

Brevet N°

87 1 89

du 5 avril 1988

Titre délivré

17 NOV. 1988

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

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 5 avril 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:
"Conformation posologique constituée de lamelles."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. 3 planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 30 mars 1988;
5. la délégation de pouvoir, datée de Palo Alto, CA le 1 mars 1988;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
- David Emil Edgren, 261 Francisco Street, El Granada,
CA 94018 (Etats Unis d'Amérique)
- Judy A. Magruder, 355 Fay Way, Mt. View, CA 94043
(Etats Unis d'Amérique)
- Gurdish Kaur Bhatti, 46744 Rancho Higuera, Fremont, CA 94539
(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) 6 avril 1987
sous le N° (10) 07/034,971

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: 5 avril 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 complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur 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 N°

87-189

du 5 avril 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

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 5 avril 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:
"Conformation posologique constituée de lamelles."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;
3. 3 planches de dessin, en trois exemplaires;
4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 30 mars 1988;
5. la délégation de pouvoir, datée de Palo Alto, CA le 1 mars 1988;
6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
- David Emil Edgren, 261 Francisco Street, El Granada,
CA 94018 (Etats Unis d'Amérique)
- Judy A. Magruder, 355 Fay Way, Mt. View, CA 94043
(Etats Unis d'Amérique)
- Gurdish Kaur Bhatti, 46744 Rancho Higuera, Fremont, CA 94539
(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) 6 avril 1987
sous le N° (10) 08/034,971
au nom de (11) s. inventeurs

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

sollicite(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:

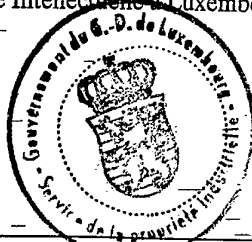
II. Procès-verbal de Dépôt

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: 5 avril 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." - (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 récepteur 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.

AGIK

REVENTICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle d'utilité

EN AUX ETATS UNIS D'AMERIQUE

Du 6 AVRIL 1987. (No. 07/034,971)

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 :

"Conformation posologique constituée de
lamelles."

Conformation posologique constituée de lamelles.**Domaine de l'invention**

La présente invention concerne une conformation posologique à effet retard. Plus particulièrement, l'invention concerne une conformation posologique comprenant une première et une seconde
5 lamelle en une disposition lamifiée. La première lamelle comprend une composition d'éther de cellulose, tandis que la seconde comprend une composition différente d'éther de cellulose, la quantité de la composition d'éther de cellulose de la confor-
10 mation posologique dépassant 30% en poids.

Une quantité posologique de médicament est présente dans au moins une des lamelles.

Fondement de l'invention

Des conformations posologiques, souvent
15 fabriquées sous forme d'un comprimé à une seule couche comprenant un éther de cellulose sont connues dans la technique de distribution de médicaments pharmaceutiques. Par exemple, des conformations posologiques comprenant l'éther de cellulose
20 hydroxypropyl-méthyl-cellulose sont décrites dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique n° 3.870.790 ; 4.140.755 ; 4.167.588 ; 4.226.849 ; 4.259.314 ; 4.357.469 ; 4.369.172 ; 4.389.393 et 4.540.566.

Bien que, dans les conformations posologi-
25 ques connues dans la technique antérieure, on utilise l'éther de cellulose hydroxypropylméthyl-cellulose pour la fabrication de la conformation

posologique, des inconvénients majeurs sont associés aux conformations posologiques de la technique antérieure. Par exemple, l'intégrité mécanique de certaines conformations posologiques de la technique antérieure est souvent insuffisante pour assurer à la fois une libération prolongée et réglée du médicament au cours d'une longue période. Très souvent, les conformations posologiques de la technique antérieure ont une intégrité mécanique insuffisante, c'est-à-dire l'aptitude à rester ensemble dans un milieu fluide en mouvement tel que les voies gastro-intestinales, sans se désintégrer prématurément et libérer également prématurément la totalité du médicament. Les propriétés souhaitables mentionnées ci-dessus ne sont pas évidentes dans les conformations posologiques de la technique antérieure qui subissent une importante désintégration en moins de 8 heures dans un milieu fluide utilisé.

Un autre inconvénient associé aux conformations posologiques de la technique antérieure réside dans le fait qu'elles ont fréquemment une évolution de libération inopportune, variable et difficile à reproduire. Par exemple, des conformations posologiques de la technique antérieure comprenant une faible quantité d'un éther de cellulose ont fréquemment ce comportement, par exemple, celles contenant moins de 5% en poids d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire supérieur à 50.000 et mélangée avec une hydroxypropyl-méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire nettement inférieur à 50.000 g/mole. La présence du polymère de poids moléculaire élevé dans la conformation posologique masque les caractéristiques de libération du polymère

de faible poids moléculaire dans la conformation posologique, donnant ainsi lieu à une évolution de libération erratique qu'il est difficile de reproduire d'une conformation posologique à l'autre et d'une charge de conformation posologique à l'autre.

D'autres inconvénients associés aux conformations posologiques de la technique antérieure résident dans le fait qu'au cours de leur durée de conservation, elles peuvent manifester un changement imprévisible dans leurs caractéristiques de rythme de libération ; lorsqu'elles sont éprouvées dans un essai in vitro qui reproduit pratiquement le milieu ambiant in vivo des voies gastro-intestinales, les conformations posologiques de la technique antérieure libèrent souvent le médicament à une grande vitesse in vivo plutôt qu'in vitro, cette différence pouvant être attribuée à une désintégration prématurée des conformations posologiques de la technique antérieure ; de plus, les conformations posologiques de la technique antérieure présentes dans un milieu ambiant à haut cisaillement libèrent trop rapidement leur médicament, habituellement en moins de 6 heures et, par conséquent, elles ne sont pas adaptées à une libération prolongée.

Dès lors, à la lumière de l'exposé ci-dessus, l'homme de métier spécialisé dans la technique de distribution des médicaments comprendra que si, dans les arts médicaux et pharmaceutiques, on pouvait disposer d'une nouvelle conformation posologique pour la distribution de médicament qu'il est difficile de libérer, sans rencontrer les perturbations connues dans la technique antérieure, une telle conformation posologique serait

d'une utilité certaine et apporterait également une contribution de valeur dans la technique de distribution des médicaments. De plus, l'homme de métier spécialisé dans la technique de la distribution des médicaments comprendra que, si l'on pouvait fournir une conformation posologique (a) qui possède des propriétés souhaitables tant du point de vue mécanique que du point de vue de la vitesse de libération en vue de distribuer un médicament au cours d'une période prolongée, et (b) qui peut être fabriquée économiquement, une telle conformation posologique aurait une valeur positive et pratique et constituerait également un progrès dans l'art pharmaceutique.

Objets de l'invention

En conséquence, un objet immédiat de la présente invention est de fournir une nouvelle conformation posologique pour la libération réglée d'un médicament bénéfique dans un milieu ambiant biologique, cette conformation posologique constituant une amélioration et un progrès dans les techniques de libération de médicaments.

Un autre objet de l'invention est de fournir une conformation posologique à la fois nouvelle et utile permettant d'éviter les difficultés associées à la technique antérieure.

Un autre objet est de fournir une conformation posologique comprenant une première et une seconde lamelle comportant une composition d'éther de cellulose, au moins une des lamelles comportant un médicament bénéfique.

Un autre objet de la présente invention est de fournir une conformation posologique qui est utile pour libérer une formulation médicamenteuse bénéfique qu'il est difficile de libérer

et qui peut, dorénavant, être libérée par la conformation posologique de la présente invention à un rythme thérapeutique significatif au cours d'une période prolongée.

5 Un autre objet de la présente invention est de fournir une conformation posologique comprenant un médicament bénéfique qui peut être insoluble à très soluble dans un fluide aqueux, ce médicament pouvant être distribué par cette
10 conformation posologique à un rythme de libération in vitro parallèle au rythme de libération in vivo.

Un autre objet de la présente invention est de fournir une conformation posologique pouvant
15 administrer, à un hôte à sang chaud, un régime pharmaceutique complet comprenant des médicaments très solubles ou peu solubles à un rythme réglé et continu au cours d'une période particulière et dont l'utilisation nécessite une intervention
20 uniquement pour le début et la fin éventuelle du régime.

Un autre objet de la présente invention est de fournir une conformation posologique en vue de libérer, dans les voies gastro-intestinales,
25 un médicament permettant d'éviter pratiquement une désintégration prématurée et subissant un changement dans son intégrité à un rythme correspondant à son rythme de libération au cours d'une période prolongée d'au moins 8 heures.

30 D'autres objets, caractéristiques, aspects et avantages de l'invention apparaîtront plus clairement à l'homme de métier spécialisé dans la technique de distribution, à la lecture de la spécification détaillée ci-après donnée en
35 se référant aux dessins annexés et aux revendica-

tions ci-après.

Brève description des dessins

Dans les dessins annexés, qui ne sont pas tracés à l'échelle, mais qui sont donnés pour illustrer différentes formes de réalisation de l'invention :

la figure 1 est une vue en élévation latérale d'une conformation posologique fournie par la présente invention, cette conformation posologique étant conçue et configurée pour l'administration, par voie orale, d'un médicament bénéfique dans les voies gastro-intestinales d'un receveur ;

la figure 2 est une vue de la conformation posologique de la figure 1 ouverte suivant la ligne 2-2 de cette dernière en vue d'en illustrer la structure interne ; et

les figures 3, 4, 5 et 6 sont des diagrammes de libération dans le temps pour des conformations posologiques fournies par la présente invention.

Dans les dessins annexés et la présente spécification, les éléments semblables des figures apparentées sont désignés par les mêmes chiffres de référence. Les expressions intervenant plus avant dans la présente spécification et dans les dessins annexés, ainsi que leurs formes de réalisation, sont décrites par ailleurs plus en détail dans la présente spécification.

Description détaillée des dessins

En se référant à présent en détail aux figures des dessins annexés qui illustrent un exemple des conformations posologiques fournies par la présente invention et qui n'ont aucun caractère limitatif, un exemple de cette conforma-

tion posologique est illustré dans les figures 1 et 2 et elle est désignée par le chiffre de référence 10. En figure 1, la conformation posologique 10 comprend un corps 11. Cette conformation posologique 10 peut être fabriquée en différentes dimensions et configurations conçues pour une administration par voie orale dans les voies gastro-intestinales d'un animal à sang chaud. Par exemple, la conformation posologique 10 peut avoir n'importe quelle forme géométrique appropriée, par exemple, une forme elliptique, une forme oblongue, une forme circulaire, une forme rectangulaire, une forme de calotte et analogues.

En figure 2, la conformation posologique 10 est représentée en section ouverte prise suivant la ligne 2-2 de la figure 1. En figure 2, la conformation posologique 10 comprend un corps 11 comportant des premières lamelles 12 et des secondes lamelles 13. Les premières lamelles 12 et les secondes lamelles 13 sont lamifiées ensemble et elles agissent à l'unisson comme unique conformation posologique 10. La conformation posologique 10 comprend au moins un médicament bénéfique 14 présent dans au moins les premières lamelles 12 ou les secondes lamelles 13 ou encore, facultativement, à la fois dans les premières lamelles 12 et les secondes lamelles 13. La conformation posologique 10 comprenant les lamelles 12 et les lamelles 13 comporte une composition d'éther de cellulose non toxique et facultativement d'autres ingrédients formant des lamelles et pharmaceutiquement acceptables.

La conformation posologique 10 comprend environ 30 à environ 90% en poids d'une composition d'éther de cellulose, calculé sur le poids total

de la conformation posologique. Dans une forme de réalisation actuellement préférée, la composition d'éther de cellulose de la conformation posologique 10 comprend au moins une hydroxypropylméthyl-cellulose et au moins une hydroxypropyl-cellulose. L'hydroxypropyl-cellulose pouvant opérer dans le but de la présente invention a une teneur en groupes hydroxypropyle de 4 à 12% et une teneur en groupes méthyloxy de 19 à 24%, l'hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en groupes hydroxypropyle de 7 à 16%. Un exemple d'une hydroxypropylméthyl-cellulose que l'on peut utiliser pour former la conformation posologique 10 comprend au moins un membre choisi parmi le groupe comprenant (a) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation d'environ 50, une viscosité d'environ 3 centipoises en une solution à 2% dans l'eau, un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9.200 ; (b) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 100, une viscosité de 35 centipoises, un poids moléculaire moyen en nombre de 19.600 ; (c) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 145, une viscosité de 100 centipoises et un poids moléculaire moyen en nombre de 27.800 ; (d) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 460, une viscosité de 4.000 centipoises et un poids moléculaire moyen en nombre de 88.300 ; (e) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 690, une viscosité de 15.000 centipoises et un poids moléculaire moyen en nombre de 132.500 ; et (f) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 1.260, une viscosité de 100.000 centipoises et un poids moléculaire moyen en nombre de 242.000.

L'hydroxypropyl-cellulose utilisée pour l'objet de la présente invention est un éther non ionique ayant un domaine de pH neutre et une teneur en groupes hydroxypropyle de 7 à 16%, des hydroxypropyl-celluloses plus spécifiques ayant des teneurs en groupes hydroxypropyle de 7 à 10%, de 10 à 13% et de 13 à 16%. Dans la spécification ci-dessus, le degré de polymérisation est le degré de polymérisation indiquant le nombre de monomères polymérisés dans le polymère final, tandis que le poids moléculaire moyen en nombre est celui du polymère.

Parmi d'autres éthers d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose pouvant assurer la formation de la conformation posologique 10, il y a : (g) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 59, une viscosité de 6 et un poids moléculaire moyen en nombre de 11.900 ; et (h) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 860, une viscosité de 30.000 et un poids moléculaire moyen en nombre de 165.000. Parmi les exemples mentionnés ci-dessus, il y a, d'une manière générale, une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un degré de polymérisation de 40 à 1.600, une viscosité de 2 à 225.000 et un poids moléculaire moyen en nombre de 9.000 à 307.200, ainsi que ses mélanges.

Les lamelles 12 de la conformation posologique 10 comprennent au moins une hydroxypropyl-méthyl-cellulose en une quantité d'au moins 30 à 80% en poids, calculé sur le poids total de la conformation posologique 10, ou au moins 40 à 80% en poids, calculé sur le poids total des lamelles 12. Les lamelles 13 de la conformation posologique 10 comprennent au moins une hydroxy-

U

propyl-cellulose en une quantité d'au moins 2 à 20% en poids, calculé sur le poids total de la conformation posologique 10, ou environ 10 à 50% en poids, calculé sur le poids total des lamelles 13. Les lamelles 12 et les lamelles 13 peuvent comprendre chacune un seul éther de cellulose, un mélange de deux éthers de cellulose, un mélange tertiaire comprenant trois éthers de cellulose et analogues.

10 Parmi les compositions représentatives d'éthers de cellulose dont sont constituées les lamelles 12, il y a : (a) une composition comprenant une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ;

15 (b) une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 132.500 ;

 (c) une composition comprenant à la fois une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.200 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en

20 nombre de 242.000 ; (d) une composition comprenant une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 19.600 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire

25 moyen en nombre d'environ 242.000 ; (e) une composition comprenant une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 27.800 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ

30 242.000 ; (f) une composition comprenant une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 88.300 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ; (g) une composition

35 comprenant une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant

un poids moléculaire moyen en nombre de 132.500 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ; (h) une composition comprenant une hydroxypropyl-méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.200, une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 19.600 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ; (i) une composition comprenant une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.200, une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 88.300 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ; (j) une composition comprenant une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 19.600, une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 27.800 et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ; et analogues. Une composition binaire comprenant deux éthers de cellulose dans une forme actuellement préférée comprend 1 à 99% en poids d'un éther de cellulose et 99 à 1% en poids de l'autre éther de cellulose. Une composition tertiaire comprend 1 à 99% en poids de chaque éther de cellulose, la teneur totale en éther de cellulose allant jusqu'à 80% en poids, calculé sur le poids total des lamelles 12.

Dans une forme de réalisation actuellement préférée, les lamelles 13 comprennent 2 à 30% en poids d'un seul éther d'hydroxypropyl-cellulose à faible substitution ayant une teneur en groupes hydroxypropyle de 7 à 16%. Dans d'autres formes

de réalisation préférées, les lamelles 13 comprennent (a) un mélange binaire d'une hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en groupes hydroxypropyle de 7 à 10% en poids en mélange avec une hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en groupes hydroxypropyle de 13 à 16% en poids ; (b) une composition comprenant une hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en groupes hydroxypropyle de 7 à 10% en poids en mélange avec une hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en groupes hydroxypropyle d'environ 10 à 13% en poids ; (c) une composition comprenant une hydroxypropyl-cellulose et une hydroxypropyl-méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.200 ; (d) une composition comprenant une hydroxypropyl-cellulose et une hydroxypropyl-méthylcellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 19.600 ; (e) une hydroxypropyl-cellulose et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 27.800 ; (f) une composition comprenant une hydroxypropyl-cellulose et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 88.300 ; (g) une composition comprenant une hydroxypropyl-cellulose et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 132.500 ; (h) une composition comprenant une hydroxypropyl-cellulose et une hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ; et analogues.

La conformation posologique 10 comprend un médicament bénéfique 14. Le médicament 14 peut être présent dans les lamelles 12, dans les lamelles 13 et à la fois dans les lamelles 12 et les lamelles 13. Dans la présente spécification, l'expression "médicament" englobe n'importe quelle

substance physiologiquement ou pharmaceutiquement active exerçant un effet local ou systémique dans le règne animal, notamment les mammifères à sang chaud, les êtres humains et les primates ; le

5 règne avien ; les animaux domestiques, de sport et d'élevage, les animaux de laboratoire ; les poissons, les reptiles et les animaux zoologiques. Telle qu'elle est utilisée dans la présente spécification, l'expression "physiologiquement" désigne

10 l'administration d'un médicament en vue d'obtenir des fonctions et des teneurs généralement normales chez un animal à sang chaud. L'expression "pharmacologiquement" désigne généralement des variantes intervenant en réponse à la quantité de médicament

15 administrée à l'hôte (voir **Stedman's Medical Dictionary**, 1966, publié par Williams et Wilkins, Baltimore, MD).

Le médicament actif que l'on peut administrer, comprend des composés inorganiques et organiques

20 sans aucune limitation, notamment des médicaments agissant sur les nerfs périphériques, les récepteurs adrénergiques, les récepteurs cholinergiques, le système nerveux, les muscles du squelette, le système cardiovasculaire, les muscles lisses,

25 le système de circulation sanguine, les sites synaptiques, les sites jonctionnels des neuro-effecteurs, le système endocrinien, les systèmes hormonaux, le système immunologique, les systèmes d'organes, le système reproducteur, le système

30 squelettique, les systèmes autocoïds, les systèmes alimentaires et excrétoires, les inhibiteurs d'auto-coïds et les systèmes histaminiques. Les médicaments actifs qui peuvent être distribués pour agir sur ces récepteurs, englobent les anticonvulsifs, les

35 analgésiques, les agents anti-parkinsoniens, les

agents anti-inflammatoires, les anesthésiques,
 les agents antimicrobiens, les agents antimalaria,
 les agents antiparasites, les agents antihyperten-
 seurs, les inhibiteurs d'enzymes de conversion
 5 de l'angiotensine, les antihistaminiques, les
 antipyrétiques, les agonistes alpha-adrénergiques,
 les alpha-bloqueurs, les biocides, les bactéricides,
 les dilatateurs bronchiques, les stimulateurs
 B-adrénergiques, les médicaments de blocage B-
 10 adrénergiques, les contraceptifs, les médicaments
 cardiovasculaires, les inhibiteurs de canaux de
 calcium, les agents dépresseurs, les agents diagnos-
 tiques, les agents diurétiques, les électrolytes,
 les hypnotiques, les agents hormonaux, les agents
 15 hyperglycémiques, les agents de contraction des
 muscles, les agents de relaxation des muscles,
 les agents ophtalmiques, les excitants psychiques,
 les parasympathomimétiques, les sédatifs, les
 sympathomimétiques, les tranquillisants, les médi-
 20 caments pour les voies urinaires, les médicaments
 vaginaux, les vitamines et analogues.

Parmi les exemples de médicaments qui
 sont très solubles dans l'eau et qui peuvent être
 distribués par la conformation posologique 10
 25 de la présente invention, il y a l'édisylate de
 prochlorpérazine, le sulfate ferreux, l'acide
 aminocaproïque, le chlorure de potassium, le chlor-
 hydrate de mécamylamine, le chlorhydrate de pro-
 caïneamide, le sulfate d'amphétamine, le chlorhydrate
 30 de benzphétamine, le sulfate d'isoprotéronol,
 le chlorhydrate de méthamphétamine, le chlorhydrate
 de phenmétrazine, le chlorure de bétanéchol,
 le chlorure de méthacholine, le chlorhydrate de
 pilocarpine, le sulfate d'atropine, le bromure
 35 de scopolamine, l'iodure d'isopropamide, le chlorure

de tridihexéthyle, le chlorhydrate de phenformine, le chlorhydrate de méthylphénidate, le chlorhydrate de cimétidine, le choline de théophylline, le chlorhydrate de céphalexine, et analogues.

5 Parmi les exemples de médicaments qui sont peu solubles dans l'eau et qui peuvent être distribués par la conformation posologique 10 de la présente invention, il y a le diphénidol, le chlorhydrate de méclizine, le maléate de prochlorpérazine, la phénoxybenzamine, le maléate 10 de thiéthylpérazine, l'anisindione, la diphénadione, le tétranitrate d'érythrityle, la digoxine, l'isofluorophate, l'acétazolamide, le méthazolamide, le bendrofluméthiazide, le chlorpropamide, le 15 tolazamide, l'acétate de chlormadinone, le phénaglycodol, l'allopurinol, l'aluminium-aspirine, le méthotrexate, l'acétyl-sulfisoxazole, l'érythromycine, les hormones progestatives, les oestrogènes, les progestatifs, les corticostéroïdes, l'hydrocortisone, l'acétate d'hydrocorticotestérone, 20 l'acétate de cortisone, la triamcinolone, la méthyltestostérone, le 17- β -oestradiol, l'éthinyl-oestradiol, le chlorhydrate de prazosine, l'éther 3-méthyllique d'éthinyl-oestradiol, la prednisolone, 25 l'acétate de 17- α -hydroxyprogestérone, la 19-nor-progestérone, le norgestrel, la noréthindrone, la progestérone, la norgestérone, le noréthynodrel, et analogues.

 Parmi d'autres médicaments qui peuvent 30 être distribués par la conformation posologique 10, il y a, par exemple, l'aspirine, l'indométhacine, le naproxen, le fénoprofen, le sulindac, l'indoprofen, la nitroglycérine, le propanolol, le timolol, l'aténolol, l'alprénolol, la cimétidine, la clonidine, 35 l'imipramine, la lévodopa, la chlorpromazine,

la méthyldopa, la dihydroxyphénylalanine, l'ester pivaloyloxyéthylque de l'alpha-méthyldopa, la théophylline, le gluconate de calcium, le cétoprofen, l'ibuprofen, la céphalexine, l'érythromycine, 5 l'halopéridol, le zomepirac, le lactate ferreux, la vincamine, le diazépam, le captopril, la phénoxybenzamine, la nifédipine, le diltiazem, le vérapamil, la milrinone, le madol, le quanbenz, l'hydrochlorothiazide, et analogues. Les médicaments 10 bénéfiques sont connus dans la technique d'après les références **Pharmaceutical Sciences**, 14e édition, édité par Remington, (1979) publié par Mack Publishing Co., Easton, PA ; **The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook**, par 15 Falconer et al., (1974-1976) publié par Sunder Co., Philadelphie, PA ; **Medicinal Chemistry**, 3e édition, volumes 1 et 2, par Burger, publié par Wiley-Interscience, New York et dans **Physicians' Desk Reference**, 38e édition (1984) publié par 20 Medical Economics Co., Oradell, NJ.

Le médicament contenu dans la conformation posologique 10 peut se présenter sous différentes formes, par exemple, des molécules non chargées, des complexes moléculaires, des sels pharmacologiquement acceptables tels que les chlorhydrates, les 25 bromhydrates, les sulfates, les laurates, les palmitates, les phosphates, les nitrites, les borates, les acétates, les maléates, les tartrates, les oléates et les salicylates. Pour les médicaments acides, on peut utiliser des sels de métaux, 30 des amines ou des cations organiques, par exemple, l'ammonium quaternaire. On peut utiliser des dérivés des médicaments tels que des esters, des éthers et des amides. De même, on peut utiliser 35 un médicament insoluble dans l'eau sous une forme

qui est un dérivé hydrosoluble faisant office de soluté et qui, lorsqu'il est libéré du dispositif, est converti par des enzymes, puis hydrolysé par le pH du corps ou d'autres processus métaboliques pour être amené à la forme biologiquement active initiale.

Le médicament 14 peut être présent dans la conformation posologique 10 sans solvant ou, comme c'est le cas dans une forme de réalisation facultative actuellement préférée, avec un agent liant, un agent dispersant, un agent mouillant, un lubrifiant ou un colorant. Parmi ces derniers, il y a, par exemple, la gomme d'acacia, la gélose, la carraghénine de calcium, l'acide alginique, l'algine, la poudre d'agarose, le collagène, le silicate de magnésium colloïdal, la pectine, la gélatine et analogues ; des agents liants tels que la polyvinyl-pyrrolidone ; des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ; des agents mouillants tels que les amines grasses, les sels gras d'ammonium quaternaire, les esters de sorbitol, et analogues. L'expression "formulation de médicament" indique que le médicament est présent dans une conformation posologique 10 sans solvant ou accompagné d'un agent liant, et analogues. La quantité de médicament bénéfique dans la conformation posologique 10 se situe généralement entre environ 0,05 ng et 5 g ou plus, une conformation posologique individuelle 10 comprenant, par exemple, 25 ng, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 250 mg, 750 mg, 1,0 g, 1,2 g, 1,5 g, et analogues. Dans une forme de réalisation actuellement préférée, les lamelles 12 comprennent plus de médicament 14 que les lamelles 13 ; toutefois, la quantité de médicament 14 peut être identique. En règle générale, la

quantité de médicament se situera dans un rapport de 1:1 à 15:1 dans les lamelles 12 et les lamelles 13 respectivement. La conformation posologique peut être administrée une, deux ou trois fois par jour.

On fabrique la conformation posologique en formant tout d'abord indépendamment les lamelles 12 ou les lamelles 13, ces lamelles étant formées à partir d'une composition bien mélangée d'éléments prévus pour les former. Par exemple, on forme une lamelle particulière de la manière suivante : on sélectionne tout d'abord indépendamment chacun des ingrédients dont est constitué une lamelle, puis on les mélange ensemble, à l'exception du lubrifiant. Ensuite, on soumet le mélange homogène à une granulation par voie humide en ajoutant un solvant tel que l'éthanol anhydre et l'on mélange les ingrédients humides jusqu'à ce que ce procédé donne un mélange uniforme. Ensuite, on fait passer le mélange humide à travers un tamis et on le sèche pour évaporer le solvant. On fait à nouveau passer les granules obtenus à travers un tamis. Aux granules secs, on ajoute ensuite une faible quantité d'un lubrifiant finement divisé, puis on mélange le lubrifiant et les granules pour obtenir un mélange uniforme. Ensuite, on répète le procédé décrit ci-dessus pour les autres lamelles. On charge alors indépendamment les deux compositions formatrices de lamelles dans des trémies séparées d'une machine de compression. La machine comprime légèrement une lamelle, puis elle ajoute les granules formant la seconde lamelle en une disposition stratifiée vis-à-vis de la première et ensuite, elle comprime les deux lamelles ensemble. Spécifiquement, on applique une pression

d'environ 2 tonnes pour lamifier les lamelles et obtenir la conformation posologique finale.

On peut également former la conformation posologique par un procédé de granulation à sec.

- 5 Ce procédé de granulation à sec consiste tout d'abord à mélanger, pour une lamelle particulière, tous les ingrédients destinés à la former, à l'exception du lubrifiant, faire passer les ingrédients mélangés à travers un broyeur pour les
- 10 amener à une faible granularité, puis transférer la poudre calibrée dans un compacteur à sec. Le compacteur densifie la poudre, cette poudre dense passant ensuite à travers un broyeur de calibrage pour rebroyer la composition. On broie
- 15 la composition à une faible granularité, spécifiquement, à 20 mailles ou moins. Enfin, on ajoute un lubrifiant sec et l'on mélange les ingrédients pour obtenir la composition finale de formation de lamelles. On forme la seconde lamelle d'une
- 20 manière semblable. Ensuite, on charge indépendamment chaque composition dans la presse de compactage et on la comprime en une conformation posologique comprenant des lamelles parallèles.

- On peut adopter d'autres procédés classiques de fabrication pour former les lamelles et la conformation posologique lamifiée. Par exemple, on peut mélanger les différents ingrédients avec un solvant par broyage aux boulets, par calandrage, par agitation ou par broyage aux rouleaux pour
- 30 les comprimer ensuite en une lamelle ayant des dimensions et une configuration présélectionnées. Ensuite, sous l'effet de la pression, sur la première lamelle, on lamifie une seconde lamelle formée dans un procédé semblable et ayant une forme et
- 35 des dimensions correspondant à celles de cette

première lamelle, pour obtenir la conformation posologique.

Parmi les solvants appropriés pour la fabrication des lamelles, il y a, par exemple, les solvants inorganiques et organiques n'exerçant aucune influence néfaste sur les lamelles, les ingrédients formant celles-ci et la conformation posologique finale. Dans les grandes lignes, les solvants sont choisis parmi le groupe comprenant les alcools, les cétones, les esters, les éthers, les hydrocarbures aliphatiques, les solvants halogénés, les solvants cycloaliphatiques, les solvants aromatiques, les solvants hétérocycliques, ainsi que leurs mélanges. Parmi les solvants spécifiques, il y a l'acétone, la diacétone, 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 méthyl-isobutyl-cétone, la méthyl-propyl-cétone, le n-hexane, le n-heptane, le dichlorure de méthylène, le dichlorure d'éthylène, le dichlorure de propylène, l'éther éthylique, des mélanges tels que l'acétone et l'éthanol, l'acétone et le méthanol, le dichlorure de méthylène et le méthanol, le dichlorure d'éthylène et le méthanol, et analogues.

Les exemples ci-après illustrent des moyens et des méthodes pour la mise en oeuvre de la présente invention. Ces exemples sont donnés simplement à titre d'illustration et ils ne limitent nullement le cadre de l'invention ; en effet, ces exemples et d'autres équivalents de ceux-ci apparaîtront plus clairement à l'homme de métier spécialisé dans la technique de distribution de produits pharmaceutiques à la lumière de la présente description, des dessins annexés et des revendica-

tions ci-après.

EXEMPLE 1

On comprime, en une première lamelle, une composition destinée à la former et comprenant
 5 29,5% en poids de dinitrate d'isosorbide, 29,5% en poids de lactose, 40,0% en poids d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose d'un poids moléculaire moyen en nombre de 27.800, ainsi que 1,0% en poids de stéarate de magnésium. Ensuite, sur la première
 10 lamelle, on dépose une seconde composition de formation de lamelles comprenant 97,0% en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire en nombre de 242.000, 1,0% en poids d'oxyde ferrique et 2,0% en poids de stéarate
 15 de magnésium et on lamifie la seconde lamelle avec la première sous une compression de 2 tonnes. La première lamelle pèse 271 mg et la seconde, 100 mg. On comprime les lamelles dans une matrice circulaire de 10,318 mm. L'évolution de la confor-
 20 mation posologique libérée, mesurée dans un ballon à agitation contenant de l'eau et quelques billes en vue d'exercer une contrainte mécanique excessive manifeste une libération cumulative de 98% au cours d'une période de 24 heures. La lamelle
 25 1 comprenant l'éther de cellulose de poids moléculaire inférieur subit une érosion dans le milieu ambiant aqueux et elle administre le médicament dans le temps. La lamelle 2 comprenant l'éther de cellulose de poids moléculaire en nombre supérieur
 30 conserve plus longtemps son intégrité mécanique en raison de sa composition. La lamelle 2 fait office d'organe support pour la lamelle 1.

EXEMPLE 2

Dans cet exemple, on suit les procédés
 35 décrits ci-dessus. On comprime tout d'abord,

en une première lamelle, une composition destinée à la former et comprenant 58,0% en poids d'acétaminophen, 25,0% en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 242.000, un degré de polymérisation moyen en nombre d'environ 1.260 et une viscosité de 100.000 centipoises, 15,0% en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.200, un degré de polymérisation moyen en nombre de 50 et une viscosité de 3 centipoises, ainsi que 2,0% en poids de stéarate de magnésium. Cette lamelle pèse 604 mg. Ensuite, sur la première lamelle, on lamifie une deuxième composition de formation de lamelles pesant 170,5 mg et comprenant 88,0% en poids d'acétaminophen, 10,0% en poids d'hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur de 10 à 13% en poids en groupes hydroxypropyle et 2,0% en poids de stéarate de magnésium. La figure 3 illustre le rythme de libération (mesuré en mg/h) pour cette conformation posologique à deux lamelles. La figure 4 illustre la quantité cumulative d'acétaminophen libérée (sur la base d'un pourcentage) au cours d'une période de 12 heures. Cette conformation posologique a donné une libération initiale de 200 mg de médicament au cours de la première heure, puis une vitesse de libération moyenne de 24 mg/heure pour la période suivante de 11 heures.

EXEMPLE 3

Dans cet exemple, on suit le procédé décrit ci-dessus. On comprime, en une première lamelle, une composition destinée à la former, pesant 690 mg et comprenant 58,0% en poids d'ibuprofen, 25,0% en poids d'hydroxypropyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de

242.000, 15,0% en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.200, ainsi que 2,0% en poids d'acide stéarique. Ensuite, sur une surface de la première

5 lamelle, on dépose et comprime une seconde lamelle pesant 230 mg et comprenant 87,0% en poids d'ibuprofen, 10,0% en poids d'hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en groupes hydroxypropyle de

10 10-13% en poids, 2,0% en poids d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.200, ainsi que 2,0% en poids d'acide stéarique. La conformation posologique a débité une poussée initiale de 200 mg de médicament dans la première heure, poussée qui a été suivie d'un

15 rythme moyen de libération de 28 mg/heure pendant la période suivante de 11 heures. Le rythme de libération en mg/h est illustré en figure 5. La quantité cumulative d'ibuprofen libérée dans le temps est illustrée en figure 6.

20 **EXEMPLES 4 à 21**

On suit les procédés décrits ci-dessus pour la fabrication de conformations posologiques comprenant les médicaments suivants : (a) 150 mg

25 d'ibuprofen dans la première lamelle et 50 mg d'ibuprofen dans la seconde lamelle ; (b) 400 mg d'ibuprofen dans la première lamelle et 200 mg d'ibuprofen dans la seconde lamelle ; (c) 300 mg d'aspirine dans la première lamelle et 200 mg d'aspirine dans la seconde lamelle ; (d) 400 mg

30 de cimétidine dans la première lamelle et 200 mg de cimétidine dans la seconde lamelle ; (e) 200 mg d'umétidine dans la première lamelle et 100 mg d'umétidine dans la seconde lamelle ; (f) 100 mg de ranitidine dans la première lamelle et 50 mg

35 de ranitidine dans la seconde lamelle ; (g) 250 mg

- d'acétaminophen dans la première lamelle et 250 mg d'acétaminophen dans la seconde lamelle ; (h) 250 mg d'aspirine dans la première lamelle et 20 mg de caféine dans la seconde lamelle ; (i) 5 150 mg d'aspirine dans la première lamelle et 12 mg de caféine dans la seconde lamelle ; (j) 350 mg de naproxen dans la première lamelle et 175 mg de naproxen dans la seconde lamelle ; (k) 50 mg de phénylpropanolamine dans la première 10 lamelle et 25 mg de phénylpropanolamine dans la seconde lamelle ; (l) 80 mg de pseudoéphédrine dans la première lamelle et 40 mg de pseudoéphédrine dans la seconde lamelle ; (m) 40 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans la première lamelle 15 et 20 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans la seconde lamelle ; (n) 20 mg de pseudoéphédrine dans la première lamelle et 1 mg de maléate de chlorophéniramine dans la seconde lamelle ; (o) 40 mg de pseudoéphédrine dans la première lamelle 20 et 3 mg de maléate de chlorophéniramine dans la seconde lamelle ; (p) de l'acétaminophen dans la première lamelle et de la codéine dans la seconde lamelle . et (q) de l'ibuprofen dans la première lamelle et de la codéine dans la seconde lamelle.

25

EXEMPLE 22

- En suivant le procédé de fabrication décrit ci-dessus, on prépare une conformation posologique pour l'administration réglée et l'administration continue du médicament acide 6-méthoxy- 30 alpha-méthyl-2-naphtalène-acétique. On fabrique la conformation posologique en formant une première lamelle comprenant 59% en poids du médicament avec 39% en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose de faible poids moléculaire ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 19.600, un degré de 35

polymérisation moyen en nombre de 100 et une viscosité de 35 centipoises ; sur cette première lamelle, on a lamifié une seconde lamelle comprenant 1% en poids d'hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur
5 de 10 à 13% en poids en groupes hydroxypropyle et 1% en poids de stéarate de magnésium, ainsi qu'une hydroxypropylméthyl-cellulose différente ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 242.000, un degré de polymérisation moyen en nombre de
10 1.260 et une viscosité de 100.000 centipoises, mesuré sous forme d'une solution aqueuse à 2% à 20°C. Les deux lamelles ont opéré sous forme d'une conformation posologique unitaire pour libérer le médicament à un rythme réglé dans le temps.

15 **EXEMPLE 23**

En suivant le procédé de fabrication décrit ci-dessus, on prépare une conformation posologique pour l'administration réglée et continue du dinitrate d'isosorbide. On fabrique cette
20 conformation posologique en formant une première lamelle comprenant 59% en poids d'isosorbide/lactose (50/50) avec 39% en poids d'hydroxypropylméthyl-cellulose de faible poids moléculaire ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 27.000, un
25 degré de polymérisation moyen en nombre de 145 et une viscosité de 100 centipoises ; ainsi qu'une seconde lamelle comprenant 1% en poids d'hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur de 10-13% en poids en groupes hydroxypropyle ; 97% en poids
30 d'une hydroxypropylméthyl-cellulose différente ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 242.000 ; un degré de polymérisation moyen en nombre de 1.260 ; une viscosité de 100.000 centipoises, mesurée sous forme d'une solution aqueuse
35 à 2% à 20°C ; 1% d'oxyde ferrique et 1% en poids de

stéarate de magnésium.

EXEMPLE 24

La conformation posologique 10 de la présente invention offre bon nombre d'avantages dans la technique de distribution des médicaments. Par exemple, la structure à deux lamelles de la conformation posologique 10 comprend une lamelle 12 libérant rapidement le médicament et une lamelle 13 libérant plus lentement le médicament. La lamelle 12 libérant rapidement le médicament commence à distribuer le médicament 14 immédiatement pour l'amener à une concentration initiale dans le plasma chez un animal à sang chaud, cette expression englobant également les êtres humains. La lamelle 13 libérant plus lentement le médicament 14 libère celui-ci de manière continue et dans le temps afin de l'amener à une concentration constante. Telle qu'elle est utilisée pour l'objet de la présente invention, l'expression "lamelle 12 libérant rapidement le médicament 14 et lamelle 13 libérant plus lentement le médicament 14" indique que la lamelle 12 libère le médicament 14 à une vitesse plus rapide par unité de temps que la lamelle 13. De même, en raison de ses propriétés physiques, la lamelle 13 constitue un support mécanique pour la lamelle 12, prolongeant ainsi la période pendant laquelle elle libère son médicament. Un autre avantage conféré par la conformation posologique 10 réside dans le fait qu'elle possède un temps de rétention dans l'estomac au cours de sa durée de vie pendant laquelle elle libère le médicament. Cette rétention dans l'estomac assure la libération du médicament 14 dans ce dernier en vue de l'absorption de ce médicament dans les voies gastro-intestinales supérieures.

Cette rétention dans les voies gastro-intestinales supérieures et la distribution du médicament à partir de l'estomac lui permet d'être absorbé dans toutes les voies gastro-intestinales. Ce système de distribution est particulièrement utile pour des médicaments ayant des "fenêtres" d'absorption connues dans les voies gastro-intestinales supérieures.

D'autres avantages de la conformation posologique 10 résident dans sa libération du médicament 14 à un rythme indépendant du pH du milieu ambiant utilisé, la conformation posologique 10 libérant le médicament 14 à peu près au même rythme par unité de temps dans un fluide stomacal artificiel et dans un fluide intestinal artificiel, tandis que la conformation posologique 10 libère le médicament 14 pratiquement sans irriter les tissus muqueux de laboratoire et, en définitive, la conformation posologique 10 subit une érosion complète et se dissout dans les voies gastro-intestinales pratiquement sans aucune particule résiduelle.

La nouvelle conformation posologique de la présente invention constitue un moyen en vue d'obtenir un rythme de libération précis dans le milieu ambiant utilisé, tout en procurant simultanément une thérapie bénéfique pour le receveur. Bien que l'on ait décrit et souligné les caractéristiques de l'invention en application à des formes de réalisation actuellement préférées, l'homme de métier comprendra que diverses modifications, différents changements, différentes additions et différentes omissions dans la conformation posologique illustrée et décrite, peuvent être apportés sans se départir de l'esprit de l'invention.

REVENDICATIONS

1. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé, ce système à deux lamelles comprenant : au moins 30% en poids d'une composition d'éther de cellulose, cette composition comprenant une première lamelle comportant un éther de cellulose choisi parmi les groupes des éthers d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.000 à 250.000 et une quantité posologique de médicament bénéfique ; ainsi qu'une seconde lamelle entrant en contact avec la première, cette seconde lamelle comprenant une composition différente d'éther de cellulose comportant une hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en groupes hydroxypropyle de 7 à 16%.

2. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la seconde lamelle comprend un éther d'hydroxypropyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9.000 à 250.000.

3. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la seconde lamelle comprend une quantité posologique d'un médicament bénéfique.

4. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la seconde lamelle comprend un éther d'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9.000 à 250.000 et une quantité posologique d'un médicament bénéfique.

5. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le médicament de la première lamelle est l'ibuprofen, tandis que la seconde lamelle comprend une quantité posologique du médicament ibuprofen.

6. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** le médicament de la première lamelle est l'acétaminophen, tandis que la seconde lamelle comprend une quantité posologique du médicament acétaminophen.

7. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la première lamelle comprend de l'acétaminophen, tandis que la seconde lamelle comprend le médicament codéine.

8. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la première lamelle comprend de l'ibuprofen, tandis que la seconde lamelle comprend de la codéine.

9. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la première lamelle comprend plus d'un éther d'hydroxypropylméthyl-cellulose.

10. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé, ce système à deux lamelles comprenant : (a) au moins 30% en poids d'une composi-

tion d'éther de cellulose ; (b) une première lamelle
comprenant un éther de cellulose choisi parmi
le groupe comprenant les éthers d'hydroxypropyl-
méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen
5 en nombre de 9.000 à 250.000 ; et (c) une seconde
lamelle en relation d'appariement parallèle avec
la première, cette seconde lamelle comprenant
une composition d'éther de cellulose comportant
une hydroxypropyl-cellulose ayant une teneur en
10 groupes hydroxypropyle de 7 à 16% et une quantité
unitaire posologique d'un médicament bénéfique.

11. Système à deux lamelles en vue
de distribuer un médicament bénéfique dans un
milieu ambiant utilisé selon la revendication 10,
15 **caractérisé en ce que** la seconde lamelle comprend
un éther d'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant
un poids moléculaire moyen en nombre de 9.000
à 250.000.

12. Système à deux lamelles en vue
20 de distribuer un médicament bénéfique dans un
milieu ambiant utilisé selon la revendication
10, **caractérisé en ce que** le médicament bénéfique
de la seconde lamelle est la codéine.

13. Système à deux lamelles en vue
25 de distribuer un médicament bénéfique dans un
milieu ambiant utilisé selon la revendication
10, **caractérisé en ce que** la seconde lamelle com-
prend un éther d'hydroxypropylméthyl-cellulose
ayant un poids moléculaire moyen en nombre de
30 9.000 à 250.000, tandis que le médicament bénéfique
est l'ibuprofen.

14. Système à deux lamelles en vue
de distribuer un médicament bénéfique dans un
milieu ambiant utilisé selon la revendication
35 10, **caractérisé en ce que** la seconde lamelle com-

prend un éther d'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre d'environ 9.000 à 250.000, tandis que le médicament est l'acétaminophen.

5 15. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé, **caractérisé en ce que** ce système à deux lamelles comprend : (a) au moins 30% en poids d'une composition d'éther de cellulose
10 présente dans une première lamelle, ainsi qu'une seconde lamelle, la première lamelle comprenant un éther de cellulose, à savoir l'hydroxypropyl-
méthyl-cellulose, ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.000 à 250.000, tandis que la seconde
15 lamelle comprend un éther de cellulose, à savoir l'hydroxypropylméthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre différent se situant entre 9.000 et 250.000, ainsi qu'une quantité posologique d'un médicament bénéfique, cette seconde
20 lamelle étant plus épaisse que la première.

 16. Système à deux lamelles en vue de distribuer le médicament bénéfique dans le milieu ambiant utilisé selon la revendication 15, **caractérisé en ce que** la première lamelle comprend
25 plus d'un éther d'hydroxypropylméthyl-cellulose.

 17. Système à deux lamelles en vue de distribuer le médicament bénéfique dans le milieu ambiant utilisé selon la revendication 15, **caractérisé en ce que** la seconde lamelle comprend
30 plus d'un éther d'hydroxypropylméthyl-cellulose.

 18. Système à deux lamelles en vue de distribuer un médicament bénéfique dans un milieu ambiant utilisé, **caractérisé en ce que** ce système à deux lamelles comprend : (a) au moins
35 30% en poids d'une composition d'éther de cellulose

comportant une première lamelle et une seconde lamelle, la première lamelle comprenant un éther de cellulose, à savoir un éther d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose ayant un poids moléculaire moyen en nombre de 9.000 à 250.000, ainsi qu'une quantité unitaire posologique d'un médicament bénéfique, tandis que la seconde lamelle comprend un éther de cellulose, à savoir l'hydroxypropylméthyl-cellulose, ayant un poids moléculaire moyen en nombre différent se situant entre 9.000 et 250.000.

19. Système à deux lamelles en vue de distribuer le médicament bénéfique dans le milieu ambiant utilisé selon la revendication 18, caractérisé en ce que la première lamelle comprend plus d'un éther de cellulose, tandis que la seconde lamelle comprend également plus d'un éther de cellulose.

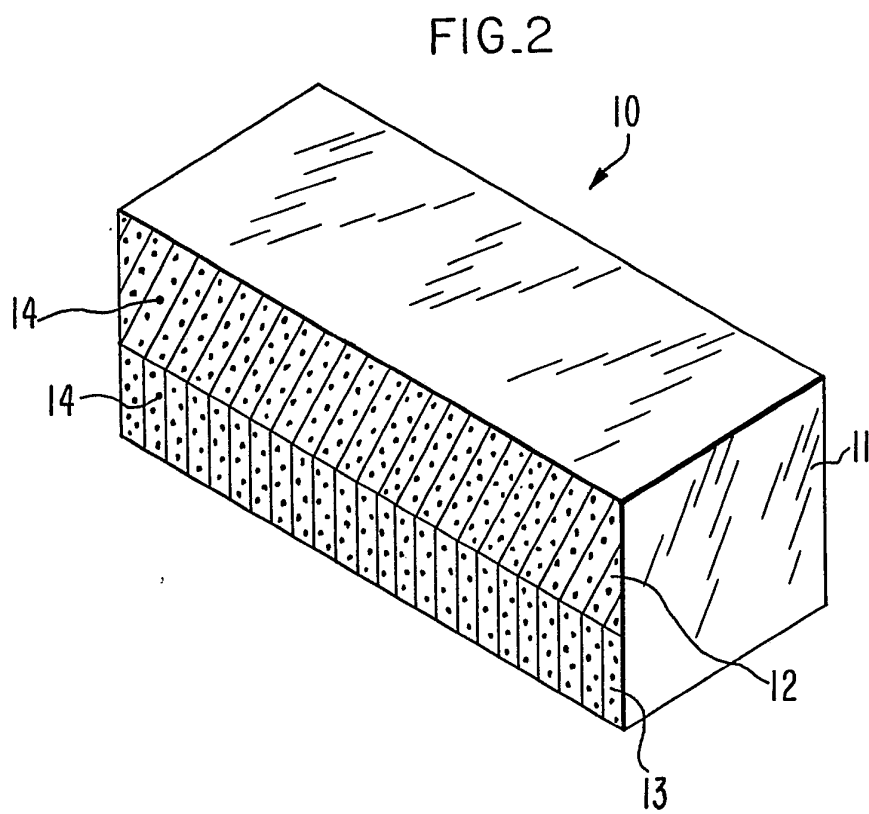
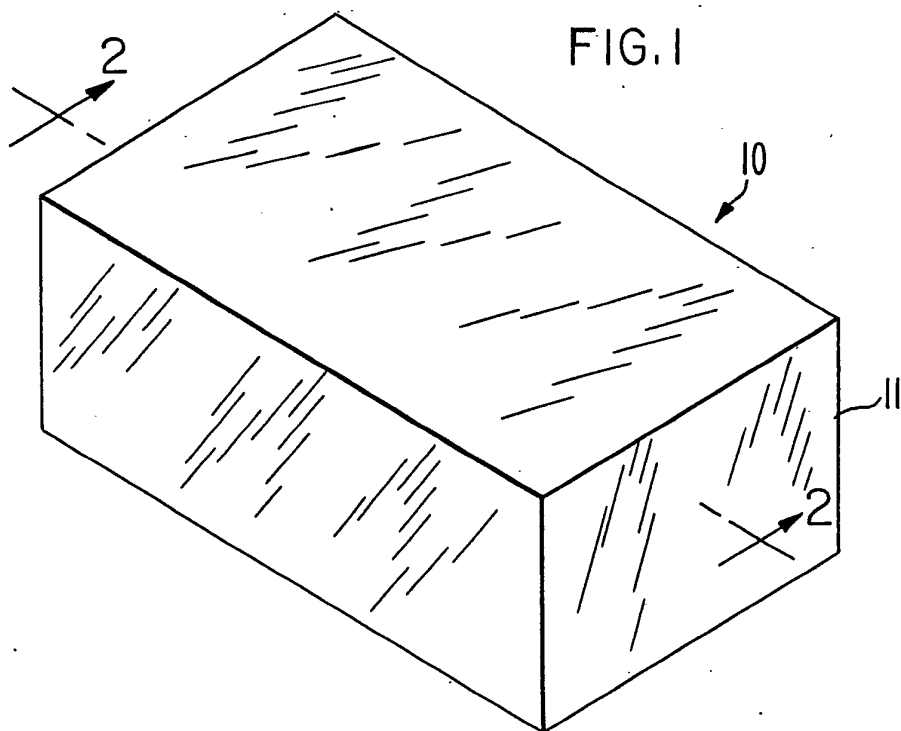


FIG.3

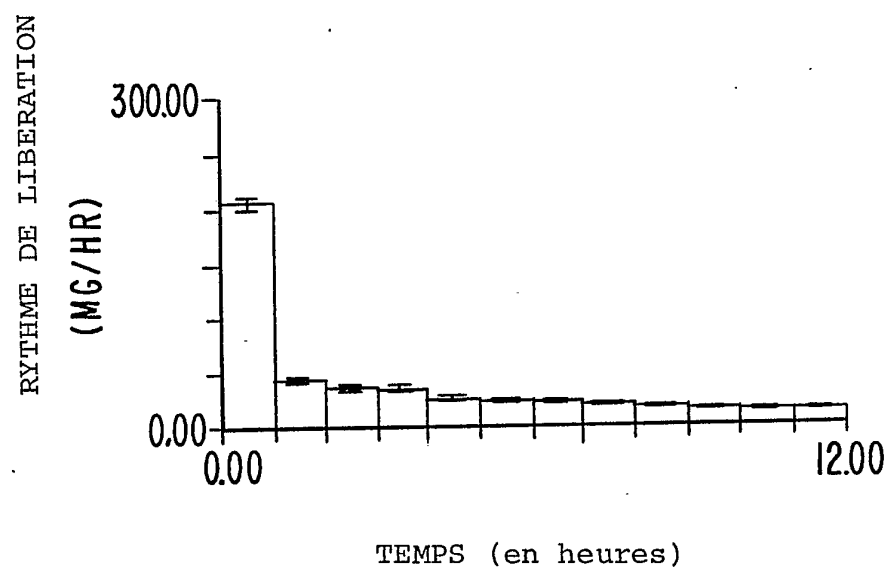


FIG.4

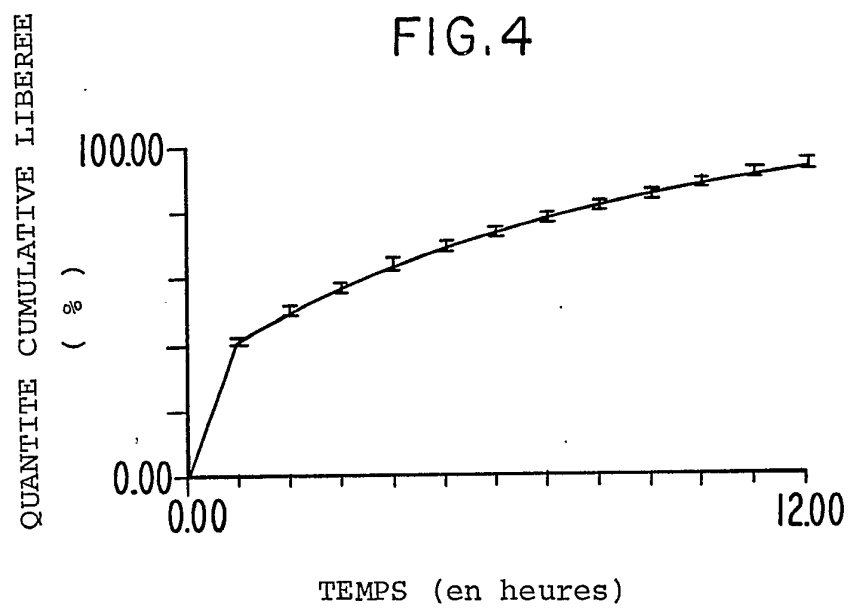


FIG.5

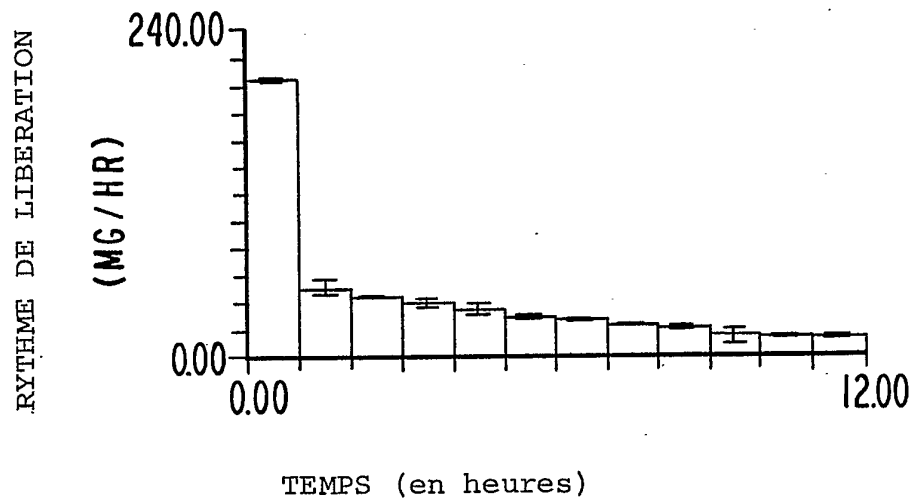


FIG.6

