans la partie 3.2.2.3. Il faut mélanger la SA avec l'agent mouillant avec un ratio de 1:5 (32). Une fois ce mélange solide effectuée, nous mélangeons ensuite avec l'agent osmotique. Dans la fabrication de ce système il n'y a pas de granulation humide, c'est de la compression directe.

Le fait de pouvoir faire de la compression directe est un avantage comparé à la fabrication des autres comprimés osmotiques qui doivent passer par une étape de granulation humide puis le séchage avant la compression.

3.2.2.2. Système osmotique avec une deuxième chambre non extensible

Ce système osmotique est composé de deux chambres. La première contient des agents osmotiques comme, par exemple, du *chlorure de sodium* (20) et est entouré d'une membrane semi-perméable interne rigide. Ainsi qu'un orifice interne qui donne sur la deuxième chambre qui contient la SA. Une fois dans le tractus digestif, l'eau environnante pénètre dans les deux chambres via les membranes semi-perméables externe et interne. Suite à l'arrivée de l'eau, la SA et les agents osmotiques sont dissous. Les agents osmotiques sous forme de solution passent au travers de l'orifice interne pour arriver dans la chambre contenant la SA et ainsi, l'expulser sous forme de solution à l'extérieur du système. Ce type de comprimé osmotique est particulièrement apprécié pour éviter l'irritation du tractus digestif par certaines SA. En effet, avec les autres systèmes osmotiques la SA sort du système à saturation, ce qui n'est pas le cas ici (20). En revanche, la fabrication de ce système est très complexe. Il faut en effet commencer par fabriquer la première chambre puis la pelliculer pour former la membrane semi-perméable et enfin percer l'orifice de libération. Autour de cette première chambre il faut ensuite rajouter la chambre contenant la SA, puis pelliculer le tout et percer un autre orifice.

D'un point de vue industriel, la fabrication de ce système n'est pas adaptée pour une production à grande échelle.

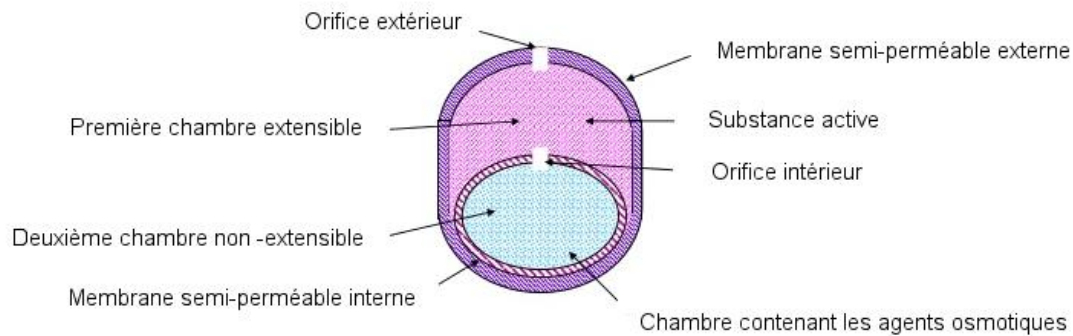


Figure 9. Système osmotique avec une deuxième chambre non extensible, adaptée de (34).

3.2.2.3. Pompe osmotique avec porosité contrôlée de la paroi

Dans le système de pompe osmotique avec porosité contrôlée de la paroi (POPCP), la membrane semi-perméable est faite avec des matériaux solubles dans l'eau comme le PEG 400 (35) et insolubles dans l'eau comme l'acétate de cellulose (35). Le PEG 400 joue le rôle d'agent porogène, dans ce cas. Il est le seul à se dissoudre dans l'eau environnante et, donc, à créer un réseau poreux au travers de la membrane semi-perméable. Avec cette combinaison, la libération contrôlée dure 12 heures (35).

L'eau pénètre dans le système grâce au gradient de pression osmotique. La SA sort par diffusion passive à travers les multiples pores de la membrane, dans ce système il n'y a pas de temps de latence (15). Grâce à la pression hydrostatique. Dans ce système les agents osmotiques sont mélangés avec la SA dans un seul compartiment. L'arrivée de l'eau dans le système pousse la sortie de la SA au travers des pores formés dans la membrane semi-perméable.

Les avantages des POPCP par rapport aux autres systèmes osmotiques sont qu' :

- il n'y a pas besoin de perçage au laser pendant la production,
- la production à grande échelle (scale up) est simple et
- utile pour les SA insolubles ou peu solubles comme par exemple du glipizide, classe BCS II (36).

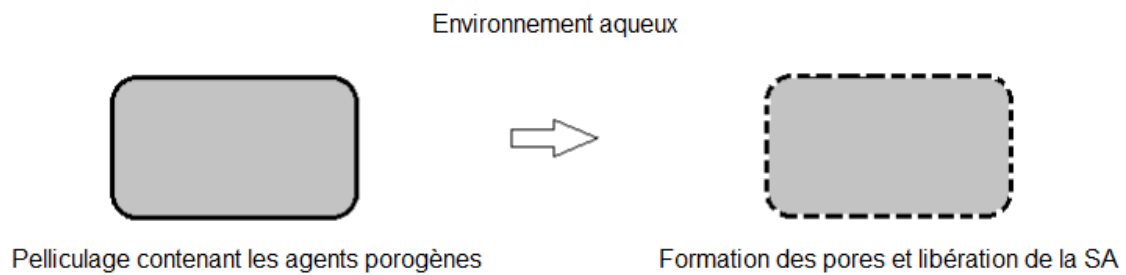


Figure 10. Pompe osmotique avec porosité contrôlée de la paroi, adaptée de (4).

3.2.2.4. Système osmotique qui cible le colon

Le système osmotique qui cible le colon (OROS-CT) permet de délivrer de façon spécifique, plusieurs SA dans le colon. Ce type de système est utilisé dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin comme, la maladie de Crohn (37), en une à deux prises par jour. Ce système peut être composé d'un seul système osmotique de type Push-Pull[®] (voir partie 3.2.2.6) ou de cinq à six systèmes de types Push-Pull[®] encapsulés dans une gélule de gélatine qui se dissout dès son arrivée dans l'estomac.

Le pH du colon proximal est généralement de 7 et celui du colon distal est de 7,4 (38). Ces valeurs de pH varient d'un individu à un autre et au sein d'un même individu. L'enrobage gastro-résistant peut être fait avec de l'Eudragit S100[®] (les groupements R sont des méthyl, Figure 11) (39) qui se dissout à un pH supérieur à 7 (40). Une fois arrivé dans le colon, cet enrobage (l'Eudragit S100[®]) se dissout permettant l'entrée d'eau à l'intérieur des systèmes ainsi que la sortie de la SA via l'orifice de libération à une vitesse contrôlée. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, le pH de l'intestin est plus bas que chez des personnes saines. D'un point de vue théorique, il est possible que la SA ne soit pas libérée car le pH de dissolution de l'Eudragit S100[®] n'est pas atteint.

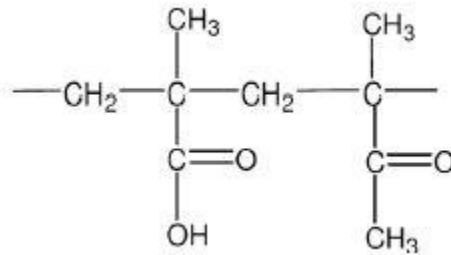


Figure 11. Structure de l'Eudragit S100®, prise de (39).

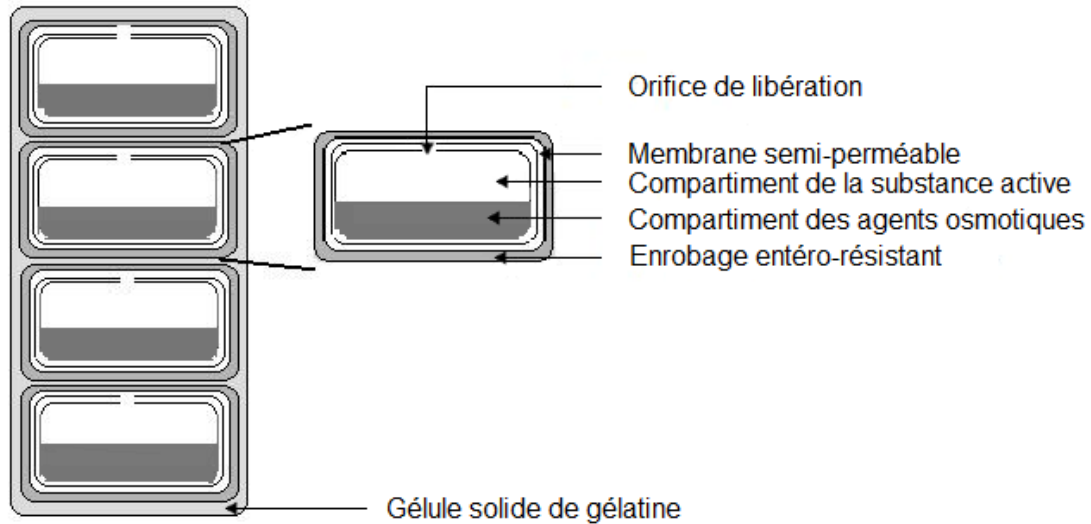


Figure 12. Système osmotique qui cible le colon (OROS-CT), adaptée de (41).

Il est possible d'utiliser un polymère qui ne se dissout pas en fonction du pH mais via des enzymes présentes dans le colon. Un mélange de *nutriose* et d'*éthylcellulose* (38) pourrait être utilisé pour enrober chaque système Push-Pull® formant le système osmotique qui cible le colon. Le *nutriose* est soluble dans l'eau. Environ 10 à 15% de celui-ci sont hydrolysés et absorbés dans l'intestin grêle, environ 85% sont fermentés dans le colon grâce aux enzymes présentes dans le colon. L'*éthylcellulose* empêche une dissolution prématurée dans le tractus gastro-intestinal.

Dans ce système, la SA doit être insolubles ou peu solubles comme par exemple du glipizide (36) classe BCS II.

3.2.2.5. Système osmotique liquide

Il existe trois systèmes osmotiques liquides différents (42) :

- Liquid-Oral Release Osmotic system (L-OROS) capsule molle (Figure 13)
- L-OROS capsule solide (Figure 14)
- L-OROS à libération retardée (Figure 15)

Le système L-OROS a été conçu pour administrer des SA sous forme de formulations lipophiles liquides, grâce à quoi la biodisponibilité des composés actifs insolubles dans l'eau est augmentée et une libération contrôlée est fournie entre 2 et 24 heures.

Dans ce système, le **L-OROS capsule molle** convient à la libération contrôlée de formulations liquides lipophiles. Il permet la libération de la SA en solution dans le tractus gastro-intestinal. Le **L-OROS capsule molle** est constitué de l'intérieur vers l'extérieur :

- d'une SA qui est contenue dans une capsule de gélatine molle, entourée par une membrane intérieure imperméable souple,
- d'une couche d'agents osmotiques et
- d'une membrane semi-perméable.

L'orifice de libération est formé à travers les trois couches (42). Lorsque le système est en contact avec l'eau environnante, cette dernière pénètre à travers la membrane semi-perméable externe entraînant le gonflement de la couche d'agents osmotiques. Ce gonflement provoque la compression de la capsule de gélatine molle générant une pression hydrostatique à l'intérieur du système, ce qui éjecte la SA du système, comme le montre la Figure 13.

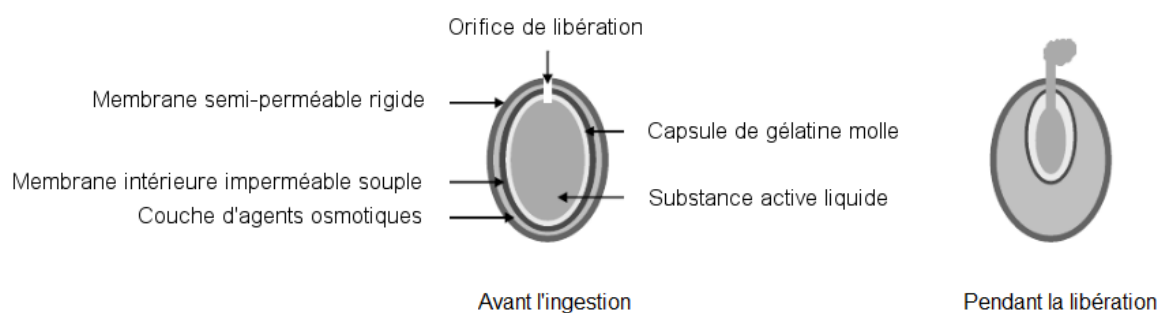


Figure 13. L-OROS capsule molle, adaptée de (43).

L-OROS capsule solide est composé d'une couche d'agents osmotiques et d'une couche de SA lipophile sous forme liquide et d'un orifice de libération. Quand l'eau pénètre dans le système la couche d'agents osmotiques gonfle et provoque la sortie de la SA.

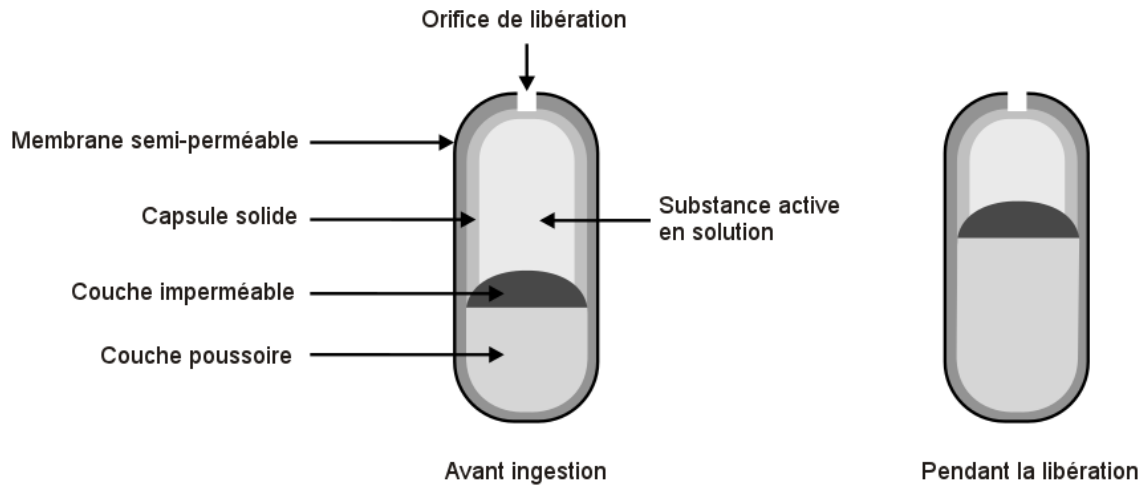


Figure 14. L-OROS capsule solide, adaptée de (42).

L-OROS à libération retardée va libérer la SA de manière pulsatile. Il est composé de trois couches différentes. Une couche placebo retardatrice. Cette couche sort en premier du système afin de retarder la sortie de la SA. Une couche de SA lipophile sous forme liquide ainsi qu'une couche d'agents osmotiques. Les trois couches sont entourées d'une capsule gélatineuse. Le tout englobé dans une membrane semi-perméable rigide.

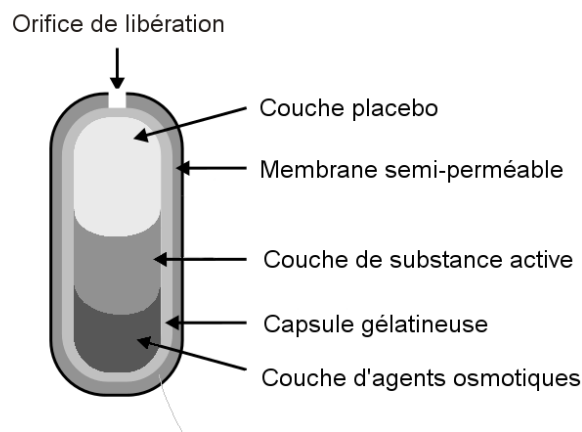


Figure 15. L-OROS à libération retardée, adaptée de (42).

L'orifice de libération de ce système est percé sur l'extrémité de la couche placebo, ainsi que sur la capsule. Lorsque la couche d'agents osmotiques augmente de volume, la couche placebo est expulsée en premier du système retardant ainsi la libération de la SA. Ce délai peut s'étendre d'une heure jusqu'à dix heures, cela dépend de la perméabilité de la membrane et de l'épaisseur de la couche placebo.

Les avantages des systèmes L-OROS par rapport aux systèmes conventionnels sont :

- une augmentation de la biodisponibilité des SA lipophiles qui ne seront pas absorbées dans l'estomac, l'absorption est possible grâce à l'ajout de tensio-actifs,
- une concentration sanguine uniforme dans le temps,
- une réduction de l'effet de premier passage hépatique,
- une réduction du nombre de prise par jour, Cette avantage est commun à tous les systèmes osmotiques et
- une meilleure observance thérapeutique grâce à la diminution du nombre de prises par jour.

3.2.2.6. Pompe osmotique : système Push-Pull®

Le système Push-Pull® est apparu dans les années 1980. Il s'agit d'un système modifié de la POE. Ce système permet de délivrer une SA faiblement soluble ou insoluble dans l'eau avec une vitesse de libération constante. Il existe deux types de systèmes Push-Pull®.

Le premier type est composé de deux compartiments, l'un contenant la SA (compartiment « Pull ») et l'autre contenant les agents osmotiques (compartiment « Push ») (Figure 16). Le deuxième type est composé d'un compartiment contenant les agents osmotiques et de deux compartiments contenant deux SA (Figure 17).

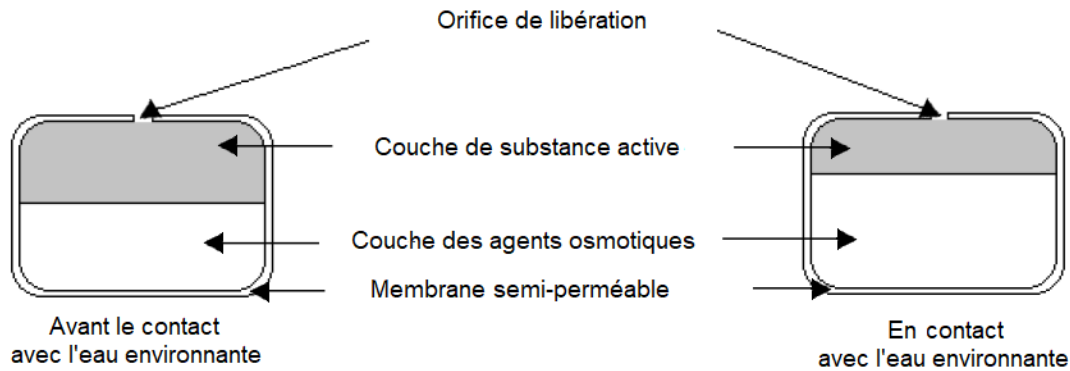


Figure 16. Système Push-Pull® bi-compartmental, adaptée de (4)

Dans ce système la SA doit être insolubles ou peu solubles comme par exemple du glipizide (36) classe BCS II. Le procédé de fabrication du ce type système sera décrit dans la partie 4. Le deuxième type est composé de trois compartiments dont deux qui contiennent des SA différentes.

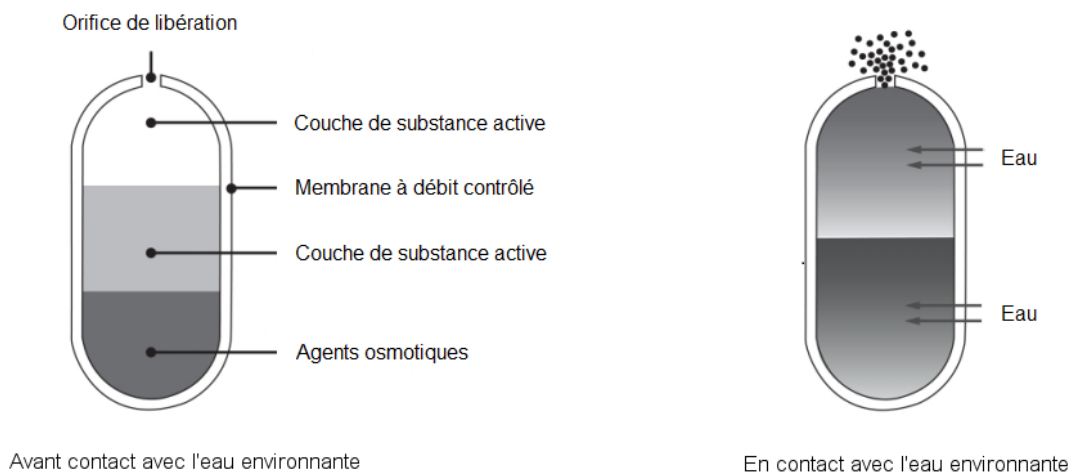


Figure 17. Système Push-Pull® tri-compartmental, adaptée de (4).

Tout le système est entouré d'une membrane semi-perméable insoluble, fait généralement en *acétate de cellulose*. Une fois dans le tractus gastro-intestinal, l'eau environnante pénètre dans les deux compartiments. Le compartiment d'agent osmotique gonfle avec l'arrivée de l'eau et pousse le compartiment de la SA. La SA sort de ce système via l'orifice de libération. Il n'y a pas de séparation physique entre les deux ou les trois compartiments.

4. Exemple de procédé de fabrication de type de Push-Pull®

Les comprimés Push-Pull® contiennent deux compartiments : le compartiment « Push » qui contient les agents osmotiques et le compartiment « Pull » qui contient la SA et les excipients. Le mélange et la granulation des deux compartiments se font de manière séparée.

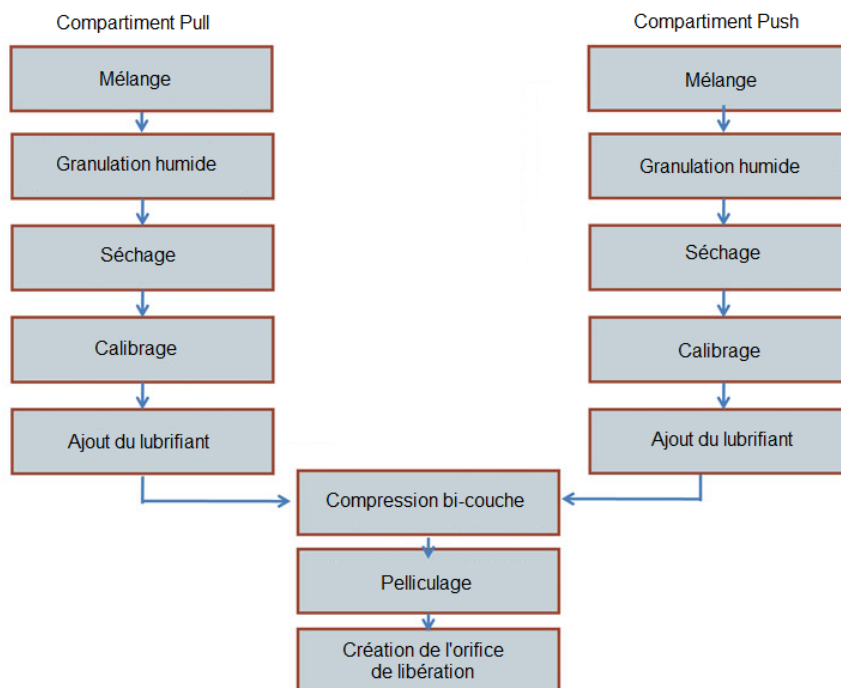


Figure 18. Schéma représentant le procédé de fabrication du système Push-Pull®, adaptée de (44).

Une fois les deux mélanges préparés, une compression de type bicouche est effectuée. Le premier mélange à être introduit dans la chambre de compression est celui du compartiment « Push », puis celui du « Pull ». Le comprimé est, par la suite, pelliculé pour former la membrane semi-perméable insoluble dans l'eau à base d'*acétate de cellulose* par exemple. L'orifice de libération est réalisé par perçage au laser ou mécanique (45).

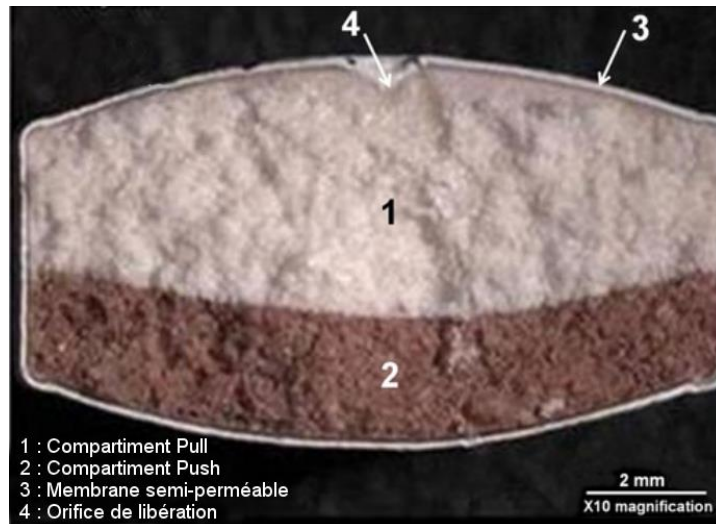


Figure 19. Photo d'une coupe réalisée sur un système de type Push-Pull®, adaptée de (44).

Lors de la fabrication de comprimés conventionnels, il est nécessaire de réaliser des essais sur ceux-ci comme l'uniformité de masse, la masse moyenne, la friabilité, le temps de désagrégation, le temps de dissolution, la dureté. L'uniformité de teneur doit être réalisée si la teneur en SA est inférieure à 2mg.

Les comprimés Push-Pull® n'ont pas besoin de subir les mêmes essais, par exemple, le test de désagrégation, ici, n'apporte aucun intérêt, car ce comprimé ne se dissout pas dans le temps.

Il est nécessaire, lors de l'étape de pelliculage, de vérifier la prise en masse des comprimés pour s'assurer d'obtenir une formulation optimale. Une fois pelliculé, le test de friabilité n'est plus nécessaire, car le comprimé est dit « enrobé ».

Le test de dissolution doit être réalisé, car il permet de s'assurer que la vitesse de libération de la SA suit une cinétique d'ordre zéro ce qui est un requis pour ce type de comprimé.

Nous avons décrit différents types de systèmes osmotiques, ainsi qu'un procédé de fabrication du système Push-Pull®. Nous allons ensuite voir des paramètres de formulation du système Push-Pull® et de la POE, qui peuvent influencer la vitesse de libération de la SA. Nous avons fait le choix de décrire les différents paramètres pour ces systèmes uniquement, car ce sont ceux que l'on retrouve sur le marché.

5. Exemples de paramètres influençant la libération de la substance active encapsulée à partir des comprimés osmotiques de types Push-Pull® et pompe osmotique élémentaire.

Dans une cinquième partie, nous allons, aborder différents paramètres de fabrication qui peuvent moduler la libération de la SA encapsulée à partir de certains systèmes osmotiques précédemment décrits. En effet, lors de la fabrication de tels systèmes, les paramètres suivants doivent être maîtrisés pour obtenir une libération optimale.

Pour ce faire, il est possible de modifier soit :

- la concentration en SA dans le système,
- l'épaisseur de la membrane semi-perméable,
- la quantité d'agents osmotiques (46) et
- le diamètre de l'orifice.

Dans cette partie, nous exposons les résultats d'études décrites dans la littérature au sujet des comprimés osmotiques de types Push-Pull® et POE. La dissolution des comprimés Push-Pull® a été faite dans un appareil de dissolution de type II, à 50 rotations par minute en condition « sink ». Dans des volumes de 900 mL simulant le milieu intestinal à pH 7,5 sans pancréatine (46).

5.1. Impact de la concentration en substance active

Un exemple de système osmotique de type Push-Pull®, dans lequel l'influence de la concentration en SA a été étudiée. Il a été démontré que la vitesse de la libération est proportionnelle à la concentration en SA dans le compartiment « Pull » (44). Dans la première partie de l'étude la composition du compartiment « Push » reste identique (Tableau 5). Seule celle du compartiment « Pull » a été modifiée en augmentant les quantités de SA (Tableau 6) et en diminuant celle du Polyox® (Tableau 7) qui joue le rôle d'agent de capillarité.

Tableau 5. Composition du compartiment « Push » (44).

Composition du compartiment Push	Quantité %(m/m)	Rôle de l'excipient
Oxyde de polyéthylène (Polyox®)	64,0	Agent de capillarité
Chlorure de sodium	35,0	Agent osmotique
Oxyde de fer rouge	0,5	Colorant
Stéarate de magnésium	0,5	Lubrifiant
Total : 130mg	100	

Afin de démontrer l'impact de la concentration en SA, ils ont utilisé trois SA différentes qui sont : le glipizide, la théophylline, et du paracétamol, à des dosages différents (Tableau 6), pour démontrer la relation entre la concentration en SA et le profil de libération de celle-ci (44). Les différentes concentrations sont testées chacune séparément.

Tableau 6. Les différents dosages de substances actives utilisés (44).

Substances actives	Solubilités	Dosages en mg
Glipizide	0,02mg/mL	11-50
Théophylline	8mg/mL	11-50-100
Paracétamol	14mg/mL	11-50-100

Le glipizide est pratiquement insoluble (classe BCS II), la théophylline est très peu soluble (classe BCS I) et le paracétamol est peu soluble (classe BCS I)

Tableau 7. Les différentes compositions du compartiment Pull (44).

Composition	Quantité (%(m/m))
SA (glipizide, théophylline, paracétamol)	5,6%-25,0%-50,0%
Oxyde de polyéthylène (Polyox [®] N-80)	93,9%-74,5%-49,5%
Stéarate de magnésium	0,5%
Total (200mg)	100%

Le pelliculage du comprimé est réalisé avec de l'Opadry[®] CA. Ce pelliculage est spécifique des systèmes osmotiques. Il est composé de polymères *d'acétate de cellulose*. La diminution de la proportion d'agent de capillarité dans le compartiment « Pull », suite à l'augmentation de la proportion en SA, entraîne des difficultés lors de la compression (44).

Les profils de libération des trois SA sont assez proches pour le dosage de 11mg. Par ailleurs, la compression avec ce dosage ne pose pas de problème. Le ratio de libération est de 100% après 20 heures.

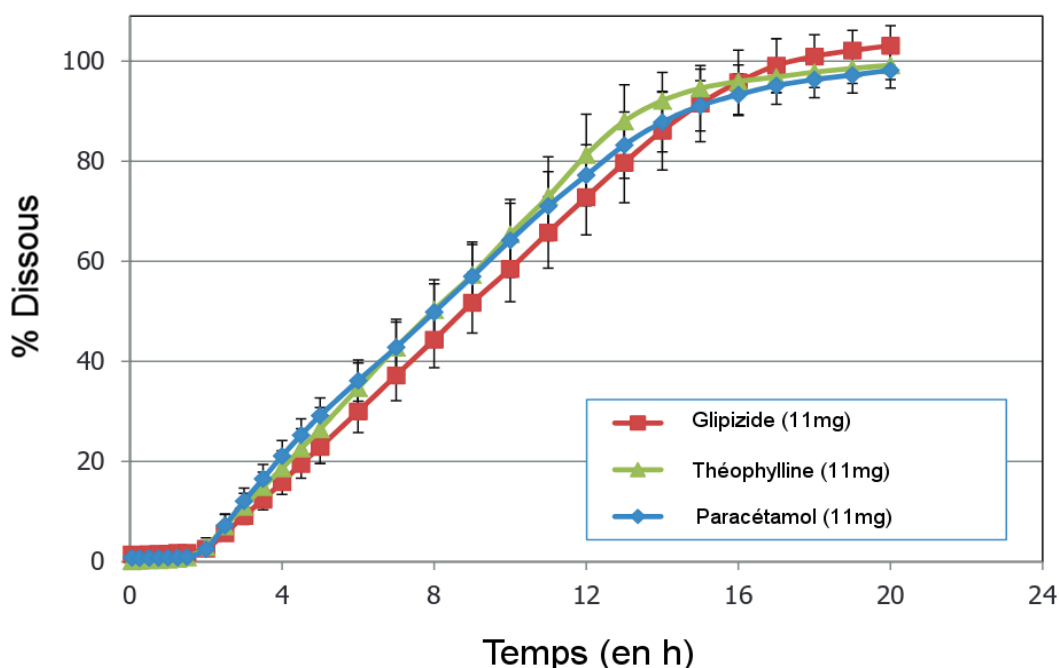


Figure 20. Différents profils de libération des trois substances actives dosées à 11mg, à partir du système Push-Pull[®], adaptée de (44).

A la dose de 50 mg, les profils de libération sont différents de ceux observés à la dose de 11mg. En effet, nous constatons que 100% de la théophylline sont libérés après 12 heures contrairement à la dose de 11mg (80% après 12 heures). Le ratio de libération est de 100% après 20 heures pour les trois différentes SA.

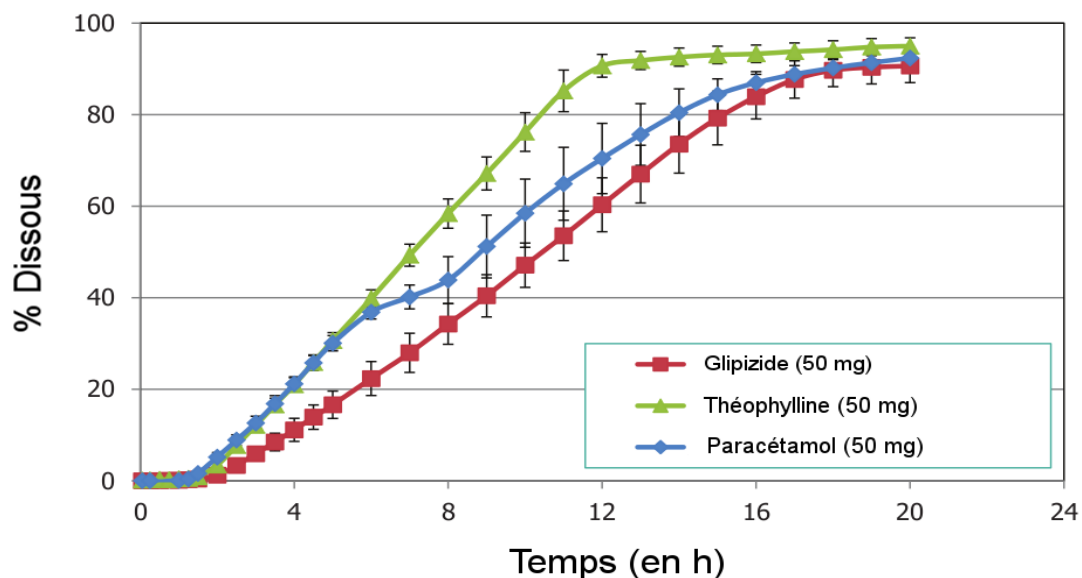


Figure 21. Différents profils de libération des trois substances actives dosées à 50mg, à partir du système Push-Pull®, adapté de (44).

Sinon nous prenons le cas de la théophylline, à la dose de 100mg, en plus des problèmes de compression, la libération ne suit plus le profil recherché. Le ratio de libération ne dépasse pas les 20%. Cette différence de libération est due à une trop grande différence de viscosité entre les compartiments Push et Pull.

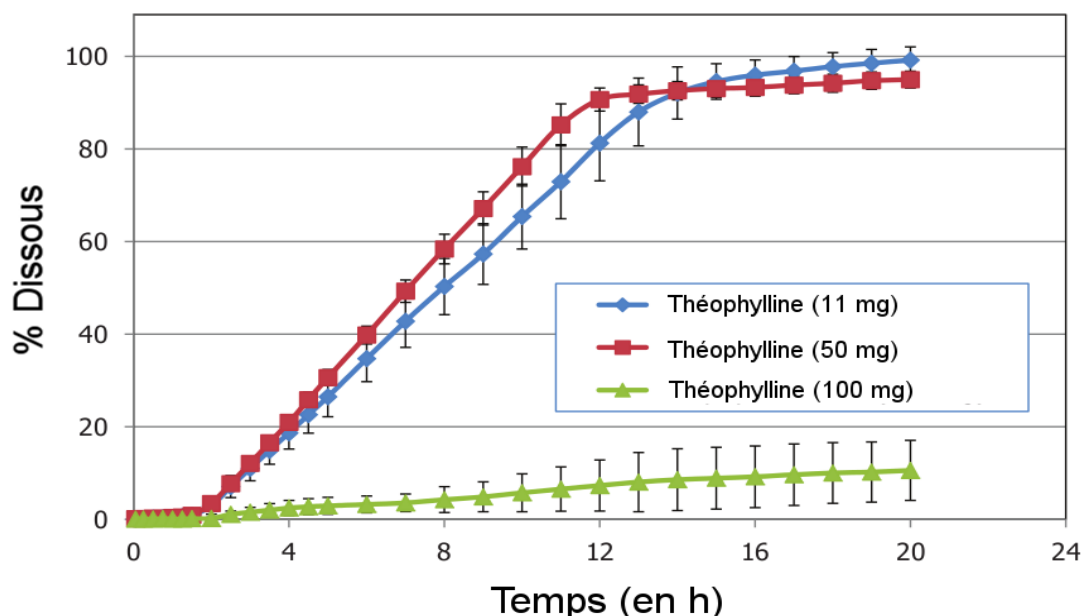


Figure 22. Différents profils de libération de la Théophylline à 3 dosages différents, à partir du système Push-Pull®, 11, 50 et 100mg adapté de (44).

Le profil de libération le plus adapté est obtenu quand la concentration en SA dans le système ne dépasse pas 25%. Au-delà, la cinétique de libération n'est plus d'ordre zéro. Il est donc important de bien maîtriser ce paramètre lors du développement d'un nouveau système osmotique. Si les doses de SA doivent être augmentées, il est nécessaire de modifier la concentration des excipients pour maîtriser la vitesse de libération.

5.2. Membrane semi-perméable

L'épaisseur et la proportion en masse de la membrane sont des facteurs essentiels pour contrôler la vitesse de libération de la SA. L'épaisseur de la membrane a un effet sur le temps de latence. En effet, plus la membrane est épaisse plus le temps de latence sera long (44). Le pourcentage en masse de la membrane semi-perméable par rapport aux autres constituants joue sur la vitesse de libération. Il faut donc déterminer un pourcentage idéal afin d'obtenir un système optimisé en fonction de la durée de libération de la SA souhaitée. La Figure 23 montre les pourcentages de libération du glipizide depuis un système Push-Pull® ayant une membrane semi-perméable à 8% (m/m) du comprimé, 10% et 12%. Nous constatons qu'avec une membrane semi-perméable qui représente 8% de la masse du comprimé, la vitesse de libération est assez rapide. Après

12 heures environ, 90% de la SA sont libérés comparativement à 70% pour une membrane semi-perméable à 10 et 12% en masse du comprimé (44). Les profils de libération à 10 et 12% sont assez proches.

Dans cet exemple, pour une libération prolongée dans le temps, il est donc préférable de choisir une membrane-semi perméable à 10 ou 12 % en masse. Par ailleurs, nous pouvons voir qu'on obtient une libération de 100% entre 16 et 20 heures, pour les trois essais. Ce qui est indispensable pour diminuer le nombre de prise par jour.

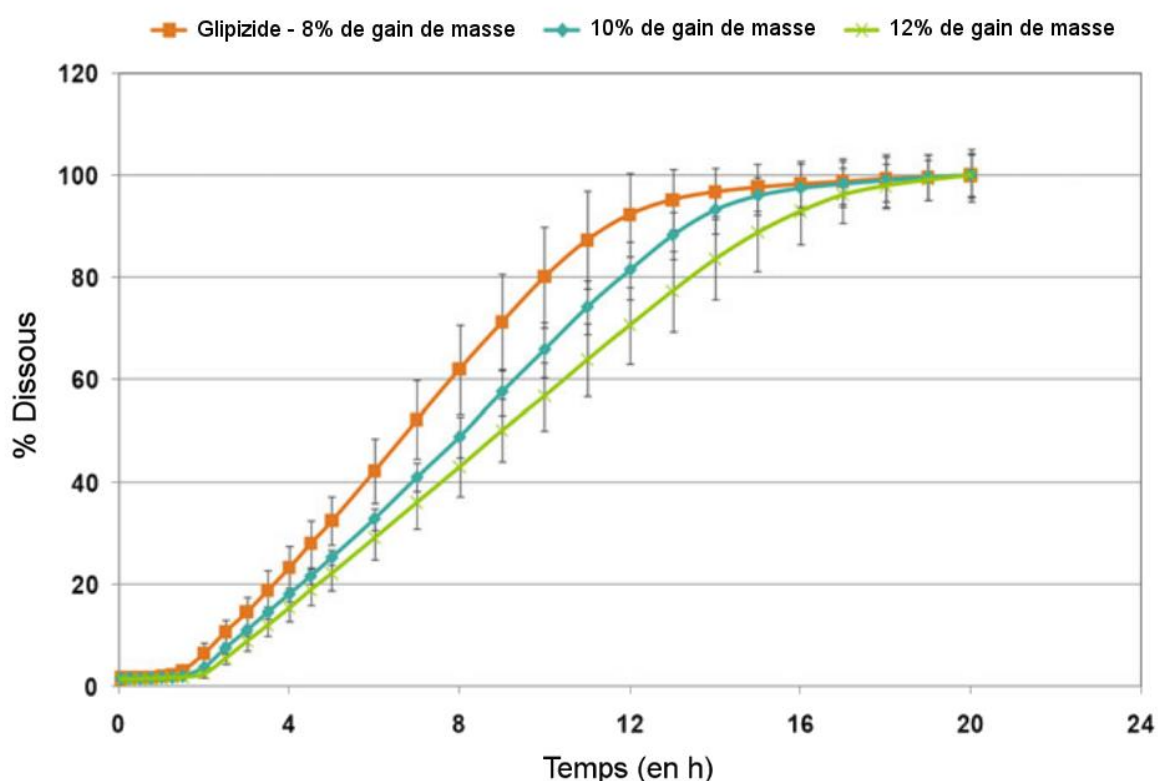


Figure 23. Profils de libération du glipizide à partir d'un comprimé Push-Pull® en fonction du pourcentage massique de la membrane semi-perméable, adaptée de (44).

La Figure 24 montre le comportement du comprimé Push-Pull® de glipizide dans le temps. Le graphique montre une prise en masse du comprimé d'environ 16% au bout de deux heures, délai qui correspond à son temps d'hydratation. Une fois ce pourcentage atteint, la masse du comprimé reste quasiment identique. Ces deux heures correspondent donc au temps de latence qui est nécessaire pour activer le système. Une fois ce délai passé, la SA est poussée au travers

de l'orifice de libération à une vitesse constante dans le temps suivant une cinétique d'ordre zéro.

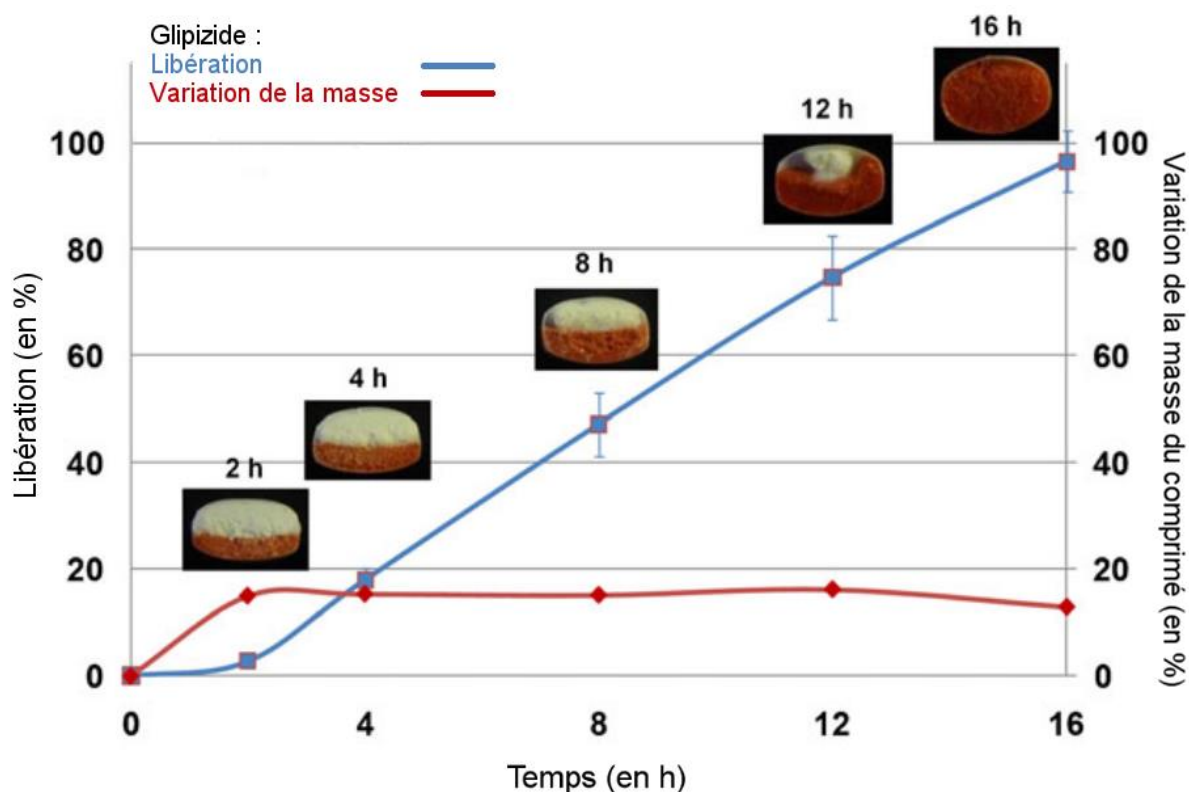


Figure 24. Graphique représentant le profil de libération (en bleu) du glipizide à partir d'un comprimé Push-Pull® enrobé d'une membrane semi-perméable qui représente 12% en masse, ainsi que la variation en masse (en rouge) du comprimé en fonction du temps, adapté de (44).

5.3. Agents osmotiques

La quantité d'agents osmotiques présents dans le compartiment « Push » a une influence sur la vitesse de libération de la SA encapsulée à partir du compartiment « Pull ». La Figure 25 montre les profils de libération du glipizide en fonction du pourcentage d'agent osmotique présent dans le compartiment Push. Les auteurs ont testé plusieurs formules avec différents pourcentages de *chlorure de sodium* : 0%, 5%, 10%, 20%, 50% et 75%.

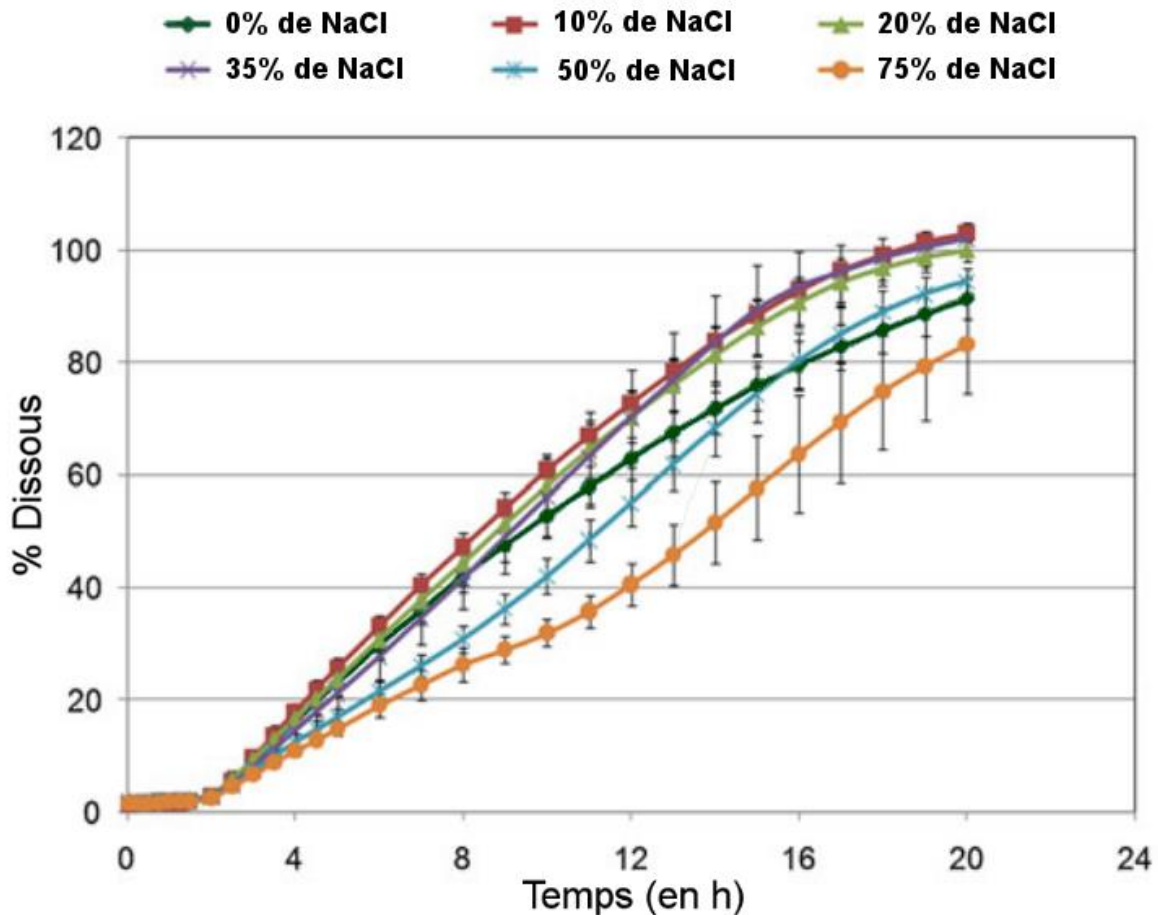


Figure 25. Graphique représentant les différents profils de libération du glipizide en fonction du temps avec différentes concentrations en agent osmotique dans le compartiment « Push », adaptée de (44).

Nous constatons que les profils de libération sont similaires pour les pourcentages en agent osmotique de 10 (rouge), 20 (vert clair) et 35% (violet) avec une libération complète au bout de 20 heures. A 0 (vert foncé), 50 (bleu) et 75% (orange) la libération de la SA n'est pas complète au bout de 20 heures. Ce qui pourrait être dû à une trop forte diminution de l'agent de capillarité, le Polyox[®]. La formulation optimale doit comprendre entre 10 et 35% de *chlorure de sodium*.

La proportion de l'agent osmotique entre le compartiment « Push » et « Pull » peut aussi avoir un impact sur la libération de la SA. La Figure 26 montre que la vitesse de libération du glipizide varie en fonction de la répartition de l'agent osmotique. Lorsque l'agent osmotique est présent uniquement dans le compartiment « Pull », la vitesse de libération est augmentée et le temps de latence est raccourci, ce qui est cohérent car dans le système Push-Pull[®] l'agent

osmotique est présent uniquement dans le compartiment « Push ». On retrouve le même profil de libération quand l'agent osmotique est présent dans les deux compartiments. Le profil de libération optimal est atteint quand ce dernier est présent uniquement dans le compartiment « Push » à 35%. Ce qui correspond bien à la définition du système Push-Pull®

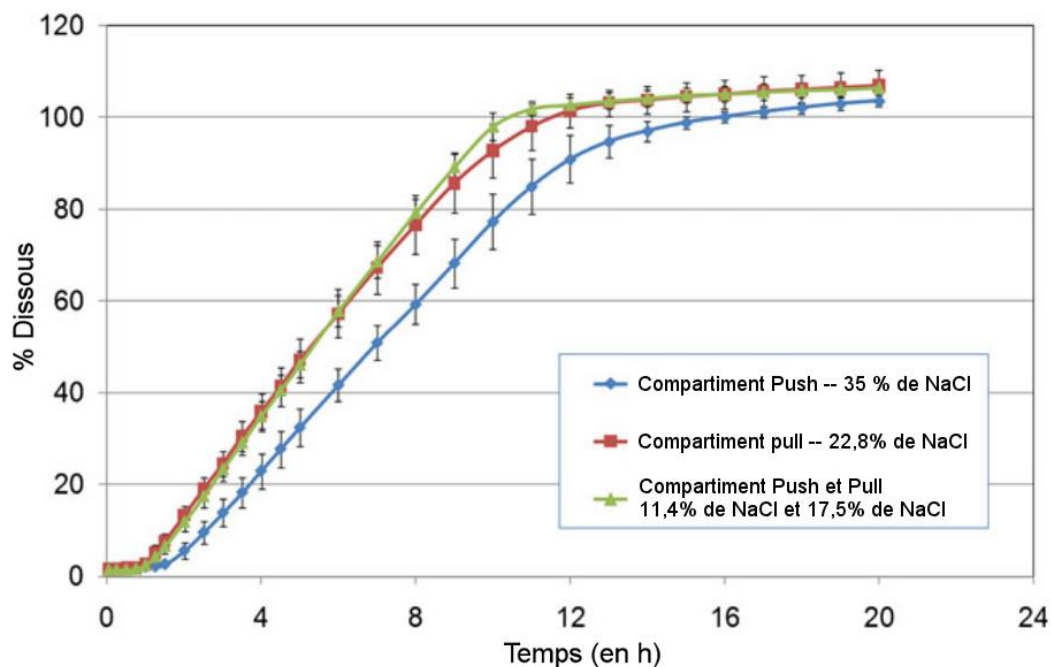


Figure 26. Graphique représentant différents profils de libération du glipizide en fonction de la localisation de l'agent osmotique, adaptée de (44).

Après avoir effectué une analyse des différents paramètres pouvant influencer la vitesse de libération de la SA depuis un système Push-Pull®, nous pouvons constater que la maîtrise de ces paramètres est indispensable pour obtenir le profil de libération attendu.

La formulation optimale dans cet exemple de système Push-Pull® est donc une quantité maximale en SA d'environ 25% dans le compartiment « Pull », une membrane semi-perméable qui représente 12% de la masse totale du comprimé. La quantité d'agent osmotique doit être comprise entre 10 et 35% et il doit se situer dans le compartiment « Push ».

5.4. Orifice de libération

Dans cette étude, l'analyse du diamètre de libération a été faite sur une PEO de nifédipine. Ce diamètre est un paramètre qui permet de moduler le ratio de libération de la SA (47). En effet, de façon logique, plus le diamètre de l'orifice est large plus le pourcentage de SA libérée est important. Dans cette étude, les comprimés (PEO) ont été percés afin d'obtenir des orifices de diamètres allant de 350 à 800 μm . La Figure 27 montre qu'une augmentation du diamètre de l'orifice entraîne une augmentation de la vitesse de libération de la SA encapsulée. Par exemple, à 10 heures, les pourcentages de libération de la SA à partir d'une PEO ayant des orifices de 350, 500, 650 et 800 μm sont respectivement de 22%, 51%, 53% et 72%. La cinétique de libération d'ordre zéro s'améliore avec l'augmentation du diamètre de l'orifice de libération. Si l'orifice de libération est trop petit, la cinétique de libération d'ordre zéro est perturbée soit à cause de la pression hydrostatique qui se crée à l'intérieur du système osmotique, ou bien à cause d'un agglomérat de SA qui se forme à l'intérieur du système et obstrue l'orifice de libération (48).

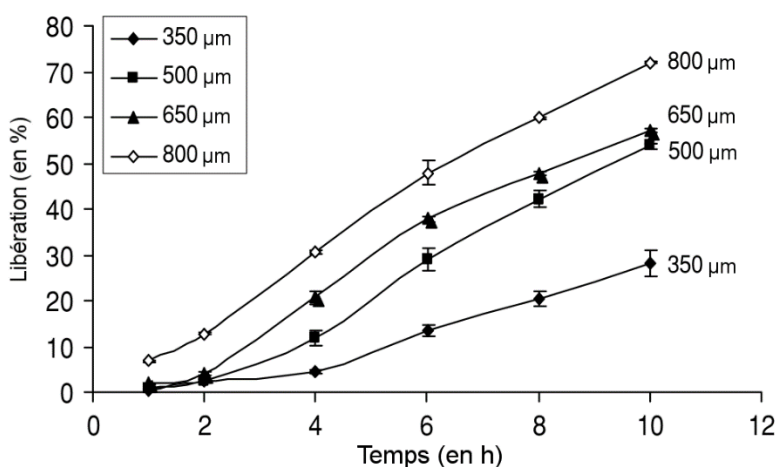


Figure 27. Graphique représentant les profils de libération de la Nifédipine à partir d'un comprimé osmotique de type PEO en fonction du diamètre de l'orifice de libération, adaptée de (47).

Après avoir décrit les différents composants des systèmes osmotiques, les types de systèmes osmotiques, la formulation du système Push-Pull[®] et certains paramètres de formulation impactant la vitesse de libération de la SA, nous allons maintenant aborder la partie discussion de ce travail.

Discussion

A ce jour, à ma connaissance, seuls deux types de comprimés osmotiques sont commercialisés en France et au Canada. Nous retrouvons le système Push-Pull® ainsi que la Pompe Élémentaire Osmotique pour le traitement de différentes pathologies comme l'hypertension artérielle, le diabète, l'asthme, l'incontinence urinaire ou encore la schizophrénie.

Tableau 8. Différentes spécialités pharmaceutiques présentes sur le marché en France et au Canada (liste non exhaustive).

Princeps	Dénomination commune internationale	Système Osmotique	Dosage	Pathologie
Alpress LP®	Prasozine	Push-Pull®	2,5-5 mg	Hypertension Artérielle (HTA)
Cardura®	Doxazosine	PEO	4-8 mg	HTA
Covera HS®	Vérapamil	Push-Pull®	180-240 mg	HTA
Ditropan XL®	Oxybutynine	Push-Pull®	5-10 mg	Incontinence urinaire
Dynacire CR®	Isradipine	Push-Pull®	5-10 mg	HTA
Invega®	Palipéridone	Push-Pull®	3-6-9 mg	Schizophrénie
Efidac 24®	Pseudoéphédrine	PEO	4-12 mg	Rhinite allergique
Glucotrol XL®	Glipizide	Push-Pull®	5-10 mg	Diabète
Minipress XL®	Prazosine	PEO	2.5-5 mg	HTA
Procardia XL®	Nifédipine	Push-Pull®	30-60-90 mg	HTA
Sudafed 24®	Pseudoéphédrine	PEO	240 mg	Rhinite allergique
Volmax®	Salbutamol	PEO	4-8 mg	Asthme
Tegretol XR®	Carbamazépine	PEO	100-200-400 mg	Trouble bi-polaire

Les comprimés osmotiques commercialisés en France et au Canada sont moins nombreux que les comprimés conventionnels. En effet, le coût de fabrication de ces systèmes est le point limitant pour la production à grande échelle de ce type de comprimés. Du point de vue industriel, le procédé de fabrication du système Push-Pull® est assez complexe. Il s'agit d'un comprimé bicouche, donc les mélanges se font dans deux mélangeurs différents. Une fois comprimé et

pelliculé, il faut ensuite percer l'orifice de libération soit grâce à un laser, soit grâce à un système mécanique. Un lot de comprimés est généralement composé de plus de 500 000 unités. Le délai et le coût pour percer tout un lot sont très élevés.

A ma connaissance, les autres systèmes osmotiques décrits dans ce rapport ne sont pas commercialisés en France. Ceci pourrait, au moins en partie, être expliqué par un coût trop important de fabrication.

A titre d'exemple, le système osmotique en sandwich est comparable au système Push-Pull[®], mais il est composé de trois couches différentes et de deux orifices. Il a l'avantage de pouvoir libérer deux SA simultanément, mais, au vu de la complexité de fabrication, le système Push-Pull[®] est préféré. Ceci est regrettable, notamment dans certaines pathologies comme l'hypertension artérielle où les patients sont amenés à prendre plusieurs médicaments à la fois. Ce type de système pourrait diminuer encore plus le nombre de prises par jour et ainsi améliorer l'observance thérapeutique.

Prenons l'exemple de l'Alpress LP[®] 5mg commercialisé en France qui est un comprimé de type Push-Pull[®] : sa SA est la prazosine qui est un alpha bloquant. Les compositions des compartiments « Push » et « Pull » ainsi que celle de la membrane sont décrites dans les tableaux 9,10 et 11.

Tableau 9. Composition du compartiment « Push » de l'Alpress LP[®] 5mg commercialisé en France.

Composition du compartiment Push	Quantité (mg)	Rôle de l'excipient
Oxyde de polyéthylène	64,79	Agent de capillarité et diluant
Chlorure de sodium	29,13	Agent osmotique
Hydroxypropylméthylcellulose	5,02	Liant
Oxyde de fer rouge	1,01	Colorant
Stéarate de magnésium	0,50	Lubrifiant
Total :	100,45	

Tableau 10. Composition du compartiment « Pull » de l'Alpress LP® 5mg commercialisé en France.

Composition du compartiment Pull	Quantité (mg)	Rôle de l'excipient
Chlorydrate de prazosine	6,03	Substance active
Oxyde de polyéthylène	136,37	Agent de capillarité et diluant
Hydroxypropylméthylcellulose	7,53	Liant
Stéarate de magnésium	0,75	Lubrifiant
Total :	150,68	

Tableau 11. Composition de la membrane rigide semi-perméable de l'Alpress LP® 5mg commercialisé en France.

Composition de la membrane semi-perméable	Quantité (mg)	Rôle de l'excipient
Acétate de cellulose	30,88	Polymère insoluble
Polyéthylène glycol	1,62	Régulateur de flux
Total :	32,5	

Dans la partie 5 de mon travail, nous avons abordé comment obtenir une formulation optimale pour avoir une libération de la SA qui suit une cinétique d'ordre zéro. Prenons l'exemple de l'Alpress LP® 5mg qui est commercialisé en France pour le comparer à une formulation optimale du système Push-Pull®. La masse totale du comprimé est de 251,13 mg, celle de la membrane semi-perméable rigide est de 32,5 mg. Soit 12,9% en masse du comprimé, ce qui est semblable au gain en masse d'une formulation optimale d'un système Push-Pull® vue dans la partie 5 soit entre 8 et 12%. Le pourcentage d'agent osmotique dans le compartiment « Push » est de 28,9%. Ce pourcentage est dans la fourchette optimale pour la concentration en agent osmotique dans le compartiment « Push », qui est comprise en 10 et 35%. La SA est présente à une concentration de 4,0% donc bien en dessous du maximum de 25% dans le compartiment « Pull ».

Nous constatons que la formulation de l'Alpress LP[®] 5mg commercialisé en France possède une composition assez proche de l'exemple décrit dans la partie 5 de ce travail.

Le procédé de fabrication de l'Alpress LP[®] 5mg est semblable à celui décrit dans la partie 4. C'est-à-dire que les mélanges et la granulation humide des deux compartiments sont faits de manière séparée. Le premier mélange à être introduit dans la chambre de compression est celui du compartiment « Push », puis celui du « Pull ». Le comprimé est, par la suite, pelliculé pour former la membrane semi-perméable rigide insoluble dans l'eau. Une fois pelliculé, un orifice de libération est percé au travers de la membrane semi-perméable rigide. Vient ensuite l'étape de conditionnement primaire puis secondaire.

Pour rappel, le système osmotique qui cible le colon, Oral Release Osmotic System-Colon Targeting, est composé de plusieurs systèmes Push-Pull[®] qui pourraient être extrêmement efficaces dans le traitement de la maladie de Crohn. Néanmoins, son procédé de fabrication est bien trop complexe, car, en plus de la fabrication des systèmes Push-Pull[®], il faut ensuite les enrober avec de l'Eudragit S100[®] ou même un mélange de *nutriose* et d'*éthylcellulose*. Ce sont ces enrobages qui permettent de cibler le colon. En effet, l'Eudragit S100[®] se dissout à un pH supérieur à 7. Le mélange de *nutriose* et d'*éthylcellulose* est dégradé par la flore du colon. Une fois chaque unité enrobée, il faut les mettre dans une gélule de gélatine.

Les industriels ont certainement fait le choix de ne pas développer les autres systèmes osmotiques à cause du coût de fabrication qui est trop élevé. Ce coût pourrait avoir comme conséquence un prix très élevé pour le patient. L'état pourrait choisir de ne pas rembourser ces médicaments.

Parmi les systèmes osmotiques ayant un procédé de fabrication assez simple, nous pouvons citer l'exemple de la Pompe Osmotique avec Porosité Contrôlée de la Paroi (décrite dans la section 3.2.2.3) qui ne contient qu'un seul compartiment et qui n'est pas commercialisée. Ce système osmotique présente l'avantage de ne pas avoir d'orifice de libération à percer. Cependant, l'étape la plus sensible dans la fabrication de ce système est le pelliculage. En effet, il faut que les agents porogènes soient correctement dispersés dans la suspension de pelliculage. L'homogénéité est indispensable pour obtenir une libération d'ordre zéro. Sa compression se fait en une seule fois, car il n'est pas compartimenté.

A mon sens, ce type de comprimé osmotique pourrait facilement être produit à l'échelle industrielle et être commercialisé.

Conclusion

Après avoir fait la revue des différents systèmes osmotiques, nous constatons que très peu d'entre eux sont actuellement présents sur le marché. En effet, du moins sur le marché français, seuls deux systèmes oraux qui sont la pompe élémentaire osmotique et le système Push-Pull® sont souvent retrouvés.

Les paramètres de formulation d'un système osmotique doivent être définis dès le départ. Il est nécessaire de maîtriser ces derniers qui peuvent influencer la vitesse de libération de la SA encapsulée, car, le but de ces systèmes est d'obtenir une cinétique de libération d'ordre zéro.

Il serait intéressant de développer à l'échelle industrielle, la Pompe Osmotique avec Porosité Contrôlée de la Paroi, car son procédé de fabrication est comparable à un comprimé conventionnel pelliculé. Par ailleurs, le ratio de libération de la SA est compris entre 80 et 100%, cela permettrait de diminuer le nombre de prises par jour, les effets indésirables et ainsi améliorer l'observance thérapeutique.

Références bibliographiques

1. Conseil de l'Europe. Comprimés. In: Pharmacopée Européenne. 9th éd. Strasbourg: EDQM; 2017.
2. Bittner B, Thelly T, Isel H, Mountfield R. The impact of co-solvents and the composition of experimental formulations on the pump rate of the ALZET® osmotic pump. *Int J Pharm*. 2000;205(1-2):195-8.
3. Bolard J. L'osmose et la vie selon Dutrochet. *Bibnum Textes fondateurs de la science*. 2012;1-18.
4. Gupta BP, Thakur N, Jain NP, Banweer J, Jain S. Osmotically controlled drug delivery system with associated drugs. *J Pharm Pharm Sci*. 2010;13(4):571-88.
5. Rana KA, Bhimani B, Patel G, Daslaniya D. Osmotic drug delivery system for zero order kinetic. *Int J Pharm Res Bio-Sci*. 2015;4(2):115-29.
6. Sahoo CK, Sahoo NK, Rao SRM, Sudhakar M, Satyanarayana K. A review on controlled porosity osmotic pump tablets and its evaluation. *Bull Fac Pharm Cairo Univ*. 2015;53(2):195-205.
7. Patel A, Dodiya H, Shelate P, Shastri D, Dave D. Design, characterization, and optimization of controlled drug delivery system containing antibiotic drug/s. *J Drug Deliv*. 2016;2016:1-15.
8. Patra CN, Swain S, Sruti J, Patro AP, Panigrahi KC, Beg S, et al. Osmotic drug delivery systems: basics and design approaches. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2013;7(2):150-61.
9. Thakkar HP, Pancholi N, Patel CV. Development and evaluation of a once-daily controlled porosity osmotic pump of tapentadol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(5):1248-60.
10. Shahi S, Gulecha B, Shivanikar S, Shinde S, Zadbuke N. Design and development of controlled porosity osmotic tablet of diltiazem hydrochloride. *J Adv Pharm Technol Res*. 2012;3(4):229-36.
11. Thorat Mangesh S, Anita PS, Vir Prasad R, Meera CS. Overview of past and current osmotic drug delivery systems. *Int J Pharm Chem Sci*. 2012;1(3):743-53.
12. Amidon G, Lennernäs H, Shah V, Crison J. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 1995;12(3):413-20.
13. Conseil de l'Europe. Prescriptions générales. In: Pharmacopée Européenne. 9th éd. Strasbourg: EDQM; 2017.
14. Patel KN, Mehta TA. A review on oral osmotically driven system. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2013;5(3):1005-13.
15. Wagh V, Tarkase K, Albhar K, Borkar R, Pakhre M, Gore A. Monolithik osmotic tablet for controlled and enhanced delivery of cefixime. *Sch Res Libr*. 2014;6:16-29.
16. Liu L, Ku J, Khang G, Lee B, Rhee JM, Lee HB. Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. *J Control Release*. 2000;68(2):145-56.
17. Keraliya RA, Patel C, Patel P, Keraliya V, Soni TG, Patel RC, et al. Osmotic drug delivery system as a part of modified release dosage form. *Int Scholarly Res Network*. 2012;2012:1-9.
18. Kumar P, Singh S, Mishra B. Colon targeted delivery systems of metronidazole based on osmotic technology: development and evaluation. *Chem Pharm Bull*. 2008;56(9):1234-42.
19. Thombre AG, Appel LE, Chidlaw MB, Daugherty PD, Dumont F, Evans LAF, et al. Osmotic drug delivery using swellable-core technology. *J Control Release*. 2004;94(1):75-89.
20. Singh K, Walia MK, Agarwal G, Harikumar SL. Osmotic pump drug delivery system: a novel approach. *J Drug Deliv Ther*. 2013;3(5):156-62.
21. Kanakal M, Sakeena M, Azmin M, Yusrida D. Effect of coating solvent ratio on the drug release lag time of coated theophylline osmotic tablets. *Trop J Pharm Res*. 2009;8(3):239-45.
22. Choudhury P, Ranawat M, Pillai M, Chauhan C. Asymmetric membrane capsule for osmotic delivery of flurbiprofen. *Acta Pharm*. 2007;57(3):343-50.
23. Gupta NR, Mishal A, Bhosle Y, Shetty S. A review on recent innovation in osmotically controlled drug delivery system. *Indian J Pharm Biol Res*. 2013;5(3):1005-13.

24. Faure L. Etude de polymères en enrobage par film en milieu aqueux (essai d'application en turbine perforée type DUMOULIN IDA 5 X) [Thèse d'Exercice en Pharmacie]. Limoges: Université de Limoges Faculté de Pharmacie; 1990.
25. Xie F, Chen X, Weng S, Xia T, Sun X, Luo T, et al. Effects of two environmental endocrine disruptors di-n-butyl phthalate (DBP) and mono-n-butyl phthalate (MBP) on human sperm functions in vitro. *Reprod Toxicol*. 2019;83:1-7.
26. Shivanand P, Devmurari V. Osmotic pump drug delivery devices: from implant to sandwiched oral therapeutic system. *Int J PharmTech*. 2010;2(1):693-9.
27. Arjun N, Narendar D, Sunitha K, Harika K, Nagaraj B. Development, evaluation, and influence of formulation and process variables on in vitro performance of oral elementary osmotic device of atenolol. *Int J Pharm Investig*. 2016;6(4):238-46.
28. Kumar P, Singh S, Mishra B. Development and evaluation of elementary osmotic pump of highly water soluble drug: tramadol hydrochloride. *Curr Drug Deliv*. 2009;6(1):130-9.
29. Qin C, He W, Zhu C, Wu M, Jin Z, Zhang Q, et al. Controlled release of metformin hydrochloride and repaglinide from sandwiched osmotic pump tablet. *Int J Pharm*. 2014;466(1-2):276-85.
30. HP Lin, Sun D, Zhang X, Wen H. Physiologically based pharmacokinetic modeling for substitutability analysis of venlafaxine hydrochloride extended-release formulations using different release mechanisms: osmotic pump versus openable matrix. 2016;105(10):3088-96.
31. Khavare N, Dasankoppa F, Najundaswamy N. A review on key parameters and components in designing of osmotic controlled oral drug delivery systems. *Indian J Novel Drug Del*. 2010;2(4):122-31.
32. Liu X, Chen D, Zhang R. Evaluation of monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery in vitro and in vivo. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003;29(7):813-9.
33. Gahlyan M, Jain S. Oral controlled release drug delivery system - a review. *Pharmatutor*. 2(8):170-9.
34. Farheen F, Bharadwaj S. A review on osmotically regulated systems. *Pharmatutor*. 2014;2(5):51-64.
35. Makhija SN, Vavia PR. Controlled porosity osmotic pump-based controlled release systems of pseudoephedrine I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane. *J Control Release*. 2003;89(1):5-18.
36. Babu CA, Rao MP. Controlled porosity osmotic pump tablets. 2010;2(1):13.
37. Philip A, Philip B. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. *Oman Med J*. 2010;25(2):70-8.
38. Karrouf Y, Neut C, Wils D, Siepmann F, Deremaux L, Flament MP, et al. Novel polymeric film coatings for colon targeting: Drug release from coated pellets. *Eur J Pharm Sci*. 2009;37(3-4):427-33.
39. Yoo JW, Giri N, Lee CH. pH-sensitive Eudragit nanoparticles for mucosal drug delivery. *Int J Pharm*. 2011;403(2011):262-7.
40. Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon targeted oral drug delivery systems: design trends and approaches. *AAPS PharmSciTech*. 2015;16(4):731-41.
41. Chourasia MK, Jain SK. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharm Sci*. 2003;6(1):33-66.
42. Baena Y, Aragon M, Sandoval P, Rosas J, Ponce L. Sistemas osmóticos de administración oral. *Rev Col Cienc Quim Farm*. 2006;35(2):192-211.
43. Sowjanya M, Rao CVP, Babu PS. Osmotic drug delivery systems: a review. 2017;2017(3):1-9.
44. Missaghi S, Patel P, Farrell TP, Huatan H, Rajabi-Siahboomi AR. Investigation of critical core formulation and process parameters for osmotic pump oral drug delivery. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(1):149-60.
45. Gohel MR, Shah A, Upadhyay UM. Formulation development of suitable osmotic drug delivery system for highly water soluble drug. *J Adv Pharm Edu Res*. 2014;4(2):193-9.
46. Verma R, Krishna D, Garg S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J Control Release*. 2002;79(1-3):7-27.

47. Nokhodchi A, Momin MN, Shokri J, Shahsavari M, Rashidi PA. Factors affecting the release of nifedipine from a swellable elementary osmotic pump. *Drug Deliv.* 2008;15(1):43-8.
48. Kumaravelrajan R, Narayanan N, Suba V. Development and evaluation of elementary osmotic pump for the simultaneous delivery of nifedipine and metoprolol tartrate. 2016;10(04):S583-94.