

Brevet N° **87351**
du 28 septembre 1988
Titre délivré **06 AVR. 1989**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

(1)

I. Requête

La société dite: ALZA CORPORATION, 950 Page Mill Road,
P.O. Box 10950, PALO ALTO, CA 94303-0802 (Etats Unis d'Amérique),
représentée Par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en
qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-huit septembre 1988 quatre-vingt huit
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Forme dosée pour le traitement d'affections
cardiovasculaires."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. 1 planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 28 septembre 1988 ;
5. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____ ;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
- Atul Devdatt Ayer, 931 Bautista Court, Palo Alto, CA 94303
(Etats Unis d'Amérique)
- David R. Swanson, 532 Arbutus, Palo Alto, CA 94304
(Etats Unis d'Amérique)
- Anthony L. Kuczynski, 3833 Park Boulevard, #17, Palo Alto,
CA 94306 (Etats Unis d'Amérique)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) en (8) aux Etats Unis d'Amérique

le (9) 2 octobre 1987
sous le N° (10) 07/104,006
au nom de (11) s inventeurs

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, Boulevard Royal

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à _____ mois.

Le déposant / mandataire: _____

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 28 septembre 1988

à 15 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du". (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet No

87351

du 28 septembre 1988

Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

(1)

I. Requête

La société dite: ALZA CORPORATION, 950 Page Mill Road,
P.O. Box 10950, PALO ALTO, CA 94303-0802 (Etats Unis d'Amérique),
représentée Par Monsieur Jacques de Muyser, agissant en
qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-huit septembre 1988 quatre-vingt huit
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"Forme dosée pour le traitement d'affections
cardiovasculaires."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. 1 planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 28 septembre 1988 ;

5. la délégation de pouvoir, datée de le ;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

- Atul Devdatt Ayer, 931 Bautista Court, Palo Alto, CA 94303

(Etats Unis d'Amérique)

- David R. Swanson, 532 Arbutus, Palo Alto, CA 94304

(Etats Unis d'Amérique)

- Anthony L. Kuczynski, 3833 Park Boulevard, #17, Palo Alto,

CA 94306 (Etats Unis d'Amérique)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) en (8) aux Etats Unis d'Amérique

le (9) 2 octobre 1987

sous le N° (10) 67/104,006

au nom de (11) s inventeurs

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, Boulevard Royal

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à mois.

Le déposant / mandataire:

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 28 septembre 1988

à 15 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT.

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du". - (2) Inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complet, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

A61 K

REVENDICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

EN AUX ETATS UNIS D'AMERIQUE

Du 2 OCTOBRE 1987 (No. 07/104,006)

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

au nom de : ALZA CORPORATION
Palo Alto, CA 94303-0802 (Etats Unis d'Amérique)

pour : "Forme dosée pour le traitement d'affections
cardiovasculaires."

Forme dosée pour le traitement d'affections cardio-
vasculaires

5

10

DOMAINE DE L'INVENTION

La présente invention concerne une forme dosée comprenant de l'isradipine qui est un médicament utile pour le traitement d'affections cardiovasculaires.

15

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

Il existe un besoin considérable pour une forme dosée se prêtant au traitement d'affections cardiovasculaires. La forme dosée devrait être thérapeutiquement indiquée pour le traitement d'affec-
20 tions cardiovasculaires, y compris l'angine de poitrine, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque globale, et avoir des propriétés vasodilatatrices pour abaisser la résistance vasculaire systémique.

25

L'isradipine est un médicament intéressant qui est thérapeutiquement indiqué pour le traitement d'affections cardiovasculaires. Ces affections car-
diovasculaires comprennent l'angine de poitrine, l'hypertension et l'insuffisance cardiaque globale que décrit une étude sur des patients publiée dans The
30 American Journal of Cardiology, Vol. 59, pages 70B-74B, (1987). Au cours de cette étude, le médicament a été administré en doses non protégées qui n'as-
suraient pas de dégagement progressif et étaient sou-
mises aux conditions défavorables variables du tractus
35 gastro-intestinal.

A la lumière des indications ci-dessus, il est évident pour l'homme de métier que la présente invention concerne qu'il existe un besoin urgent pour une forme dosée à vitesse de dégagement contrôlée qui
5 permet d'administrer l'isradipine à un patient ayant un besoin critique d'un traitement cardiovasculaire. Il existe aussi un besoin urgent pour une forme dosée à usage oral permettant d'administrer l'isradipine à une allure contrôlée en une dose constante par unité
10 de temps pendant une longue durée pour exercer ses effets hémodynamiques favorables de façon sensiblement indépendante du milieu variable du tractus gastro-intestinal. Il est en outre évident pour l'homme de métier qu'une telle forme dosée nouvelle et remarquable
15 permettant d'administrer l'isradipine en une dose contrôlée au cours du temps et d'entretenir simultanément un traitement cardiovasculaire constituerait un progrès et une contribution précieuse dans ce domaine.

BUTS DE L'INVENTION

20 Dès lors, vu les indications données ci-dessus, un but immédiat de l'invention est de procurer une forme dosée pour libérer de l'isradipine à une allure contrôlée, tout en évitant sensiblement les inconvénients associés à l'état connu de la technique.

25 Un autre but de la présente invention est de procurer une forme dosée pour l'administration de l'isradipine à une allure contrôlée pendant une longue durée en vue d'un traitement cardiovasculaire.

30 Un autre but de l'invention est de procurer une forme dosée pharmaceutique rendant disponible une activité thérapeutique durable et contrôlée de l'isradipine.

35 Un autre but de l'invention est de procurer une nouvelle forme dosée façonnée sous la forme d'un dispositif osmotique qui peut administrer l'isradipine

à un site récepteur biologique pour exercer les effets pharmaceutiques souhaités.

Un autre but de la présente invention est de procurer une forme dosée façonnée à l'état de forme dosée osmotique qui atténue sensiblement et/ou élimine sensiblement les effets non souhaités du milieu gastro-intestinal d'utilisation et assure néanmoins l'administration contrôlée de l'isradipine au cours du temps.

Un autre but de la présente invention est de procurer une forme dosée propre à l'administration d'isradipine par voie orale, laquelle forme dosée comprend une première composition et une seconde composition en contact qui agissent en harmonie pour administrer l'isradipine à une allure contrôlée au cours du temps.

Un autre but de la présente invention est de procurer un régime pharmaceutique complet mettant en jeu une composition qui contient de l'isradipine qui peut être dispensée au moyen d'un dispositif distributeur de médicament dont l'utilisation n'exige une intervention que pour le début et éventuellement l'arrêt du régime.

Un autre but de l'invention est de procurer un procédé de traitement d'affections cardiovasculaires par administration par voie orale d'isradipine en une dose contrôlée par unité de temps à un animal à sang chaud nécessitant un traitement cardiovasculaire.

D'autres buts, particularités et avantages de l'invention ressortiront pour l'homme de métier de la description détaillée ci-après faite avec référence aux dessins.

BREVE DESCRIPTION DU DESSIN

Dans le dessin qui n'est pas tracé à l'échelle, mais donné aux fins d'illustrer différentes formes de réalisation de l'invention, les figures sont

les suivantes:

Fig. 1 est une vue d'une forme dosée conçue et façonnée pour administrer par voie orale de l'isradipine aux récepteurs gastro-intestinaux d'isradipine d'un animal à sang chaud;

Fig. 2 est une vue ouverte de la forme dosée de la Fig. 1 montrant la structure interne de la forme dosée;

Fig. 3 est un diagramme indiquant la quantité d'isradipine libérée par heure au cours d'une longue durée par une forme dosée; et

Fig. 4 est un diagramme indiquant la quantité cumulée d'isradipine libérée par une forme dosée au cours d'une longue durée s'élevant jusqu'à 32 heures.

Dans les figures du dessin et la description, les éléments semblables des figures en question du dessin sont identifiés par les mêmes chiffres. Les termes apparaissant plus tôt dans le mémoire et la description des dessins, de même que dans les formes de réalisation, sont plus précisément décrits par ailleurs.

DESCRIPTION DETAILLEE DU DESSIN

Comme illustré en détail par les figures du dessin qui donne un exemple de la forme dosée faisant l'objet de l'invention, lequel exemple n'est pas à considérer comme limitatif, un exemple de la forme dosée est illustré à la figure 1 et indiqué par le chiffre de référence 10. A la figure 1, la forme dosée 10 comprend un corps 11 comportant une paroi 12 qui entoure et enveloppe un compartiment intérieur, non visible à la figure 1. La forme dosée 10 comprend au moins un moyen de sortie 13 pour faire communiquer l'intérieur de la forme dosée 10 avec le milieu d'utilisation extérieur.

A la figure 2, la forme dosée 10, façonnée en forme de dispositif osmotique, est représentée en

vue ouverte. A la figure 2, la forme dosée 10 comprend un corps 11, une paroi 12 qui est coupée en 14 et qui entoure et définit un compartiment intérieur 15. La paroi 12 comprend au moins un moyen de sortie 13 qui fait communiquer le compartiment 15 avec l'extérieur de la forme dosée 10. La forme dosée 10 peut comprendre plus d'un moyen de sortie 13.

La paroi 12 de la forme dosée 10 consiste au moins pour partie en une composition qui est perméable au passage d'un liquide extérieur présent dans le milieu d'utilisation et qui est sensiblement imperméable au passage de l'isradipine et des autres constituants présents dans le compartiment 15. La composition est semi-perméable et sensiblement inerte et elle conserve son intégrité physique et chimique pendant la durée de libération de l'isradipine par la forme dosée 10. L'expression "conserve son intégrité physique et chimique" signifie que la paroi 12 ne perd pas sa structure et ne s'altère pas pendant la durée de libération de la forme dosée 10. La paroi 12 comprend au moins pour partie 70% en poids à 100% en poids d'un polymère cellulosique. Le polymère cellulosique comprend un membre de la classe formée par un acylate de cellulose, un diacylate de cellulose, un triacylate de cellulose, l'acétate de cellulose, le diacétate de cellulose et le triacétate de cellulose. Dans une autre forme de réalisation, la paroi 12 peut comprendre en outre 0% en poids à 30% en poids d'un membre de la classe formée par les éthers cellulosiques que sont l'hydroxypropylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose, et 0% en poids à 20% en poids de polyéthylèneglycol. La quantité totale de tous les composants formant la paroi 12 est égale à 100% en poids.

Le compartiment intérieur 15 comprend un

premier feuillet 16, qui peut aussi être facultativement défini comme étant une première composition 16, et un second feuillet 17, qui peut aussi être facultativement défini comme étant une seconde composition 17.

5 Le premier feuillet 16 et le second feuillet 17 se trouvent initialement en agencement stratifié et coopèrent l'un avec l'autre et avec la forme dosée 10 pour la libération efficace de l'isradipine par la forme dosée 10.

10 La première composition 16 comprend 2% en poids à 30% en poids d'isradipine, qui est le médicament thérapeutiquement utile, identifié par les points 18; 30% en poids à 95% en poids d'un poly(oxyde d'éthylène) identifié par les traits courbes 19, lequel poly-
15 (oxyde d'éthylène) est, dans une forme de réalisation, choisi entre un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 100.000, un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 200.000 et un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire
20 d'environ 300.000; et 0% en poids à 15% en poids d'une hydroxypropylméthylcellulose identifiée par les tirets 20 ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9000 à 15.000, le pourcentage pondéral total de tous les constituants étant de 100% en poids. La première
25 composition peut comprendre facultativement 0% en poids à 3% en poids d'un lubrifiant, par exemple 0% en poids à 3% en poids de stéarate de magnésium.

Dans une autre forme de réalisation, la première composition 16 comprend 2% en poids à 30% en
30 poids d'isradipine, 30% en poids à 40% en poids d'un poly(oxyde d'éthylène) d'un poids moléculaire d'environ 200.000; 45% en poids à 55% en poids d'un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 300.000, 0% en poids à 15% en poids d'hydroxypropyl-
35 méthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en

nombre d'environ 9000 à 15.000, le pourcentage pondéral total de tous les constituants étant de 100% en poids. La première composition peut comprendre facultativement 0,10% en poids à 2,0% en poids d'un lubrifiant.

5 La seconde composition 17 comprend 55% en poids à 70% en poids d'un poly(oxyde d'éthylène), identifié par les traits verticaux ondulés 21, qui a un poids moléculaire moyen d'environ 5.000.000 à 7.800.000; 15% en poids à 30% en poids d'un soluté
10 osmotiquement efficace identifié par les lignes obliques 22; et 5% en poids à 15% en poids d'une hydroxypropylméthylcellulose identifiée par les points 23 et ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9000 à 20.000. La seconde composition comprend facultativement 0,10% en poids à 3,0% en poids d'un lubri-
15 fiant et 0,20% en poids à 2,0% en poids d'oxyde ferrique, le pourcentage pondéral total de tous les constituants étant de 100% en poids.

 Dans la seconde composition 17, le poly-
20 (oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 5.000.000 à 7.800.000 a une viscosité à 25°C de 7500 à 10.000 centipoises, en solution à 1%. La présence du poly(oxyde d'éthylène) ayant ce haut poids moléculaire et la haute viscosité qui en résulte
25 confère des avantages inattendus à la forme dosée. Par exemple, le polymère à haute viscosité de la seconde composition échappe sensiblement à la migration dans la première composition. La présence du poly(oxyde d'éthylène) à haute viscosité dans la se-
30 conde composition augmente l'efficacité de l'action de la forme dosée du fait que l'hydratation et le gonflement simultané du polymère persistent à une valeur plus élevée pendant une longue durée. Ces propriétés combinées permettent à la seconde composition de
35 presser la première composition à une allure plus

constante et uniforme pendant la longue durée. La pression constante sur la première composition assure une allure de dégagement uniforme de l'isradipine par la forme dosée et empêche en même temps sensiblement
5 une baisse ou diminution de la vitesse de dégagement du médicament au cours du temps. Le poly(oxyde d'éthylène) d'un poids moléculaire de 5.000.000 à 7.800.000 est commercialisé par la société Union Carbide Corporation, South Charleston, Virginie
10 Occidentale, EUA.

L'expression "moyen de sortie" 13, telle qu'elle est utilisée ici, désigne des moyens et procédés propres au dégagement mesuré de l'isradipine hors du compartiment 15 de la forme dosée 10. Les
15 moyens 13 comprennent au moins un passage, orifice ou analogue dans la paroi 12 pour la communication avec l'isradipine dans le compartiment 15. L'expression "au moins un passage" désigne une ouverture, un orifice, une forure, un pore, un élément poreux à
20 travers lequel le principe actif peut migrer, une fibre creuse, un tube capillaire, une couverture poreuse, un bouchon poreux ou analogue. L'expression désigne aussi une matière qui s'érode ou se dissout à partir de la paroi 12 dans le milieu d'utilisation
25 liquide pour ménager au moins un passage dans la forme dosée 10. Une matière représentative convenant pour former au moins un passage ou plusieurs passages est notamment un élément susceptible d'érosion en poly-(acide glycolique) ou poly(acide lactique) dans la
30 paroi; un filament gélatineux, du poly(alcool vinylique), des matières solubles comme des polysaccharides, sels ou oxydes qui s'éliminent dans le liquide en formant un pore et ainsi de suite. Un passage ou plusieurs passages peuvent être formés par dissolution
35 d'une matière telle que le sorbitol à partir de la

paroi. Le passage peut avoir une forme quelconque, par exemple ronde, triangulaire, carrée, elliptique ou analogue pour aider à la libération mesurée de l'isradipine par la forme dosée 10. La forme dosée 10
5 peut être construite avec un ou plusieurs passages à l'écart l'un de l'autre ou dans plus d'une seule surface d'une forme dosée.

Les passages et l'équipement pour ménager les passages sont décrits dans les brevets EUA
10 n° 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064 et 4.088.864. Des passages formés par dissolution sont décrits dans les brevets EUA 4.200.098 et 4.285.987.

Le dispositif osmotique de l'invention est fabriqué suivant des techniques classiques. Par exemple, dans une forme de réalisation, l'isradipine est
15 mélangée avec l'osmopolymère et pressée en un feuillet solide ayant des dimensions qui correspondent aux dimensions intérieures du compartiment adjacent à un passage. Dans une autre forme de réalisation, l'isradipine et les autres constituants formant la première
20 composition, outre un solvant, sont mélangés en un solide ou semi-solide suivant des techniques classiques, comme le passage au broyeur à boulets, le calandrage, l'agitation ou le malaxage, et sont ensuite
25 pressés en une forme présélectionnée donnant un feuillet. Ensuite, un feuillet d'une composition comprenant un osmopolymère et un agent osmotique est mis en contact avec le feuillet comprenant le médicament et les deux feuillets formant le stratifié
30 sont enveloppés d'une paroi semi-perméable. La stratification de la première composition contenant le médicament et de la seconde composition contenant l'osmopolymère et l'agent osmotique peut être effectuée suivant une technique classique de pressage de
35 comprimés à deux couches. La paroi peut être appliquée

par moulage, pistolage ou immersion des ébauches pressées dans des matières formant la paroi. Une autre technique actuellement préférée qui permet d'appliquer la paroi est un procédé de revêtement par mise en suspension dans l'air. Ce procédé consiste à mettre le stratifié à deux couches en suspension dans un courant d'air et à l'y agiter tandis que la composition qui forme la paroi entoure le stratifié. La technique par mise en suspension dans l'air est décrite dans le brevet EUA n° 2.799.241; et dans J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pages 451-459 (1979); et ibid, Vol. 49, pages 82-84 (1980). D'autres techniques de fabrication classiques sont décrites dans Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pages 62-70 (1969), et dans Pharmaceutical Science de Remington, 14ème édition, pages 1626-1978 (1970), publié par Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvanie, EUA.

Des exemples de solvants convenant pour la confection de la paroi, des stratifiés et des feuillets sont notamment les solvants inorganiques et organiques qui n'ont pas d'effet défavorable sur les constituants et sur la paroi finale ou la paroi stratifiée finale. Ces solvants comprennent de façon générale des membres de la classe formée par les solvants aqueux, les alcools, les cétones, les esters, les éthers, les hydrocarbures aliphatiques, les solvants halogénés, les hydrocarbures cycloaliphatiques, les hydrocarbures aromatiques, les solvants hétérocycliques et leurs mélanges. Des solvants typiques sont notamment l'acétone, le diacétone alcool, le méthanol, l'éthanol, l'alcool isopropylique, l'alcool butylique, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle, l'acétate de n-butyle, la méthylisobutylcétone, la méthylpropylcétone, le n-hexane, le n-heptane, l'éther monoéthylique d'éthylèneglycol, l'acétate d'éther mono-

éthylrique d'éthylèneglycol, le dichlorure de méthylène, le dichlorure d'éthylène, le dichlorure de propylène, le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le nitro-éthane, le nitropropane, le tétrachloroéthane, l'éther
 5 éthylrique, l'éther isopropylique, le cyclohexane, le cyclo-octane, le benzène, le toluène, le naphta, le 1,4-dioxanne, le tétrahydrofuranne, le diglyme, leurs mélanges aqueux et non aqueux, comme l'acétone et l'eau, l'acétone et le méthanol, l'acétone et
 10 l'alcool éthylrique, le dichlorure de méthylène et le méthanol, outre le dichlorure d'éthylène et le méthanol.

DESCRIPTION DETAILLEE D'EXEMPLES

Les exemples suivants sont uniquement illustratifs de la présente invention et ne sont pas à
 15 envisager comme limitant le cadre de celle-ci de manière quelconque, du fait que ces exemples et d'autres équivalents sont évidents pour l'homme de métier à l'examen du présent mémoire et du dessin.

EXEMPLE 1

20 On fabrique de la façon suivante une forme dosée adaptée, conçue et façonnée en un système osmotique de libération de médicament: premièrement, on prépare la composition contenant le médicament en faisant passer à travers un tamis n° 40 (0,42 mm) 253,5 g
 25 de poly(oxyde d'éthylène) d'un poids moléculaire d'environ 200.000. On ajoute ensuite 15 g d'isradipine et 30 g d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 au poly(oxyde d'éthylène) et on mélange les trois constituants pendant environ 10 minutes dans un mélangeur classique.
 30 Tandis qu'on mélange les trois constituants, on introduit lentement 300 ml d'éthanol anhydre dénaturé dans le mélangeur et on poursuit l'incorporation pendant encore 5 minutes. On fait passer les granules humides
 35 à travers un tamis n° 20 (0,84 mm), on les sèche à la

température ambiante pendant 16 heures et on les fait passer à nouveau à travers le tamis n° 20 (0,84 mm). Finalement, on ajoute 1,5 g de stéarate de magnésium aux granules et on mélange tous les constituants dans un mélangeur à cylindres pendant 1 à 3 minutes.

On prépare la seconde composition en mélangeant 194,5 g de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 7.500.000 avec 72 g de chlorure de sodium et on fait passer le mélange homogène à travers un tamis n° 40 (0,42 mm). Ensuite, on incorpore au mélange qui vient d'être préparé 30 g d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 3 g d'oxyde ferrique pendant 10 minutes dans un mélangeur. Ensuite, on ajoute lentement 300 ml d'éthanol anhydre dénaturé au mélange travaillé et on mélange tous les constituants pendant encore 5 minutes. On fait passer les granules humides fraîchement préparés à travers un tamis n° 20 (0,84 mm), on les laisse sécher à la température ambiante pendant 16 heures et on les fait passer à nouveau à travers un tamis n° 20 (0,84 mm). On mélange les granules tamisés avec 1,5 g de stéarate de magnésium dans un mélangeur à cylindres pendant 1 minute.

On utilise une presse à trois couches pour façonner le stratifié. Premièrement, on introduit 220 mg de la première composition contenant le médicament dans la presse et on la comprime, ensuite on introduit 130 mg de la seconde composition formant un feuillet dans la presse et on presse les deux feuillets en contact en un stratifié.

Ensuite, on enveloppe le stratifié dans une paroi semi-perméable. La composition formant la paroi comprend 97% d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyl de 39,8% et 3% de polyéthylèneglycol ayant un poids moléculaire de 3350. On dissout la

composition formant la paroi dans du chlorure de méthylène:méthanol (90:10 poids:poids) comme solvant pour obtenir une solution à 4% de solides. On applique par pulvérisation la composition formant la paroi sur et autour du bistratifié à l'aide d'un appareil à revêtir en suspension Aeromatic Air[®].

Finalement, on sèche pendant 24 heures à la température ambiante les bistratifiés revêtus de la paroi. Ensuite, on pratique au moyen d'un laser un orifice de sortie de 0,635 mm (0,025 pouce) dans le dispositif osmotique du côté du feuillet de médicament. On chasse le solvant résiduel par séchage du système osmotique pendant 48 heures à 50°C à une humidité relative de 50%. On sèche ensuite les systèmes osmotiques pendant 1 heure à 50°C pour chasser l'humidité en excès.

EXEMPLE 2

Suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on fabrique un dispositif osmotique comprenant une première composition qui contient 5% en poids d'isradipine, 84,75% en poids de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 10% en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 0,25% en poids de stéarate de magnésium; une seconde composition qui contient 64,75% en poids de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 7.500.000, 24% en poids de chlorure de sodium, 10% en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 1% en poids d'oxyde ferrique et 0,25% en poids de stéarate de magnésium, outre une paroi semiperméable qui comprend 97% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol ayant un poids moléculaire de 4000. Le dispositif comprend un orifice de sortie de 0,635 mm (0,025 pouce), contient 11 mg d'isradipine

et a une vitesse de libération moyenne de 0,505 mg d'isradipine par heure. La figure 3 en annexe indique la vitesse de dégagement au cours du temps et la figure 4 indique la quantité cumulée dégagée au cours d'une longue durée.

EXEMPLE 3

On répète le mode opératoire de l'exemple 1 en exécutant les stades de fabrication comme décrit précédemment, mais en remplaçant le chlorure de sodium par un soluté osmotiquement efficace choisi dans la classe formée par le chlorure de potassium, le chlorure de magnésium, le d-mannitol et le lactose monohydraté.

EXEMPLES 4 À 8

On fabrique une série de formes dosées osmotiques en appliquant les modes opératoires ci-dessus pour obtenir des formes dosées osmotiques qui libèrent 0,1 mg par heure à 1,0 mg par heure d'isradipine. Ces formes dosées sont les suivantes: (a) une forme dosée comprenant un premier feuillet qui contient 2,20 mg (2,5% en poids) d'isradipine, 76,78 mg (87,25% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 8,80 mg (10,00% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 0,22 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, et un second feuillet qui contient 33,67 mg (64,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 7.200.000, 12,48 mg (24% en poids) de chlorure de sodium, 5,2 mg (10% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 0,52 mg (1% en poids) d'oxyde ferrique et 0,13 mg (0,25 % en poids) de stéarate de magnésium, outre une paroi comprenant 97% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol 3350, avec un passage unique assurant une vitesse

de libération de 0,1 mg d'isradipine par heure pendant 18 heures ou davantage; (b) une forme dosée comprenant une première composition qui contient 5,5 mg (5% en poids) d'isradipine, 93,225 mg (84,75 % en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 11 mg (10% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 0,275 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, et une seconde composition qui contient 42,08 mg (64,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire moyen de 7.200.000, 15,60 mg (24% en poids) de chlorure de sodium, 6,5 mg (10% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 0,65 mg (1% en poids) d'oxyde ferrique et 0,162 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, outre une paroi comprenant 97% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol 3350, avec un passage unique assurant une vitesse de libération de 0,30 mg d'isradipine par heure pendant 18 heures ou davantage; (c) une forme dosée comprenant un premier feuillet qui contient 11 mg (5% en poids) d'isradipine, 186,45 mg (84,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 22 mg (10% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 0,55 mg (0,25 % en poids) de stéarate de magnésium, et un second feuillet qui contient 84,175 mg (64,75 % en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 7.200.000, 31,20 mg (24% en poids) de chlorure de sodium, 13 mg (10% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 1,3 mg (1% en poids) d'oxyde ferrique et 0,325 mg (0,25 % en poids) de stéarate de magnésium, outre une paroi

comprenant 97% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol 3350, avec un passage unique assurant une vitesse de libération de 0,75 mg d'isradipine par heure pendant 12 heures ou davantage;

5 (d) une forme dosée comprenant un premier feuillet qui contient 16,5 mg (7,5% en poids) d'isradipine, 186,45 mg (84,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 16,50 mg

10 (7,5 % en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 0,55 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, et un second feuillet qui contient 84,175 mg (64,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids

15 moléculaire de 7.200.000, 31,20 mg (24% en poids) de chlorure de sodium, 13 mg (10% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 1,3 mg (1% en poids) d'oxyde ferrique et 0,325 mg (0,25% en poids) de stéarate

20 de magnésium, outre une paroi comprenant 97% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol 3350, avec un passage unique assurant une vitesse de libération de 0,75 mg par heure pendant 22 heures ou

25 davantage; (e) une forme dosée osmotique comprenant un premier feuillet qui contient 22 mg (10% en poids) d'isradipine, 186,56 mg (84,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 11 mg (5,00% en poids) d'hydroxypropylméthyl-

30 cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 0,55 mg (0,25 % en poids) de stéarate de magnésium, et un second feuillet qui contient 84,175 mg (64,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 7.200.000, 31,2 mg

35 (24% en poids) de chlorure de sodium, 13 mg (10% en

poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 1,3 mg (1% en poids) d'oxyde ferrique et 0,325 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, outre une paroi comprenant
 5 97% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol 3350, laquelle forme dosée comporte un passage unique et libère 1,0 mg d'isradipine par heure pendant 20 heures ou davantage.

10 EXEMPLES 9 et 10

On prépare des formes dosées osmotiques conformément aux exemples ci-dessus. Dans le présent exemple, la forme dosée (f) comprend une première composition qui contient 22 mg (10% en poids) d'isradipine,
 15 76,45 mg (34,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 300.000, 110 mg (50% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 11 mg (5% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen
 20 en nombre de 11.200 et 0,55 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, et une seconde composition qui contient 84,175 mg (64,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 7.200.000, 31,2 mg (24% en poids) de chlorure de sodium, 13 mg
 25 (10% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 1,3 mg (1% en poids) d'oxyde ferrique et 0,325 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, outre une paroi comprenant 97% en poids d'acétate de cellulose
 30 ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol 3350, avec un passage unique, et la forme dosée (g) comprend une première composition qui contient 16,5 mg (7,5% en poids) d'isradipine, 66 mg (30% en poids) de poly(oxyde
 35 d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 300.000,

120,45 mg (54,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 200.000, 11 mg (5% en poids) d'hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200 et 0,55 mg
5 (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, et une seconde composition qui contient 84,175 mg (64,75% en poids) de poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire de 7.200.000, 31,2 mg (24% en poids) de chlorure de sodium, 13 mg (10% en poids) d'hydroxy-
10 propylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 11.200, 1,3 mg (1% en poids) d'oxyde ferrique et 0,325 mg (0,25% en poids) de stéarate de magnésium, outre une paroi comprenant 97% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur
15 en radicaux acétyle de 39,8% et 3% en poids de polyéthylèneglycol 3350, avec un passage osmotique.

EXEMPLE 11

On applique le mode opératoire des exemples précités pour obtenir une forme dosée dans toutes
20 les conditions précisées ci-dessus, sauf que dans le présent exemple la première composition comprend 2 mg à 20 mg d'isradipine et que la paroi comprend 90% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 39,8%, 7% en poids d'acétate
25 de cellulose ayant une teneur en radicaux acétyle de 32% et 3% en poids de polyéthylèneglycol d'un poids moléculaire de 3350.

En résumé, on peut observer que la présente invention procure une forme dosée non évidente offrant
30 de l'utilité pratique et permettant d'administrer de l'isradipine en une dose libérée à allure mesurée par unité de temps. L'invention a été décrite en détail avec référence à ses formes de réalisation, mais il est évident pour l'homme de métier que des
35 modifications, substitutions et omissions peuvent

être faites sans sortir du cadre de l'invention qui a donc également pour objet ces différents équivalents.

R E V E N D I C A T I O N S

1 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation, caractérisée en ce qu'elle comprend:

(A) une première composition comprenant une dose d'isradipine et un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 200.000;

(B) une seconde composition comprenant un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 5.000.000 à 7.800.000;

(C) une paroi comprenant au moins pour partie une composition perméable au passage d'un liquide extérieur présent dans le milieu d'utilisation, laquelle paroi entoure la première composition et la seconde; et

(D) au moins un passage dans la paroi, faisant communiquer l'extérieur de la forme dosée avec l'intérieur de la forme dosée pour libérer l'isradipine dans le milieu d'utilisation.

2 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la première composition comprend une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9000 à 15.000.

3 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la seconde composition comprend une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9000 à 15.000.

4 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation suivant la revendication 1, caractérisée en

ce que la seconde composition comprend un agent osmotique.

5 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation, caractérisée en ce qu'elle comprend:

(A) une première composition comprenant une dose d'isradipine et un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 300.000;

(B) une seconde composition comprenant un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 5.000.000 à 7.800.000;

(C) une paroi comprenant au moins pour partie une composition perméable au passage d'un liquide extérieur présent dans le milieu d'utilisation, laquelle paroi entoure la première composition et la seconde; et

(D) au moins un passage dans la paroi, faisant communiquer l'extérieur de la forme dosée avec l'intérieur de la forme dosée pour libérer l'isradipine dans le milieu d'utilisation.

6 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation suivant la revendication 5, caractérisée en ce que la première composition comprend une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9000 à 15.000.

7 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation suivant la revendication 5, caractérisée en ce que la seconde composition comprend une hydroxypropylméthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9000 à 15.000.

8 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine dans un milieu biologique d'utilisation suivant la revendication 5, caractérisée en

cé que la seconde composition comprend un soluté osmotiquement efficace.

5 9 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine à un animal à sang chaud, caractérisée en ce qu'elle comprend:

10 (A) un premier feuillet comprenant de l'isradipine, un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 200.000 et un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 300.000;

(B) un second feuillet comprenant un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 5.000.000 à 7.800.000;

15 (C) une paroi entourant la première composition et la seconde composition, la paroi comprenant au moins pour partie une composition perméable au passage d'un liquide; et

20 (D) au moins un moyen de sortie pratiqué dans la paroi pour administrer l'isradipine à l'animal à sang chaud.

25 10 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine à un animal à sang chaud suivant la revendication 9, caractérisée en ce que le premier feuillet comprend une hydroxypropylméthylcellulose.

30 11 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine à un animal à sang chaud suivant la revendication 9, caractérisée en ce que le second feuillet comprend une hydroxypropylméthylcellulose.

35 12 - Forme dosée osmotique pour l'administration de l'isradipine à un animal à sang chaud suivant la revendication 9, caractérisée en ce que le second feuillet comprend un composé osmotiquement efficace.

13 - Dispositif osmotique perfectionné pour l'administration d'un médicament avec une vitesse de libération réglée par unité de temps, qui comprend:

5 (A) une paroi comprenant au moins pour partie une composition perméable au passage d'un liquide, laquelle paroi entoure et forme

(B) un compartiment;

10 (C) un moyen de sortie pratiqué dans la paroi pour faire communiquer l'extérieur du dispositif osmotique avec le compartiment aux fins de libérer le médicament contenu dans le compartiment du dispositif osmotique, caractérisé en ce qu'il comprend:

15 (D) un poly(oxyde d'éthylène) ayant un poids moléculaire d'environ 5.000.000 à 7.800.000 dans le compartiment et constituant un moyen pour coopérer avec le dispositif osmotique aux fins d'administrer le médicament à une vitesse de libération réglée par unité de temps.

20

