

PHARMACEUTICAL APPLICATIONS : SEARCHING FOR A" CLUSTER "BY THE USE OF CROP WATCH ON TWO ASPECTS, ASPECT TECHNOLOGY (PATENTS), AND ASPECT FUNDAMENTAL RESEARCH (SCIENTIFIC PUBLICATIONS)

C. SAUZET¹*,**, **P. PRINDERRE^{**}**, **H. DOU^{*}**, **J. KISTER^{*}**.

sauzetc@yahoo.fr, pprinderre@pharmacie.univ-mrs.fr, douhenri@yahoo.fr, jacky.kister@univ-cezanne.fr

(*)Université Paul Cézanne, ISM2 UMR6263 ADDEM, laboratoire des Systèmes chimiques complexes
Faculté des sciences et techniques de Saint Jérôme Service 451 Avenue Escadrille Normandie-Niémen, 13397 MARSEILLE Cedex 20 France.

(**)Université de la méditerranée Faculté de Pharmacie Marseille EA 4263 Laboratoire de pharmacie galénique
27, Boulevard Jean Moulin 13385 MARSEILLE CEDEX 5 FRANCE

Mots clefs :

[Veille scientifique et technologique](#), triple hélice, recherche de développement par cluster, innovation, collecte d'informations, analyse brevets

Keywords:

Scientific and technical observation, triple helix, development research by cluster, innovation, information gathering, patent analysis

Palabras clave :

Escudriñar científico y tecnológico, triple hélice, innovación, la búsqueda de desarrollo de clusters, reunir de información, la innovación, la recopilación de información, análisis de patentes

Résumé

Dans cette étude (ce travail qui vous est présenté est une illustration du fonctionnement de la triple hélice), nous avons avec notre partenaire industriel défini quel type de technologie nous souhaitons développer : « gastro rétentive dosage forme » (GRDF). Pour cela nous avons donc mené une politique de cluster (niche) en recherche technologique, c'est-à-dire nous avons fait l'inventaire de toutes les technologies existantes en matière de gastro-rétention. Une fois cet inventaire fait nous avons analysé tous les brevets intéressants (145brevets) pour dégager une niche de développement possible. Cette niche ou faille permettrait à notre partenaire industriel de posséder sa propre technologie GRDF. L'analyse des brevets s'est faite avec le logiciel Matheo Patent^{®2}, qui nous a permis d'importer la quasi-totalité des brevets faisant référence aux différents mots clés utilisés.

¹ Recherche effectuée dans le cadre d'un contrat CIFRE-ANR

² www.matheo-software.com

L'analyse des brevets nous a permis de mettre en valeur plusieurs points :

1. trouver une niche de développement possible pour satisfaire le cahier des charges de notre partenaire industriel.
2. d'identifier les différents concurrents ainsi que leurs technologies.
3. identifier les molécules candidates pour le GRDF et libres au niveau des revendications.

La recherche bibliographique des publications scientifiques nous a permis d'atteindre plusieurs objectifs :

1. faire un état des lieux concernant toutes les différentes technologies utilisées pour faire des GRDF
2. faire aussi un état des lieux des différents Principe actif (PA) susceptibles d'être intégrés dans notre GRDF
3. trouver les bons outils analyses des GRDF aussi bien au niveau in vitro (test de dissolution, test de flottabilité etc..) qu'au niveau in vivo pour les méthodes d'exploration scintigraphie, radiographie, IRM, etc.... pour vérifier quel est le meilleur protocole pour l'essai clinique.
4. compilation de l'ensemble des données pour la poursuite du développement pharmaceutique.

La recherche « web » surveillance des sites de nos concurrents nous a permis de vérifier quelles sont les technologies réellement viables sur le plan financier. De plus nous avons aussi pu voir quelles sont les molécules les plus intéressantes pour ce type de technologie. Nous avons pu ainsi, engager la recherche traditionnelle en pharmacie galénique et chimie analytique propres à la validation du choix et de la préparation des tests cliniques.

1 Introduction

Cette étude est exemple de la triple hélice, en effet il s'agit un partenariat entre un laboratoire d'accueil, une société privée et l'état par le biais de l'ARNT (thèse Cifre). La société était soucieuse de développer une nouvelle technologie pour la délivrance du principe actif de façon continue dans l'organisme. Ce mode d'administration orale d'un médicament à libération contrôlée, devrait permettre de façon idéale d'obtenir les taux sanguins voulus, et de les maintenir pendant une période prolongée dans le temps.

Malgré le niveau de connaissance acquis sur ce type de libération contrôlée, il n'est pas toujours possible d'atteindre l'objectif fixé : « maintenir une concentration sanguine quasi constante » en toute circonstance chez l'homme. Ce qui peut s'expliquer par la variabilité inter et intra individu du transit gastro-intestinal (GI) de la forme pharmaceutique, mais aussi par la localisation du site d'absorption du principe actif au sein du GI, c'est en considérant ces deux variables que l'on peut mieux appréhender ce phénomène. En effet, ce type de formulation commence à libérer dès le contact avec le milieu gastrique et continue de le faire tout au long de son transit dans le GI, une fois la fenêtre d'absorption dépassée, le principe actif est difficilement absorbé. Il faut donc prendre en compte lors de la formulation des formes à libération prolongées.

Une solution qui peut être apportée, est d'augmenter le temps de résidence gastrique de la spécialité pharmaceutique. De cette façon le principe actif serait libéré de façon continue dans l'estomac, et la partie solubilisée du principe actif diffuse dans le GI avec les vidanges gastriques. Ce type de formulation est communément appelée « **Gastro-retentive Dosage Form** » elle apporte aussi une solution pour certains types de principe actifs (PA) qui sont [1][2]:

- Les PA ayant une fenêtre d'absorption située dans l'estomac ou niveau du *Duodénum* et du tiers supérieur du tractus digestif ex : Levodopa, Riboflavine, Repaglinide, Atenolol, Diltiazem, Risedronate etc....
- Les PA localement actifs dans l'estomac : misoprostol, anti acide contre les brûlures d'estomac, et les antibiotiques pour lutter contre *Helicobacter pylori* (*responsable de l'ulcère de l'estomac*) [3]

- Les PA instables dans l'environnement intestinal ou dans le colon ex : Ranitidine
- Les PA préférentiellement solubles dans un pH acide compris entre 1 et 5 ex : Cinnarizine, Diazepam, Rosiglitazone maléate etc.....

Pour la mise au point des GRDF plusieurs pistes ont été envisagées pour pouvoir s'affranchir des contraintes liées à la physiologie de l'estomac. Pour développer une nouvelle plateforme pour « *Gastro Retentive Dosage Sytem* » il nous a fallu se tenir informé des différentes techniques déjà utilisées pour la mise au point des GRDF, mais aussi appréhender les différentes méthodes contrôle in vitro et in vivo. Dans ce contexte l'étude présentée est le résultat d'investigations menées aussi bien au niveau des brevets et que des publications scientifiques.

Avant toutes choses, nous avons du mieux comprendre « l'estomac » : au niveau physiologique notamment tout ce qui concerne sa motilité, et au niveau physique pour le dimensionnement des différentes parties qui le constitue etc.... cette investigation représente le pré-requis pour la suite. Elle nous permettra de mieux définir les mots clés nécessaires pour la collecte d'information au niveau des brevets, internet et des publications scientifiques.

De façon générale les informations peuvent être classées suivant trois niveaux d'accessibilité :

- **L'information blanche:** publique et accessible à tous, aisément localisable grâce aux outils de recherche.
- **L'information grise:** information qui ne fait l'objet d'aucune publicité, mais que l'on peut trouver indirectement.
- **L'information noire:** information faisant l'objet d'une sécurisation, information normalement non accessible.

Il est évident que ce travail n'a porté que sur les deux premiers niveaux. L'aide des bases de données électronique est un atout majeur dans ce type de recherche. Le potentiel informationnel d'Internet pour la veille n'est plus à démontrer. On l'apparente souvent à une vaste bibliothèque qui n'est pas structurée et qui contient des informations dont la fiabilité est contestable. Notre méthodologie de recherche consiste à faire le tri dans ces bases informationnelles. La recherche de l'information se fera dans un premier temps sur le « WEB » qui représente l'information blanche, c'est avec le traitement de cette information que nous avons pu dégager certains mots clés qui sont nécessaires à la collecte sur deux bases de données d'informations grises telles que *science direct*¹ et *esp@cenet*ⁱⁱ. De cette manière nous avons vérifié la pertinence de ces mots et par la même trouver éventuellement d'autres synonymes.

L'objectif de cette étude est de trouver une voie innovante de développement pour une forme GRDF, il nous a donc fallu trouver une niche technologique libre en termes de brevets, et non déjà utilisée dans la recherche académique, pour ne pas avoir d'antériorité possible.

Avant de mener notre recherche bibliographique nous avons du nous familiariser avec l'univers gastrique afin de mieux en définir les mots clés les plus pertinents possible pour notre interrogation sur les bases de données.

2 Généralités sur l'Estomac : physiologie et anatomie

L'estomac est un organe qui peut paraître peu complexe de part son rôle dont l'action principale est de malaxer tout hydrolysant le bol alimentaire. Mais toute la complexité de notre étude est qu'il nous faut définir des traits caractéristiques malgré la grande variabilité qu'il peut y avoir au niveau de l'estomac d'un individu à l'autre au sein d'un même genre, alors la différence entre genre est encore plus grande.

Mais d'une façon générale l'estomac remplit trois fonctions qui sont :

- 1) recevoir : les aliments pour les stocker provisoirement, et les mélanger
- 2) assurer le début de la digestion protéique
- 3) évacuer les aliments vers l'intestin grêle selon un débit contrôlé qui va favoriser les phénomènes de digestion et d'absorption

Le remplissage et la vidange de l'estomac est une étape cruciale pour le maintien du médicament dans ce dernier, plusieurs facteurs sont à prendre en compte : le rôle du pylore et les contractions péristaltiques qui se produisent pendant la phase inter digestive de motilité gastrique.(interdigestive migration myoelectric complex)

Pour développer une forme à rétention gastrique il nous faut bien comprendre les mécanismes et les fonctions de l'estomac. L'étape critique est la vidange gastrique qui a lieu pendant la phase décrite précédemment. (IMMC)

L'Interdigestive Migration Myoelectric Complex est le cycle de contractions péristaltiques post-prandiales qui aboutit à la vidange gastrique. Il dure entre 1H30 et 2heures, et se décompose en quatre phases :

- Phase 1 durée 45-60min l'estomac est relativement calme, il est parcouru par quelques contractions.
- Phase 2 durée 30-45min c'est une phase de progression les contractions gagnent en puissance et en fréquence
- Phase 3, durée de 5-15 min c'est la phase qualifiée de « HOUSE KEEPER WAVE » l'estomac est parcouru de fortes contractions péristaltiques, depuis la partie proximale vers la partie distale, le bol alimentaire est alors évacué vers le duodénum par le Pylore.
- Phase 4 c'est une période de diminution des contractions dans l'attente du nouveau cycle.

Le pH diminue tout au long de ce cycle, il passe d'un pH de 4-5 à un pH de 1-2. la fourchette de pH 4-5 correspond à l'acidité moyenne quand l'estomac est distendu par le bol alimentaire. Le pH de l'estomac sans le bol alimentaire est compris entre 1 et 2.

Ce complexe de contraction a lieu quand l'estomac est dit dans l'état « fasted » (rapide), contrairement à l'état de repos qui le précède qui est dit « fed » (alimenté). C'est ce cycle qui est déterminant dans le maintien de la spécialité pharmaceutique dans l'estomac.

2.1 Paramètres importants à prendre en compte

Pour résumer la recherche des points importants à prendre en compte dans l'élaboration de systèmes GRDF, il est important de tenir compte des paramètres suivants : la taille de système GRDF, le poids moléculaire ainsi que la lipophilie du Principe Actif. En effet, comme nous venons de le voir la principale difficulté est de se maintenir dans l'estomac malgré l'IMMC. Pour cela il faut retenir :

- Le diamètre du pylore : **12 ± 7 mm qui induit pour les formes GRDF une taille GRDF > 15 mm** , si la taille du GRDF < 7mm, alors il est rapidement évacué
- La densité de la forme GRDF : si **d > 1,004** le système migre vers le fond de l'estomac, par contre si **d < 1,004** alors le système devrait flotter.
- Le Poids moléculaire du PA a une importance en terme de diffusion en effet un faible poids moléculaire permet une diffusion au travers de la muqueuse gastrique. Le principe actif pourra alors, se déplacer plus facilement au travers du réseau formé par les glycoprotéines du mucus.
- La lipophilie du PA influe sur le passage dans le mucus, plus le PA est lipophile, moins bonne sera la diffusion (mucus = 95% d'eau et 5% de glycoprotéines).

Ces différents points sont à la base des différentes technologies utilisées pour se maintenir dans l'estomac.

3 Définitions de mots clés

Avec les renseignements collectés sur l'estomac, et sur les mécanismes de gastro-rétention décrits dans les différentes sources comme science directe ou espacenet ou bien tout simplement internet. Le choix des mots clés s'est fait de façon incrémental, en fonction des notions citées précédemment à partir d'une première interrogation avec « gastroretentive » sur les différentes bases de données et internet. Une fois la liste établie, nous avons procédé à une classification, suivant les axes ci-dessous:

- soit **la localisation**.
- soit **la durée** liée au profil de libération du PA ou sa résidence gastrique,
- soit **un mécanisme** ou **une technologie pharmaceutique**
- soit **la notion de rétention**

La classification des mots clés s'effectue de la façon suivante (tableau 1), avec l'opérateur booléen OR avec chaque mot d'une même colonne :

Localisation	Durée	Mécanisme	Retention
Opérateur «OR»	Opérateur «OR»	Opérateur «OR»	Opérateur «OR»
Gastric Stomach	Release Deliver* Sustain* Prolong* Control* Delay* Retar* Once daily Residence time	Raft* Layer* Bioadh* Erod* Expand* Float* Buoy* Swell* Foam* Coat* Shape memory	Retain* Remain* Retent* Stay*

Tableau 1 Différentes catégories de mots clés utilisés pour la collecte d'information (dans Matheo Patent par exemple)

Par la suite nous avons combiné les différentes colonnes entre elle avec l'opérateur booléen AND pour affiner un peu plus notre recherche et se focaliser sur les fichiers les plus pertinents.

4 Etude des brevets

Les brevets sont une source d'innovation et d'information, ils dépassent souvent le simple cadre de la protection des propriétés industrielles. Grâce au service **esp@cenet** (<http://www.espacenet.com>), nous avons pu avoir un accès gratuit à une banque de données validée et pertinente (PDF, dessins, revendications, rapport de recherche, soit 80% des informations de type brevet), de mettre en exergue des hypothèses et de développer des stratégies innovantes.

En complémentarité, l'utilisation du logiciel **MATHEO Patent** a permis de collecter massivement des résultats, d'effectuer de recherches internes (ou plus spécifiques) au sein d'une 1^{ère} recherche, d'établir une pertinence des données recueillies et d'en extraire une synthèse d'informations permettant d'élaborer des pistes d'innovation probantes et également de mettre en évidence les technologies ou les stratégies des différents leaders.

4.1 Stratégie de recherche

Nous avons réalisé une collecte de brevets de **1986 à 2006** à partir de la base de données www.esp@cenet.com. (le 20 avril

La collecte des brevets a été effectuée en utilisant comme équation d'interrogation :

« **Gastric** » **OR** « **Stomach** » dans le titre ou dans le résumé des brevets **AND** le code CIB de la classification international des brevets « **A61K** » (Préparation à usage médical, dentaire ou pour la toilette)

Ce qui nous donne une base de 4788 brevets sur une période de 20 ans. La recherche avec le logiciel Matheo est illustrée dans la figure 1.

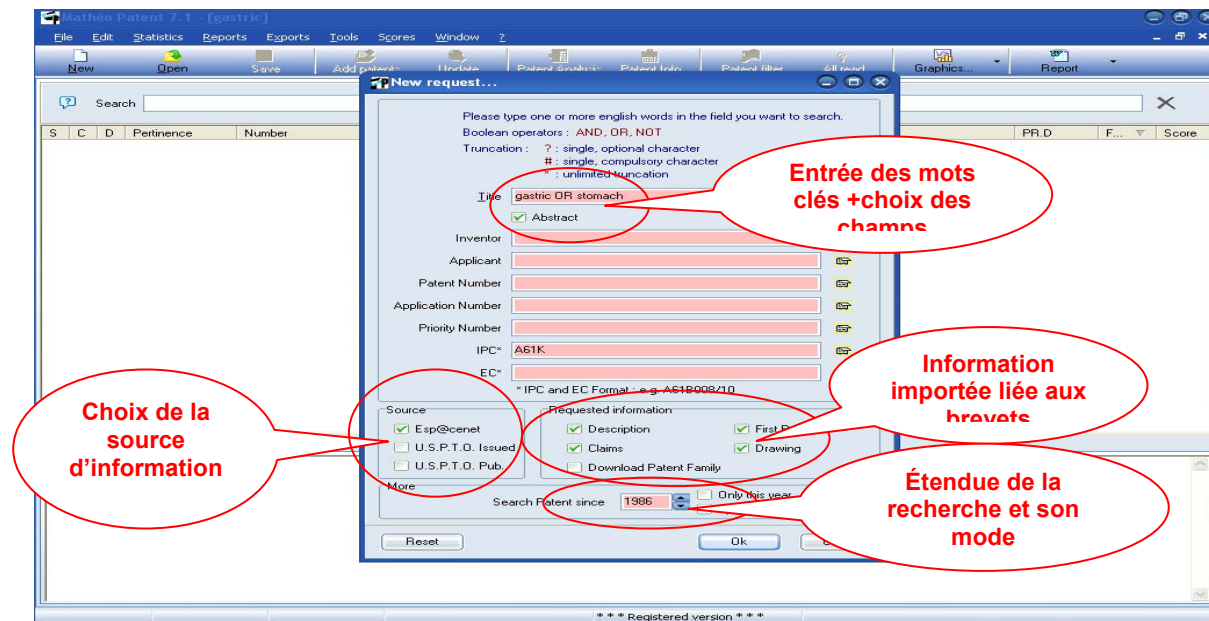


Figure 1 Illustrations de l'utilisation et de l'interface de Matheo Patent

4.2 Résultats des différents chemins de recherche

L'interrogation de la base de brevets ainsi gérée par matheo s'es faite avec les mots du tableau 1. Ainsi, nous avons pu constituer trois grands groupes de brevets au sein de la base « **gastric OR stomach** » (localisation), et à l'aide des opérateurs booléens nous arrivons à diminuer la taille des groupes tout en restant pertinent. Une fois les brevets les plus intéressants isolés nous vérifierons leurs revendications pour s'assurer du caractère innovant de notre approche.

La figure 2 est une représentation du différent chemin de recherche où le groupe « durée » sert dans ce chemin de recherche de pivot, autour duquel s’articulent les différentes équations d’interrogation.

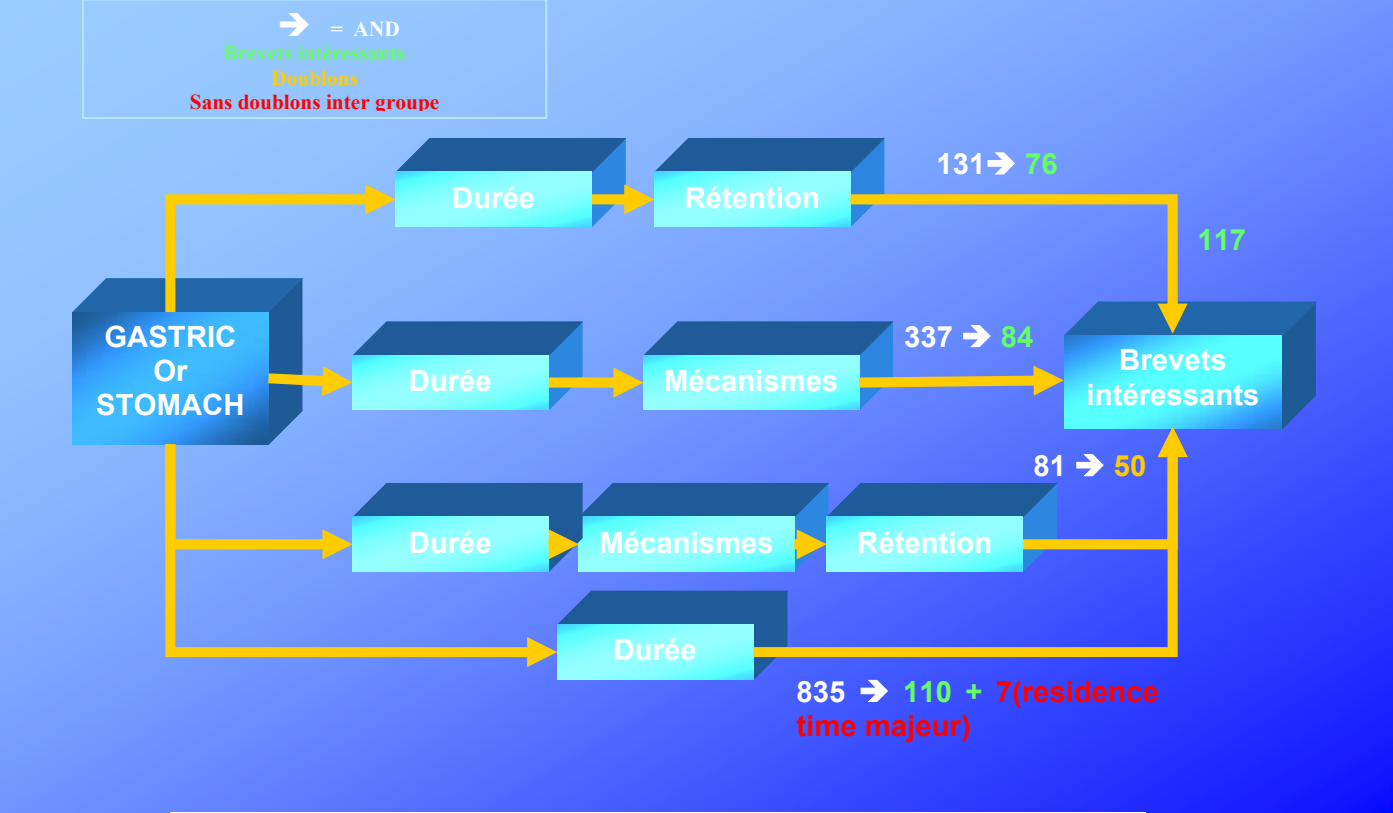


Figure 2 Illustration du schéma d’interrogation suivi pour Matheo patent

4.3 Conclusion

Nous avons pu par le biais de ce procédé mettre en évidence un pool de près de 140 brevets pertinents, dont l’étude nous a permis de voir l’importance des mots dans la détectabilité du brevet. En effet l’emploi d’un seul mot clé comme *residence time* dans la base *gastric* OR *stomach* n’a donné lieu qu’à un seul brevet pertinent, difficilement détectable 1/4800 brevets. C’est un élément à ne pas négliger, il faudra se pencher sur le fait d’être ou non facilement identifiable. De plus avec l’apport de notre expertise en pharmacie galénique, qui est le domaine technologique concerné ; nous avons vérifié le caractère innovant de notre niche de développement en pratiquant une lecture approfondie de ce pool de brevet. La lecture détaillé des descriptions, mais surtout des revendications nous a permis de voir les technologies les difficile à contourner et par la même à faire évoluer le procédér de fabrication en fonction. De cette étude de près de 140 brevet nous avons

validé le caractère innovant de notre approche au niveau technique. Selon notre expertise technique, le danger est relativement faible car les revendications et descriptions restent relativement éloignées de notre concept.

5 Les technologies à rétention gastrique ou GRDF publiées dans les revues scientifiques

Plusieurs types de technologies ont été développées pour assurer une résidence gastrique accrue, ces différents mécanismes peuvent être classés de la façon suivante comme l'a proposé Park et al [4] :

- high-density (sinking) systems,
- low-density (floating) systems,
- expandable systems,
- mucoadhésive systems
- and magnetic systems.

Les systèmes à haute densité sont principalement des technologies faisant appel à un déploiement comme le mentionne Kagan et al [5], les systèmes à gonflement sont des technologies faisant appel à des polymères capables d'absorber plusieurs fois leur poids en eau [6]. Parmi les systèmes à faible densité l'on retrouve des systèmes générateurs de gaz [7] et ceux à faible densité intrinsèque [8]. Parmi ces principaux mécanismes on peut répertorier deux grandes approches dans l'élaboration des technologies GRDF, à savoir :

▪ Les systèmes à unités simples : sont des formes solides monolithiques UNIQUES, non digestibles, qui se caractérisent par une grande taille, et/ou des propriétés flottantes, et/ou de bioadhésion, et/ou de gonflement...

Ce type de dispositif est soumis à la « **loi du tout ou rien** », c'est-à-dire que si le système se retrouve évacué hors de l'estomac, il n'y a plus de libération de PA dans la cible.

De plus, il existe une grande variabilité du temps de résidence c'est-à-dire variations en fonction des propriétés conférées au système.

▪ Les systèmes à unités multiples : sont des formes solides MULTIPLES, c'est-à-dire constituées de plusieurs formes de taille réduite (microballons, microsphères, micro granules...). Contrairement au cas précédent, ces systèmes bénéficient d'une **répartition statistique** dans le tractus digestif, et leur évacuation est linéaire au cours ou à la fin de la digestion.

Après une lecture un peu approfondie la figure X peut être une bonne illustration synthétique de ces mécanismes principaux et fonctionnels.

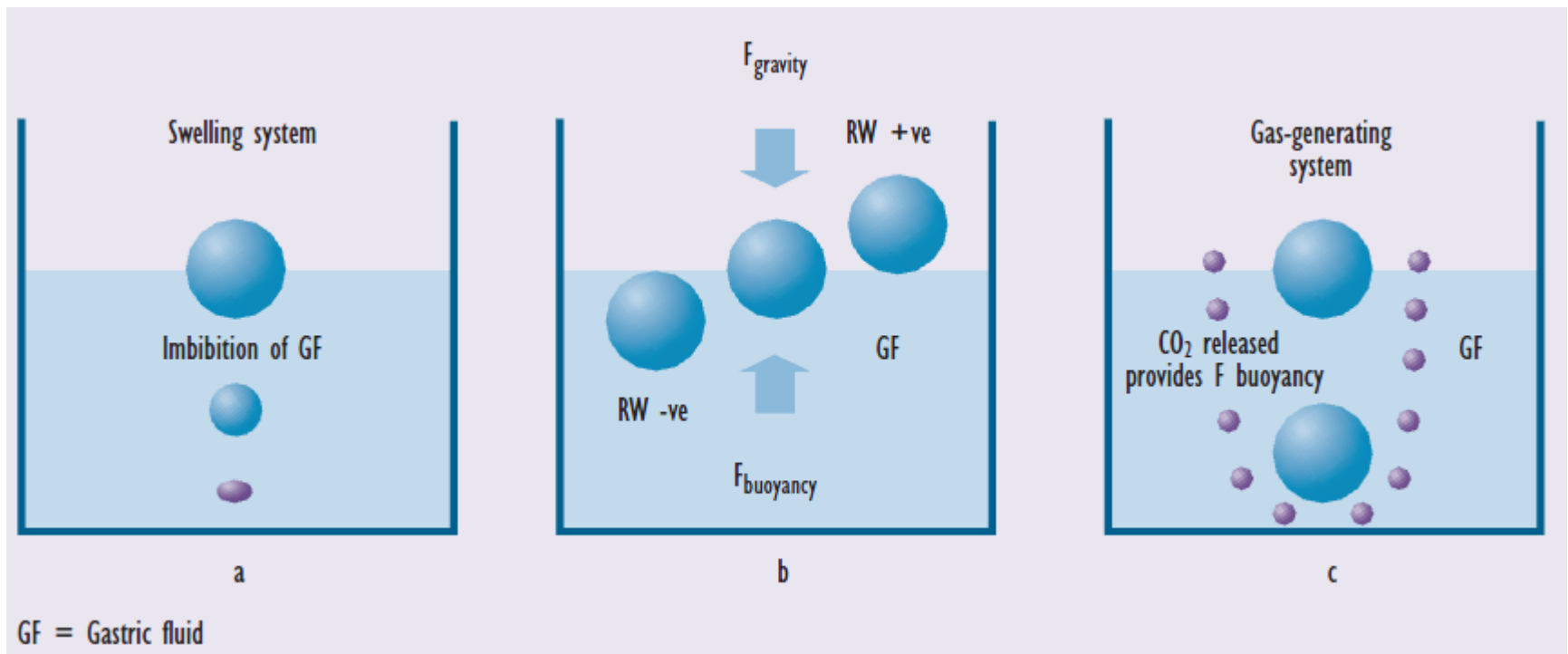


Figure 3 Illustration des différents systèmes fonctionnels pour la rétention gastrique la partie a représente un système à déploiement, la partie b représente un système à faible densité intrinsèque et la partie c est un système qui flotte grâce à un dégagement gazeux.

L'ensemble du pool de publication nous a permis d'avoir les informations nécessaires pour la poursuite du développement pharmaceutique comme la mise au point d'un test de dissolution, ou d'un essai in vivo. De plus il semble qu'il n'y ait aucune publication qui fasse état d'aucune approche similaire à celle de notre niche de développement. Celle-ci semble donc sans aucune antériorité dans le domaine publique.

6 Conclusion

L'analyse des brevets a mis en évidence près de 140 brevets qui ne semblent pas poser beaucoup de problème dans le cadre d'un dépôt de brevet. Mais l'avis d'un expert est nécessaire pour avoir une plus grande assurance. Par contre les publications scientifiques ne font aucun cas de notre approche. Celle-ci reste donc sans aucune antériorité du domaine publique.

En recoupant l'ensemble de données collectées sur les différentes bases de données, avec l'aide de l'information contenu sur les sites internet des déposants identifiés avec matheo nous pu faire un listing non exhaustif des différentes technologies brevetées et commercialisées, Nous avons pu aussi identifier les technologies issues de la recherche académique qui ont conduit à la création d'une start up. C'est le cas de la société INTEC PHARMA qui est issue de la recherche de : « [The Hebrew University of Jerusalem](#) ».

Dans le tableau 2 ci-dessous sont répertoriées les spécialités pharmaceutiques commercialisées ainsi que leur type technologie avec le brevet correspondant.

Déposants	Spécialités	Systèmes	PA	Thérapeutiques	Commercialisat°	N° Brevets
RANBAXY	CIFRAN OD ®	Effervescence ↓ Gonflement ↓ Flottant	Ciprofloxacine HCl	Infections urinaires, MST...	Inde	UA73287 (15/01/02) MXPA02008568 (24/02/03) NZ516959 (31/10/03)
	ZANOCIN OD ®	Effervescence ↓ Gonflement ↓ Flottant	Ofloxacin	Antibiotique		IN192864 (22/05/04) Pas d'infos car pas de description ni de claims
	RIOMET OD ®	Effervescence ↓ Gonflement ↓ Flottant	Metformine HCl	Diabète non insulino- dépendance		UA73287 (15/01/02) MXPA02008568 (24/02/03)
BAYER	CIPRO XR ®	Flottant avec matrice érodible	Combinaison Ciprofloxacine HCl et bétaine	Infections urinaires, MST, Etc...	USA Brésil	US6306439 (23/10/01) JP8040879 (13/02/96)
SATO Pharma.	INON ACE TABLETS ®	Flottant par production de mousse	Siméthicone	Antiacide	Japon	Pas de brevet correspondant

DEPOMED	GLUMETZA™	Gonflant ↓ technologie AcuForm™	Metformine HCl	Diabète de type II	USA	MXPA04003793 (08/04/05) ou US2003104053 MXPA02012614 (10/04/03) ou US6488962 MXPA04003929 (11/29/04) ou US2003091630 WO9747285
	METFORMIN GR™		Metformine HCl et Sulfonyleurea	Diabète de type II		
	PROQUIN XR®		Ciprofloxacine HCl	Infections urinaires		
SUMITOMO Pharma.	KADIAN® (= esxtended release dosage form)	Aucune réf. à une technologie GRDF?	Morphine sulfate	Anti-douleur pour cancers	Japon	WO0176557 (18/10/01) ↓ LP
SUN Pharma.	PRAZOPRESS XL®	Flottant (par gonflement et effervescence)	Prazosin HCl	Agent cardiovasculaire	Japon	PL370793 (30/05/05) ou WO03011255 (13/02/03)
GALENIX	METFORMIN HCL LP® CAFECLOR LP® TRAMADOL LP®	Technologie Minextab Floating® ↓ Flottant	Différentes PA dont : Metformine HCl, Cefaclor, tramadol ...	Infections	France	WO0110417 (15/02/01) et aussi décrit dans PL370793 (30/05/05)

Tableau 2 Tableau récapitulatif des différentes sociétés reliées à leur brevets ainsi que les spécialités correspondantes (les cases en rouges correspondent aux formes commercialisées de façon certaines)

7 Bibliographie

- [1] **STRUBEL A., SIEPMAN J., BODMEIER R.**, “*Gastroretentive drug delivery systems*” Expert Opin. Drug Deliv 3 (2):217-233 2006
- [2] **DAVIS S.**, *Formulation strategies for absorption windows*, Reviews DDT Volume 10, Number 4, February 2005.
- [3] **BARDONNET P.L., FAIVRE V., PUGH W.J., PIFFARETI J.C., FALSON F.**, “*Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of Helicobacter pylori*” Journal of controlled release 111 p 1-18 2006.
- [4] **HWANG S. J., PARK H., PARK K.**, “*Gastric Retentive Drug-Delivery Systems*”, Critica Reviews in Therapeutic Drug carrier Systems, 15 (3) pp. 243–284. 1998
- [5] **KAGAN L., LAPIDOT N., AFARGAN M., KIRMAYER D., MOOR E., MARDOR Y., FRIEDMAN M., HOFFMAN A.**, *Gastroretentive Accordion Pill: Enhancement of riboflavin bioavailability in humans* Journal of Controlled Release, 113 (3), pp. 208-215. (2006)
- [6] **STRUBING S., METZ H., MADER K.**, *Characterization of poly(vinyl acetate) based floating matrix tablets* Journal of Controlled Release, 126 (2), pp. 149-155. (2008)
- [7] **STRUBING S., ABBOUD T., CONTRI R.V., METZ H., MADER K.**, *New insights on poly(vinyl acetate)-based coated floating tablets: Characterisation of hydration and CO2 generation by benchtop MRI and its relation to drug release and floating strength* European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 69 (2), pp. 708-717(2008)
- [8] **SRIVAASTAVA A. K. et al.**, *Floating microspheres of cimetidine: Formulation, characterization and in vitro evaluation*, Acta Pharm. **55** (2005) 277–285.
- [9] REDST suydtfshbdf.

ⁱ www.sciencedirect.com/

ⁱⁱ <http://fr.espacenet.com/>