

Brevet N° **83054**
 du 28 septembre 1981
 Titre délivré : **14 AVR. 1982**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



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

ijl
 26.7.82

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: SCIENCE UNION ET Cie, SOCIETE FRANCAISE DE (1)
RECHERCHE MEDICALE, 14 rue du Val d'Or, à 92150 SURESNES,
France, représentée par Monsieur Jacques de Myser, agissant (2)
en qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-huit septembre 1980 quatre-vingt-un (3)
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 :
"Nouvelle composition pharmaceutique notamment à action (4)
anti-ischémique".

2. la délégation de pouvoir, datée de SURESNES le 25 août 1981

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 28 septembre 1981

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

1.- Jean-Claude ARNAUD, 56 Avenue Joffre, à 92250 LA GARENNE (5)
COLOMBES, France

2.- Michelle DEVISSAGUET, 3 boulevard de la Saussaye, à
92201 NEUILLY, France

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) brevet déposée(s) en (7) France

le 30 septembre 1980 (No. 80.20919) (8)

au nom de la déposante (9)

et/ou (é)lég(e)nt pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

35, blé. Royal (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les

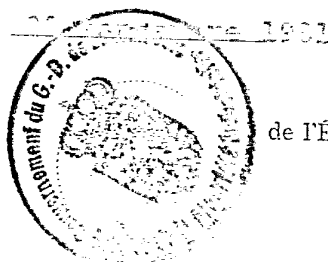
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 5 mois. (11)

Le 26.7.82

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 :

à 15 heures



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

A 60907

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu, représenté par ... agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du~~ ~~mode~~ ~~d'invention~~ /

En FRANCE

Du 30 septembre 1980



Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

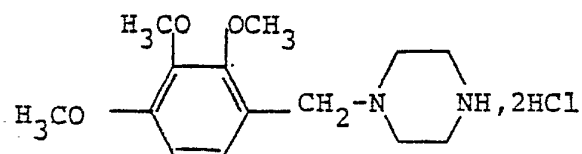
Luxembourg

au nom de: SCIENCE UNION ET Cie, SOCIETE FRANCAISE DE RECHERCHE
MEDICALE

pour: "Nouvelle composition pharmaceutique notamment à action
anti-ischémique".



On a décrit dans le BSM (brevet spécial de médicament) n° 805 M une nouvelle substance vaso-dilatatrice constituée par le
5 dichlorhydrate de la (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-1 pipérazine de formule



appelé dichlorhydrate de trimétazidine.

Le médicament correspondant est le "VASTAREL" (marque déposée)
10 inscrit au "Dictionnaire Vidal".

Le BSM précité et le Dictionnaire Vidal prévoient l'utilisation du dichlorhydrate de trimétazidine aux doses suivantes.

a) Le BSM :

- 0,25 à 0,5 mg/kg en produisant une augmentation du débit
15 sanguin fémoral, sans variation de la pression artérielle générale (chez le chien),

- 1 à 2 mg/kg en produisant une chute de la pression artérielle générale (chez le chien et le chat) ;

b) Le Vidal

20 - 2 à 4 comprimés (à 3 mg/jour, soit 6 à 12 mg/jour.

Or la demanderesse vient de constater qu'une composition con-

tenant, en combinaison, 20 à 60 mg de dichlorhydrate (ou un autre sel minéral ou organique) de la (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-1 pipérazine, et un délitant, tel que le mannitol ou le carboxyméthylamidon sodique, ayant pour effet de libérer quasi-instantanément
5 dans l'organisme le sel de (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-1 pipérazine, cette combinaison étant en outre avantageusement enfermée dans une pellicule d'enrobage mince ou liée par un liant lui-même facilement désagrégé in situ dans l'organisme de manière à permettre une action "flash", c'est-à dire quasi-instantanée, dudit sel in situ,
10 constitue une composition pharmaceutique à action anti-ischémique.

Parmi les sels d'addition, on pourra citer plus particulièrement les sels avec un acide minéral comme le chlorhydrate ou le phosphate ou avec un acide organique comme l'acétate, le lactate, le pyruvate, le tartrate, le citrate, le maléate, le fumarate, le
15 benzoate, le 2,4,dichlorobenzoate, le nicotinate, l'isonicotinate, le benzène sulfonate, le naphthalène sulfonate, le p.toluène sulfonate, le thiazole 5-carboxylate, le méthane sulfonate, l'éthane sulfonate, l'iséthionate, le glucose 1-phosphate ou le glucose 1,6 diphosphate.

20 La (triméthoxy benzyl)-1 pipérazine étant un composé dibasique, il se forme en général le sel d'addition avec deux équivalents d'acide monovalent. Il est néanmoins possible de former un sel avec un seul équivalent d'un acide monovalent.

Parmi tous les sels envisageables, on retient plus particulièrement
25 rement le dichlorhydrate comme principe actif des compositions pharmaceutiques selon l'invention.

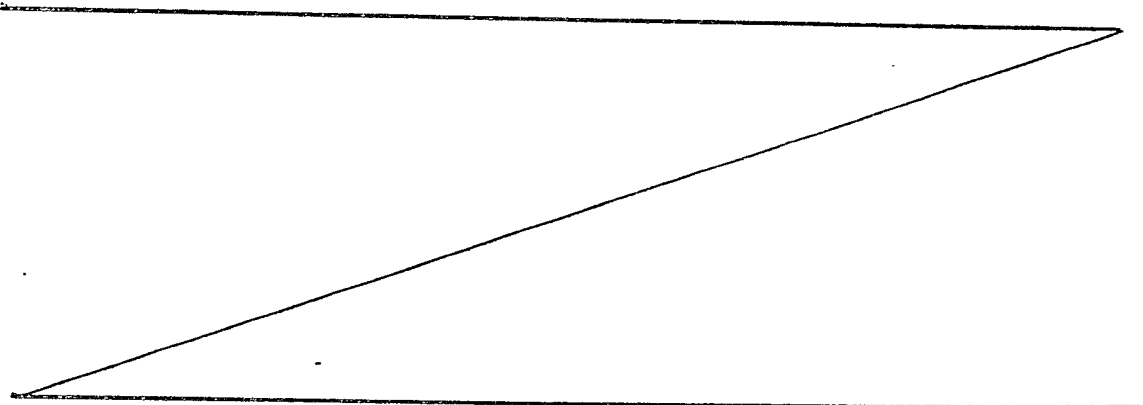
Selon le BSM précité et le dictionnaire Vidal (article VASTAREL), on indiquait que le chlorhydrate de trimétazidine, à des doses de 6 à 12 mg par jour, produisait une action vaso-dilatatrice due à des effets adrénolytiques et nor-adrénolytiques. Il
30 en résultait une action d'origine périphérique sur les vaisseaux de la circulation générale et en particulier sur les coronaires. Ces compositions s'adressaient donc à des malades atteints d'artérites, de coronarites, de maladie de Raynaud, d'acroparesthésies
35 nocturnes ou de troubles fonctionnels des varices. Les compositions utilisées étaient des comprimés dragéifiés à dissolution lente com-

comportant 1 % de principe actif associé à des excipients peu solubles.

Il a été trouvé maintenant, et ceci constitue l'objet de la présente invention, qu'à des doses sensiblement plus élevées et en association avec un délitant assurant une action très rapide, l'effet vasodilatateur périphérique n'apparaît plus, que les débits sanguins ou les effets tensionnels constatés avec des doses faibles se trouvent stabilisés ou pratiquement annulés. Au contraire à des doses de principe actif s'échelonnant de 20 à 80 mg/jour c'est à dire jusqu'à dix fois plus fortes que celles décrites antérieurement, il apparaît des effets nouveaux convenant pour le traitement de maladies différentes. Cette composition constitue donc un médicament nouveau s'adressant au traitement des effets métaboliques de l'ischémie.

15 Parmi les excipients qui conviennent pour accélérer l'action en réalisant l'effet "flash" précité, on peut citer les amidons, les amidons modifiés chimiquement et le mannitol.

Comme excipients ou véhicules inertes pour l'usage par voie buccale, parentérale ou rectale, on peut citer le carbonate de calcium, le phosphate tricalcique, le phosphate de magnésium, les silicates mixtes de magnésium, la silice, le silicate de titane, le talc, le stéarate de magnésium pour les formes orales solides ; l'eau, les solutions sucrées, les solutions gommeuses, les solutions salines pour les formes liquides destinées à être bues ou injectées ; le beurre de cacao ou les stéarates de polyéthylène-glycol pour les suppositoires.



Il a également été trouvé que des compositions galéniques à dissolution accélérée renforçaient l'efficacité de cet effet protecteur contre les troubles métaboliques engendrés par l'hypoxie : cet effet est inattendu car les troubles métaboliques évoluent sur plusieurs heures ou même plusieurs jours et la composition s'est révélée plus active avec une dissolution commençant une à deux minutes après l'ingestion.

Il ressort de la littérature que l'ischémie est une réduction du flux sanguin au niveau d'un tissu et constitue un phénomène grave par ses conséquences métaboliques locales :

utilisation massive des substrats glucidiques qui s'engouffrent dans l'impasse métabolique des lactates d'où acidose,

effondrement de l'activité énergétique de la cellule se traduisant par une chute du taux intracellulaire d'acide adénosine triphosphorique même lorsqu'il existe encore un apport d'oxygène,

paralyse des fonctions cellulaires consommatrices d'énergie et ralentissement puis arrêt des pompes ioniques membranaires avec les conséquences suivantes :

. perte du potassium intracellulaire,

.entrée massive du sodium et de l'eau provoquant l'œdème de la cellule,

.diminution de la polarité électrique de la membrane,

La conséquence à terme est la mort de la cellule,

Les compositions selon l'invention restaurent l'activité énergétique de la cellule exposée à l'ischémie, maintiennent un taux intracellulaire en acide adénosinetriphosphorique comparable

à celui de la cellule en fonctionnement normal, permettent le bon fonctionnement de la pompe ionique membranaire et préservent les gradients trans-membranaires de sodium et de potassium. Ce maintien de l'homéostasie cellulaire se traduit au niveau hémody-
5 namique par une réduction du travail du myocarde ischémique.

Les compositions selon l'invention trouvent donc un emploi :

- en cardiologie dans le traitement de l'angine de poitrine chronique,
 - 10 - en ophtalmologie dans le traitement des affections chorio-rétiniennes d'origine ischémique (angio-sclérose, ischémie rétinienne, dégénérescence maculaire),
 - en otologie dans le traitement des affections cochléo-vestibulaires (vertiges, maladie de Ménière, acouphène).
- 15 D'une manière préférée les compositions pharmaceutiques selon l'invention renferment 20 ou 40 mg de sel d'addition de la (trimethoxy-2,3,4 benzyl)-1 piperazine avec un excipient ou un véhicule inerte.

En particulier, on utilise de préférence des composés
20 renfermant 20 mg de principe actif ou des gouttes buvables renfermant 20 mg de principe actif par ml.

La composition se fera sous forme de comprimés pelliculés avec un enrobage l'hydrosoluble d'une épaisseur voisine de 1/10 mm. Le principe actif étant concentré à 20 %. Parmi les ex-
25 - cipients rapidement dissolubles on peut citer le mannitol,

La posologie journalière s'échelonne entre 20 et 80 mg de principe actif répartis en 1 à 3 administrations égales,

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter



EXEMPLE 1

	- trimétazidine dichlorhydrate	0,020 g
	- amidon de maïs	0,026 g
	- mannitol	0,034 g
5	- polyvidone excipient	0,004 g
	- stéarate de magnésium	0,001 g
	- talc	0,005 g
	- pellicule d'enrobage	0,005 g

La pellicule d'enrobage est très fine et l'ensemble constitue
10 un comprimé de petite taille.

La présence de mannitol, la mise en oeuvre d'une pellicule d'enrobage très fine et la réalisation d'un comprimé de petite taille assurent à la composition suivant l'exemple 1 une action immédiate avec effet métabolique.

15 Le temps de dissolution du principe actif est de 2 à 7 minutes pour une dissolution à 50 % et de 15 minutes pour un taux de dissolution supérieur à 95 %.

EXEMPLE 2

	- trimétazidine dichlorhydrate	0,020 g
20	- silice colloïdale (effet de tassement)	0,011 g
	- acide stéarique (anti-adhérent)	0,0036 g
	- carboxyméthylamidon (délitamment rapide)	0,012 g
25	- cellulose microcristalline (liant)	0,1335
	- lactose (facilité remplissage)	0,148
	- stéarate de magnésium (lubrifiant)	0,0018

30 Le carboxyméthylamide sodique ajouté au trimétazidine dichlorhydrate permet un délitement rapide de ce dernier constituant de la composition de l'exemple 2 : le temps de délitement est de une minute ; il y a "explosion" physique du composé.

Les autres produits servent à faciliter la mise en comprimés dans la presse réalisant la compression directe.

On va maintenant exposer les études pharmacologiques effectuées avec les nouvelles compositions selon l'invention, notamment avec les compositions selon les exemples 1 et 2 précités et les résultats des expérimentations cliniques avec ces compositions.

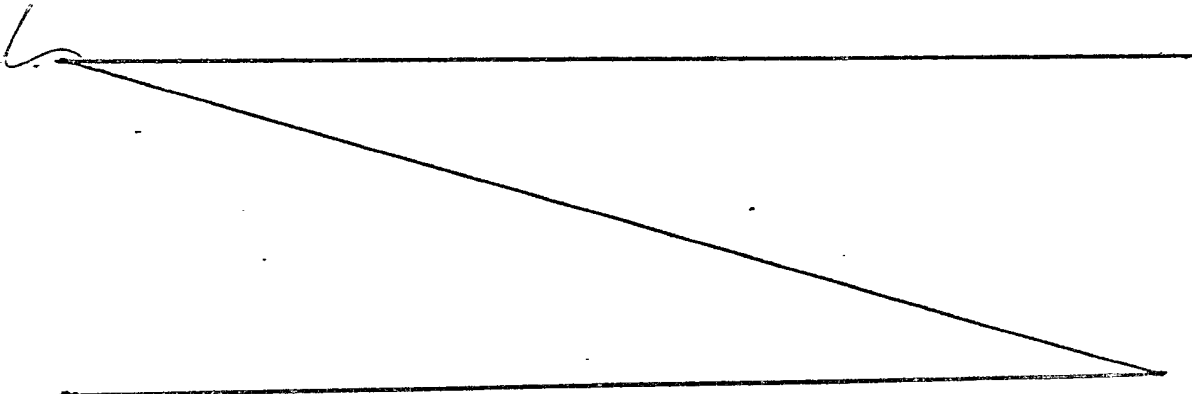
A) Etudes pharmacologiques effectuées avec les compositions selon l'invention.

Les compositions selon l'invention sont douées d'un certain nombre de propriétés pharmacologiques qui convergent toutes vers la correction des effets tissulaires de l'ischémie :

I au niveau cardiaque

a) Les compositions selon l'invention augmentent considérablement et significativement le temps de survie du myocarde en retardant l'apparition de lésions ischémiques irréversibles.

La technique utilisée est celle préconisée par Thomasset. Elle consiste à mesurer le temps de survie d'un organe par la mesure de son impédance qui est le reflet des échanges ioniques membranaires. Selon la technique utilisée, l'impédance du coeur de chien isolé placé dans un liquide de survie a été déterminée. Lorsque le coeur provient d'animaux non traités, le temps de survie moyen est de 32 minutes. Lorsque les animaux ont été traités au préalable par une dose de 2,5 mg/kg par voie intraveineuse, avant le prélèvement de l'organe, le temps de survie passe à 49 minutes.



Cette augmentation des temps de survie est due à un ralentissement des échanges ioniques transmembranaires du sodium et du potassium, responsables de l'apparition d'un oedème intracellulaire, signe avertisseur de la mort de l'organe.

- 5 b) Les compositions selon l'invention corrigent les perturbations du métabolisme énergétique cellulaire.

Chez l'animal, lorsqu'un territoire est ischémié une dette énergétique apparaît transitoirement de manière à satisfaire les besoins accrus de l'organe pour lutter contre l'ischémie. Ainsi
10 l'ischémie induite par injection de Vasopressine chez le rat entraîne au niveau du coeur une augmentation du métabolisme énergétique. Si les animaux ont été traités au préalable par une dose correspondant à 2 mg 5/Kg IV de dichlorhydrate de (trimethoxy 2,3,4-benzyl-1) piperazine pendant 5 jours consécutifs, ce déficit
15 énergétique myocardique est partiellement aboli.

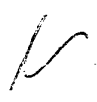
- c) Les compositions selon l'invention restaurent le potentiel énergétique de la cellule myocardique.

Chez le rat, l'injection de Vasopressine induit un effondrement des teneurs en acide adenosine triphosphorique - forme de stockage
20 de l'énergie. Au contraire en traitant au préalable les rats pendant 4 jours par voie orale avec une dose de 2 mg 5/Kg puis le 5e jour par une dose de 2 mg 5/Kg par voie intraveineuse, on annule les effets de la Vasopressine. Les concentrations en acide adenosine triphosphorique retrouvent un niveau indentique à celui trouvé
25 chez les témoins.

II Au niveau cérébral les compositions selon l'invention s'opposent aux perturbations du tracé électroencéphalographique liées à l'ischémie cérébrale.

Une ischémie cérébrale peut être réalisée chez le lapin par
30 clampage des troncs artériels à leur origine aortique. Elle entraîne la survenue d'un silence électrique.

Pour vérifier les effets anti-ischémiques des compositions selon l'invention, on injecte à des lots de lapins immédiatement avant le clampage, des solutions de (trimethoxy 2,3,4 benzyl-1) piperazine à des doses correspondant à 0,625 et 1,25 mg/Kg par voie
35



intraveineuse.

Les compositions selon l'invention ;

5 - accroissent la résistance du cerveau à l'anoxie : les troubles du tracé encéphalographique apparaissent après un temps de latence de 45 à 56 secondes, alors que chez les animaux témoins, ces perturbations apparaissent déjà après 36 secondes.

10 - accélèrent le temps de récupération post-ischémique. Après levée des pinces de clampage, on observe chez les animaux traités un retour plus précoce d'une activité électrique globale (13 à 16 secondes chez les traités contre 30 secondes pour les animaux témoins) et un retour très rapide d'une réactivité corticale (5 à 6 secondes pour les animaux traités contre 33 secondes pour les animaux témoins.)

15 - restaurent le potentiel énergétique de la cellule cérébrale effondré au cours d'une insuffisance d'irrigation par injection lente de Vasopressine.

III Au niveau rétinien

Les compositions selon l'invention s'opposent à toute souffrance ischémique des cellules chorio-rétiniennes.

20 B) Résultats des expérimentations cliniques avec les compositions selon l'invention dans le traitement des déficits énergétiques liés à l'ischémie.

I - Détermination de la relation dose/activité dans l'angine de poitrine chronique

25 Les expertises pharmacologique et clinique de la (Trimethoxy 2,3,4-benzyl-1) piperazine ont montré que ce produit, protège l'homéostasie en restaurant l'activité énergétique de la cellule exposée à l'hypoxie et en contrôlant les flux ioniques transmembranaires

de sodium et de potassium. Son emploi dans le traitement de l'angine de poitrine est donc justifié par ses propriétés métaboliques anti-anoxiques.

5 Ce travail avait pour but d'étudier, par rapport à une période placebo, les effets de plusieurs doses de la (triméthoxy benzyl) piperazine chez les malades angineux.

L'efficacité thérapeutique a été contrôlée, en simple issu, par l'analyse statistique :

- 10
- du nombre des crises d'angor
 - de la consommation de trinitrine
 - des paramètres des épreuves d'effort.

Protocole

1. Choix des patients

- 15
- Malades des deux sexes
 - souffrant d'une angine de poitrine chronique évoluant depuis au moins 6 mois
 - et dont l'épreuve d'effort est positive, ce caractère positif étant attesté par :
 - 20 . une douleur angineuse
 - . associée à un sous-décalage lésionnel de ST $\geq 1,5$ mm.

2. Modalités expérimentales

a) Les séquences thérapeutiques sont précédées d'une période de sevrage suffisante pour les patients prenant une thérapeutique anti-angoreuse et comportant :

- 25
- une période placebo de 8 jours
 - puis quatre périodes thérapeutiques de 15 jours chacune avec :

30

triméthoxy benzyl piperazine :	10 mg/j x 15 jours
	20 mg/j x 15 jours
	40 mg/j x 15 jours
	60 mg/j x 15 jours

Le malade étant son propre témoin.

Le placebo et les différentes posologies de la trimethoxy benzyl piperazine sont administrés de façon identique, à raison de trois prises quotidiennes.

5 Les comprimés de trimethoxy benzyl piperazine et les comprimés de placebo sont identiques et ne peuvent être distingués par le patient.

b) Critères d'appréciation de l'activité thérapeutique

Ce sont :

- 10 - le nombre de douleurs angineuses spontanées ou provoquées, notées par le malade et rapporté à une semaine, apprécié
 - . avant l'essai
 - . à la fin de la période placebo
 - . à la fin de chaque séquence thérapeutique par la Trimethoxy Benzyl piperazine
- 15 - les paramètres de l'épreuve de l'effort maximum réalisé (produit du nombre de watts du palier maximum par le temps d'effort de ce palier).
 - . l'intensité de la douleur déclanchée par l'effort, cotée comme suit :
 - 20 0 pas de douleur
 - 0,5 douleur angineuse à minima
 - 1 douleur angineuse nette
 - 2 douleur angineuse intense
 - 3 douleur angineuse très intense
 - 25 . l'importance du sous-décalage lésionel du segment ST, coté en millivolts.

Ces paramètres ont toujours été notés à l'effort maximum de chaque épreuve, réalisée sur un cyclo-ergomètre à frein électromagnétique, par un clinicien ne connaissant pas le stade de la thérapeutique, aux temps suivants :

- 30 . fin de la période placebo
- . fin de chaque séquence thérapeutique

c) Critères d'appréciation de l'acceptabilité des séquences thérapeutiques

35 Il s'agit :

- de la surveillance des appareils ;
 - . digestif
 - . neuro-sensoriel
 - . cutanéomuqueux
- 5 - de l'appréciation des variations de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle de repos
- des paramètres de l'épreuve d'effort
 - . la mesure de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle systolique à l'effort maximum
 - 10 . le calcul du produit fréquence cardiaque par tension artérielle systolique, ou temps de tension systolique, reflet de la consommation d'oxygène du myocarde.

3. Méthode d'analyse statistique des résultats

- Les critères d'appréciation de l'activité et les critères chiffrés d'appréciation de l'acceptabilité ont tous été analysés par la même méthode, après vérification de leur distribution :
- analyse de variance à un ou deux facteurs avec décomposition orthogonale.

Résultats

- 20 1. La population étudiée comportait 27 malades, âgés de 43 à 79 ans avec un âge moyen de 60 ans, dont 25 hommes, âgés de 43 à 79 ans avec un âge moyen de 60 ans et 2 femmes de 56 et 65 ans.

2. Activité thérapeutique

- 25 Dès le début de l'étude, on s'est heurté à une difficulté majeure l'inefficacité clinique de la séquence thérapeutique 10 mg/j. Précédée de la période placebo de 8 jours, cette séquence 10 mg/j pendant 15 jours aboutissait à 3 semaines de traitement sans résultat. Il n'a pas été possible de maintenir cette séquence chez tous les malades et elle n'a pu être respectée que dans 14 cas.

- 30 L'analyse statistique (Analyse de variance à un facteur avec décomposition orthogonale) confirme l'inefficacité de 10 mg/24 h sur les paramètres étudiés.

Cette analyse confirme la non efficacité clinique de cette posologie :

- . discordance entre les paramètres
- . faible significativité des paramètres qui varient
- 5 . pas d'action significative sur les variations du ST, donc sur la réserve coronaire.

L'analyse des résultats a pu être faite de façon beaucoup plus rigoureuse sur les séquences :

- . avant traitement placebo
- 10 . et trimethoxy benzyl piperazine 20 mg/24 h
40 mg/24 h
60 mg/24 h

a) nombre de crises d'angor par semaine

	avant	PLACEBO	20 mg/j	40 mg/j	60 mg/j
15 traitement	2,18	2,69	1,83	0,77	0,77

La décomposition orthogonale, avec 1 et 84 de DDL nous montre que - il existe, sous placebo, une discrète augmentation du nombre de crises d'angor par semaine ($F = 4,6429$ $P < 0,05$)

- 20 - la Trimethoxy benzyl piperazine, dès 20 mg/24 h, réduit de façon hautement significative ($P = 0,001$) le nombre de douleurs par semaine
- cette action est maximum à la posologie de 40 mg/24 h ($P = 0,001$) de façon hautement significative, sans qu'apparaisse de différence
- 25 significative entre 40 et 60 mg/24 h.

b) consommation de Trinitrine par semaine

	avant	placebo	20 mg/j	40 mg/j	60 mg/j
traitement	1,36	1,91	0,97	0,47	0,48

- 30 La décomposition orthogonale, montre des résultats parfaitement homogènes avec le nombre de crises d'angor
- activité hautement significative de la (trimethoxy benzyl) piperazine dès 20 mg/24 h ($P < 0,001$)
- activité maximum à 40 mg/24 h, de façon significative ($P < 0,001$)
- 35 sans qu'il y ait de différence significative entre 40 et 60 mg/24h

c) paramètres de l'épreuve d'effort

1 - capacité d'effort maximum (produit du nombre de watts par le temps au palier maximum de l'effort)

	Placebo	20 mg/j	40 mg/j	60 mg/j
5	177,83	223,91	210,43	216,96

La décomposition orthogonale montre que l'activité de la trimethoxy benzyl piperazine, quelle que soit la séquence thérapeutique considérée est significative. La variation de ce paramètre, au cours de séquences thérapeutiques de courte durée, est très démonstrative de l'activité du produit.

2 - intensité de la douleur angineuse à l'effort maximum

	placebo	20 mg/j	40 mg/j	60 mg/j
	1,48	0,80	0,43	0,28

La décomposition orthogonale, montre que :

15 . l'activité de la trimethoxy benzyl piperazine, dès 20 mg/j est hautement significative ($p < 0,001$)

. cette activité est maximum à 40 mg/j, de façon hautement significative $P < 0,001$ sans qu'il y ait de différence significative entre 40 et 60 mg/j.

20 3 - sous-décalage lésionel du segment ST à l'effort maximum

	placebo	20 mg/j	40 mg/j	60 mg/j
	2,37	2	1,67	1,48

La décomposition orthogonale fournit des résultats identiques à ceux obtenus sur les paramètres précédents :

25 . activité hautement significative $P < 0,001$ dès 20 mg/j.

. maximum d'activité, hautement significative entre 40 et 60 mg/24 h.

Conclusion sur les paramètres d'activité de la trimethoxy benzyl piperazine

30 Cette étude démontre que dans l'insuffisance coronarienne chronique évoluant depuis au moins 6 mois et dont le caractère évolutif est attesté par une épreuve d'effort positive (douleur angineuse et sous-décalage lésionel de ST supérieur ou égal à 1,5 mv), les compositions selon l'invention, par rapport au placebo,

35 - ne sont pas efficaces à 10 mg/24 h

- et montrent sur

- . le nombre de douleur angineuses par semaine
- . la consommation de Trinitrine par semaine
- . les paramètres des épreuves d'effort, en particulier

5 le sous-décalage lésionnel de ST, témoin de la réserve coronaire, une efficacité thérapeutique hautement significative ($P < 0,001$) dès 20 mg par jour, efficacité qui devient maximum à la posologie de 40 mg/j.

10 Il existe donc un seuil à partir duquel l'activité anti-ischémique apparaît.

3. Acceptabilité

Elle n'a posé aucun problème ; on n'a constaté ;

- ni troubles digestifs
- ni modifications de l'appétit
- 15 - ni modifications du sommeil ou de la vigilance
- ni troubles cutanéomuqueux

Conclusion générale

Cette étude, chez 27 malades souffrant d'une angine de poitrine chronique, avec épreuve d'effort positive (douleur angineuse et
20 sous-décalage lésionnel de ST 1,5 mv, en simple insu contre placebo, montre que dans les conditions expérimentales de l'essai :

- la dose de 10 mg de trimethoxy benzyl piperazine par jour a une activité thérapeutique insuffisante (qui n'a pas atteint le degré de significativité statistique) ;
- 25 - dès la posologie de 20 mg de trimethoxy benzyl piperazine par jour, l'activité thérapeutique devient hautement significative ($P < 0,001$) ;
- à la dose de 40 mg de trimethoxy benzyl piperazine par jour, l'activité thérapeutique est maximum de façon hautement significative
30 ($P < 0,001$) ;

avec une acceptabilité satisfaisante.

II - Au niveau rétinien

L'étude ci-après avait pour but de mettre en évidence l'acti-

tivité de la (trimethoxy benzyl) piperazine sous forme de comprimés à 20 mg sur des structures particulièrement sensibles à l'ischémie la rétine et la papille.

1. Les malades

5 12 malades (trois femmes et neuf hommes) sont entrés dans l'étude. Il s'agissait de sujets hospitalisés en urgence pour ischémie aigue rétinienne papillaire ou choroïdienne de nature post-contusive ou secondaire à une atteinte vasculaire. L'âge moyen de cette population était de $39,8 \text{ ans} \pm 14,4$.

10 On dénombrait sept contusions unilatérales du globe et cinq atteintes ischémiques de la rétine ou du nerf optique : occlusion de l'artère centrale de la rétine, de la veine centrale de la rétine, pseudo-papillite vasculaire, oblitération d'une artère cilio-rétinienne.

15 2. Modalités du traitement

Le délai d'installation du traitement par la composition selon l'invention s'étalait du jour même du diagnostic à 2 semaines après celui-ci. Il s'agissait de trimethoxy benzyl piperazine sous forme injectable, dosé à 20 mg par ampoule, à la posologie de une
20 ou deux ampoules par jour, soit 20 à 40 mg, pendant 7 à 10 jours, prescrit en monothérapie par perfusion continue ou injection intraveineuse directe. La durée moyenne de traitement était de 9 jours.

3. Critère d'activité

25 Pour tous les malades, le protocole d'examen a été identique et comprenait :

a) une enquête anamnestique précisant :

- les signes subjectifs visuels (baisse d'acuité, scotomes, métamorphopsies, myodésopsies) ;

30 - les antécédents oculaires et généraux, personnels et familiaux.

b) un examen oculaire comprenant :

- le bilan fonctionnel visuel ;

. acuité de près et de loin

35 . champ visuel central (en statique) avec analyseur de

Friedman,

. champ visuel périphérique (en cinétique) avec l'appareil de Goldmann

- l'examen à la lampe à fente permettant d'apprécier la transparence des milieux oculaires

5 - la mesure du tonus oculaire

- le fond de l'oeil et la biomicroscopie qui précise l'état de la macula, de l'épithélium pigmentaire et des vaisseaux rétiniens,

- la rétinographie en lumière blanche et anérythre (sans radiations rouges),

10 - l'angiographie à la fluorescéine, qui analyse les temps circulatoires rétiniens, les anomalies morphologiques, les troubles de perméabilité vasculaire, les occlusions capillaires et les extravasations plasmatiques.

c) un examen général recherchant une cause extra-oculaire aux troubles ophtalmiques (HTA, sténoses des vaisseaux du cou, ...)

4. Critère d'acceptabilité

On a surveillé l'acceptabilité de la trimethoxy benzyl piperazine 20 mg sur 3 plans :

- sur le plan local par une recherche soigneuse de tout signe d'irritation ou d'inflammation au point de l'injection,
- sur le plan clinique par une enquête quotidienne recherchant tout signe cardio-vasculaire, neurologique, rénal, digestif et cutané.
- sur le plan oculaire, par l'examen détaillé précédemment exposé.

25

Résultats

1) Résultats globaux :

Les résultats globaux ont été répartis en quatre catégories :

- les très bons résultats : récupération ad intégrum ;
- 30 - les bons résultats : amélioration très nette de plus de quatre paramètres ;
- les résultats moyens : amélioration de plus de deux paramètres ;
- les résultats nuls : absence d'amélioration.

	RESULTATS	N	%	
35	Très bons	1	8,3	} - 66,6
	bons	7	58,3	
	moyens	3	25	
	nuls	1	8,3	

Au total, chez 12 malades, la trimethoxy benzyl piperazine à la dose de 20 mg a permis d'obtenir 8 très bons résultats, soit dans 66,6 des cas.

2) Résultats en fonction de la pathologie

5 a) Les contusions du globe oculaire, chez 7 malades :

5 bons résultats sont obtenus, et 2 résultats moyens. L'acuité visuelle a été la plus sensible à la thérapeutique, puisque très nettement améliorée 5 fois avec pour deux malades progression de l'acuité de 4 et 5 dixièmes à respectivement 10 à 12 dixièmes.

10 L'aspect de la rétine corrobore parfaitement cette amélioration, la rapidité de la récupération est remarquable, moins de six jours dans 6 cas sur 7.

b) Les affections ischémiques de la rétine et de la papille présentes chez 5 malades.

15 3 bons résultats sont notés dont une récupération complète ;

1 résultat moyen ;

1 échec

Le fond de l'oeil s'améliore ou complètement ou nettement chez

4 des cinq malades. L'échec unique est observé dans une pathologie
20 extrêmement sévère et peu accessible à la thérapeutique : pseudo-papillite d'origine athéromateuse.

3) Résultats en fonction des examens fonctionnels et rétino-angiographique

a) L'acuité visuelle est très sensible au traitement ;

25 Chez 10 des 12 malades, elle s'améliore très nettement, amélioration apparaissant dès le 3e jour de traitement chez 7 de ces douze malades. L'acuité se normalise en fin de traitement dans 5 observations sur 12, soit, chez 41,6 % des malades.

b) Le champ visuel central était altéré chez 11 malades.

30 Neuf d'entre eux voient une amélioration apparaissant elle-aussi dès le 3e jour de traitement chez 6 malades,

c) Le champ visuel périphérique altéré chez 5 malades s'améliore chez 4 d'entre eux,

d) La rétinographie montre une amélioration des lésions du
35 pôle postérieur de l'oeil dans 11 cas sur 12, soit chez 92 % des malades, sous forme de :

- disparition ou régression de l'oedème ischémique et



des hémorragies rétinienne

- disparition de l'œdème papillaire chez un des 2 malades qui en étaient atteints.

5 Ces résultats apparaissent aussi très précocément, entre le 2^e et le 4^e jour de traitement, chez 7 des 11 malades, soit pour 64 % d'entre eux.

e) L'angiofluorographie montre un aspect morphologique quasiment normalisé 8 fois sur 9 ; d'autre part, le temps circulatoire rétinien s'améliore 3 fois sur 5

10 4) Acceptabilité

Tant sur le plan local, que général ou oculaire, la (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg n'a pas provoqué le moindre incident. Cette parfaite tolérance est un argument favorable supplémentaire pour des malades souvent polymédiqués.

15

Conclusion

La (trimethoxy benzyl) piperazine sous forme de solution injectable à 20 mg est une nouvelle thérapeutique anti-ischémique de mode d'action originale. Elle vise en effet à protéger directement la cellule des conséquences de l'ischémie, en contrôlant les flux ioniques transmembranaires cellulaires perturbés au cours de l'ischémie.

20 L'étude pharmacoclinique entreprise chez 12 malades atteints d'ischémie rétinienne ou papillaire aigue ou de contusion oculaire a permis de mettre en évidence les bienfaits que l'on peut attendre. L'acuité visuelle, le fond de l'œil, le champ visuel, l'angiofluorographie démontrent en effet largement l'efficacité thérapeutique de la trimethoxy benzyl piperazine à la dose moyenne de 20 à 40 mg/jour : 67 % des malades ont ainsi bénéficié d'une restauration plus précoce des fonctions visuelles corrélée à une évolution anatomique favorable.

30

III En otologie

Une étude a été réalisée selon la méthode du double-insu pour contrôler les résultats obtenus au cours d'une étude préalable

dans deux indications : vertiges de Ménière et vertiges vasculaires en comparant l'efficacité de la (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg à celle d'un produit majeur de référence, dont l'activité sur la symptomatologie vertigineuse est reconnue. La
5 posologie est de deux comprimés par jour pendant 3 mois.

1. Matériel et méthode

Ce travail porte sur 40 observations, concernant 17 hommes et 23 femmes âgés de 18 à 72 ans (âge moyen : 46 ans).

Les 20 sujets présentant une maladie de Ménière sont nettement
10 plus jeunes (33 ans d'âge moyen) que les 20 autres sujets souffrant de vertiges vasculaires (59,5 ans d'âge moyen).

Le traitement considéré comme un traitement de fond a consisté à prescrire sans autre thérapeutique associée, la trimethoxy benzyl piperazine, à raison de 40 mg/jour ou le produit de référence à
15 raison de 24 mg/jour en 2 prises quotidiennes pendant une durée de 3 mois.

La répartition des 2 produits a fait l'objet d'un tirage au sort pour chacune des 2 indications retenues. Les unités de traitement ont été attribuées au malade selon son ordre d'entrée dans l'étude.

20 Des critères cliniques et para-cliniques reposant sur la symptomatologie présentée ont permis dans un premier temps d'apprécier l'état des malades antérieurement au traitement et par la même, de comparer l'état pathologique des deux groupes thérapeutiques en vue de vérifier l'activité intrinsèque de la trimethoxy benzyl
25 piperazine à 20 mg, produit de référence, puis de comparer les résultats obtenus avec l'un et l'autre produit.

Ces critères sont les suivants :

- les vertiges : la durée et la fréquence des crises vertigineuses et leur intensité ont été cotées par un score de gravité allant de
30 3 : trouble très intense à 0 : absence ou disparition du trouble.
 - les examens vestibulaires : épreuve calorique de Barany et épreuves pendulaires avec enregistrement électronystagmographique.
 - les acouphènes : l'intensité, la fréquence et la durée sont cotées par un score de gravité allant de 3 : trouble très intense à
- 1

0 : absence ou disparition du trouble.

- l'atteinte auditive : appréciée subjectivement.

- l'audiométrie : contrôle de la perte en décibels au niveau des deux oreilles.

5 Avant d'apprécier les résultats, le contrôle de l'homogénéité des 2 populations a été recherché.

Les 2 groupes thérapeutiques se sont avérés comparables quant à la population (nombre de malades, âge, sexe), au diagnostic porté (nombre égal de vertiges de Ménière et de vertiges vasculaires dans chaque groupe), à l'ancienneté des troubles (de 6 mois à cinq ans), à la symptomatologie présentée.

L'application de différents tests statistiques aux paramètres précédemment décrits permet de conclure qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes.

15 Enfin, l'homogénéité existe également dans les deux sous-groupes diagnostics : l'état pathologique présenté est comparable chez les malades souffrant d'une maladie de Ménière ou de vertiges vasculaires dans le groupe trimethoxy benzy piperazine 20 mg et dans le groupe de référence.

20 2. Résultats

2.1. Activité thérapeutique des deux produits étudiés.

Les résultats qui ont été obtenus sur la symptomatologie présentée sont les suivants :

25 Avec les comprimés de (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg les vertiges disparaissent ou diminuent très nettement d'intensité et de fréquence dans 79 % des cas, le score passe de 3 à 1,05 ($P < 0,001$).

30 Les bourdonnements d'oreille disparaissent ou s'améliorent très nettement, de permanents devenant intermittants ou d'intensité moindre dans 55,5 % des cas, entraînant un meilleur confort auditif dans les mêmes proportions, le score passe de 2 à 0,722 ($P < 0,001$).

35 Les épreuves vestibulaires montrent un retour à la normale ou donnent une meilleure réponse ou un meilleur tracé dans 69 % des cas à l'épreuve calorique et dans 74 % des cas à l'épreuve pendulaire avec électronystagmographie.

La courbe audiométrique s'améliore de 5 à 10 dB dans 37 %

des cas.

2.2. Comparaison inter-produits

La comparaison statistique des "gains" obtenus après traitement entre les 2 groupes thérapeutiques s'est exercée à plusieurs
5 niveaux :

- comparaison sur les symptômes

Activité comparable des 2 produits :

- . sur les vertiges - test de Mann et Whitney (NS).

- . sur les épreuves vestibulaires - test de Chi-Deux (NS)

10 Activité supérieure de la (triméthoxy benzyl) piperazine à
20 mg

- . sur les bourdonnements d'oreille - test de Mann et Whitney (P 0,02).

- comparaison avec les traitements antérieurs

15 La comparaison des résultats obtenus avec la (triméthoxy benzyl) piperazine à 20 mg et avec le produit de référence par rapport aux différents traitements antérieurs administrés fait ressortir une différence en faveur de la (triméthoxy benzyl) piperazine à 20 mg.

20 . celle-ci s'est révélée supérieure dans 70 % des cas
. le produit de référence s'est révélé supérieur dans 45 % des cas.

- comparaison de la qualité de l'amélioration

25 Des résultats excellents et bons ont été obtenus dans 75 % des cas avec la (triméthoxy benzyl) piperazine à 20 mg et dans 40 % avec le produit de référence.

La différence constatée entre le nombre de résultats excellents et bons est significative et est en faveur de la (triméthoxy benzyl) piperazine à 20 mg test de Chi-Deux = 5,02 (P < 0,02).

- 30 - comparaison en fonction du diagnostic nosologique

La différence d'activité se situe principalement au niveau des vertiges vasculaires où les résultats excellents et bons atteignent 80 % avec la (triméthoxy benzyl) piperazine à 20 mg contre 20 % avec le produit de référence (P < 0,01), alors que les résultats obtenus dans les vertiges de Ménière sont comparables : 70 %
35 sous (triméthoxy benzyl) piperazine à 20 mg et 60 % avec le pro-

duit de référence.

L'acceptabilité clinique de la (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg et du produit de référence a été en tout point excellente.

- 5 Dans les conditions normales d'emploi, on n'a relevé chez les malades aucun effet nocif dû au traitement ; l'absence d'effets secondaires sur l'appareil cardio-vasculaire sur le système nerveux central, sur le système digestif, mérite d'être soulignée.

Aucune réaction allergique n'a non plus été notée.

10 IV - Au niveau coronarien

Le but de l'étude contrôlée en double insu en traitement croisé a été d'évaluer l'intérêt thérapeutique des compositions selon l'invention comparé à un anti-angoreux majeur de référence, le maléate de perhexilline.

15 1. Les malades

L'étude a porté au départ sur 36 malades coronariens, d'âge moyen (45,7 ± 2,7 ans) hospitalisés dans un centre de réadaptation cardiaque. Ces malades ont été randomisés en 2 groupes, comparables tant en ce qui concerne la localisation de l'infarctus que les complications précoces de celui-ci.

20 2. La méthodologie

Dans chaque groupe le traitement a duré un mois, de la fin du premier à la fin du second mois après l'infarctus, et a été administré en raison de 40 mg/jour de (trimethoxy benzyl) pipérazine en comprimés à 20 mg et de 400 mg/jour de maléate de perhexilline en deux prises quotidiennes au moment des repas.

Les patients ont été soumis à 3 épreuves d'effort sur bicyclette ergométrique :

30 - la première épreuve d'effort (T1), réalisée juste avant le début du traitement (soit 30 jours en moyenne après l'infarctus est poursuivie jusqu'à l'obtention d'une fréquence maximale théorique (FMT). Définition de la FMT : 220 - âge.

- la deuxième et la troisième épreuves d'effort (T2 et T3), réalisées respectivement au milieu et à l'issue du traitement (au

45e et au 60e jour après l'infarctus), sont poursuivies jusqu'à l'obtention d'une fréquence cardiaque égale à la fréquence maximale théorique sauf arrêt précoce pour épuisement, troubles ischémiques et inadaptation à l'effort.

- 5 Les enregistrements électrocardiographiques et les mesures de la pression artérielle effectués au cours du traitement ont fait l'objet d'une analyse statistique (test de Student pour séries appariées).

3. Critères d'activité

- 10 Lors de ces tests ergométriques, l'activité de la (trimethoxy benzyl) piperazine et du produit de référence a été apprécié sur deux critères :

- d'une part, étude de l'évolution de la réserve coronaire à l'effort, c'est-à-dire étude de l'adaptation du réseau coronaire
15 lors d'une demande accrue d'oxygène au cours de l'effort. La réserve coronaire peut être définie comme étant le seuil d'apparition d'un sous-décalage du segment ST lors d'un effort, et s'exprime soit en pourcentage de la fréquence maxima théorique (FMT), soit en fonction du "systolic tension time" ou STT (produit de la
20 pression artérielle systolique par la fréquence cardiaque) lui-même parallèle à la consommation d'oxygène.

- Les sujets retenus sont ceux dont le tracé électrique se modifie à T1, autrement dit ceux dont la réserve coronaire était ≤ 70 % de la FMT avant le traitement. L'échantillon est donc res-
25 treint aux malades les plus gravement atteints.

- d'autre part, étude de l'évolution de l'adaptation cardio-circulatoire systématique au cours de l'effort, c'est-à-dire étude de la diminution du STT donc du travail cardiaque pour un même niveau d'effort exprimé en watts. N'ont été retenus pour ce test que
30 les sujets capables de fournir un niveau de travail suffisant pour être significatif, soit 80 W à T1.

Ces critères étant étudiés aux temps (T1, T2, T3) de l'expérience, il est procédé à deux comparaisons :

- avant / pendant le traitement ($\Delta T2/T1$)
35 - avant / fin du traitement ($\Delta T3/T1$)
- 

4. Résultats

- après traitement par la (trimethoxy benzyl)piperazine à 20 mg . en ce qui concerne la réserve coronaire, on a éliminé de l'étude les malades ne présentant aucune modification électrique
5 significative au premier test d'effort sous-maximal (T1) soit dix malades des 17 du groupe (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg. Les observations ont ainsi porté sur 6 malades entre le deuxième et le premier test, et sur 7 malades entre le troisième et le premier test, l'un de ces 7 malades n'ayant pas subi le test à T2.

10 L'analyse des données enregistrées lors de ces tests a mis en évidence une augmentation significative de 18 % de la réserve coronaire exprimée en pourcentage de la fréquence maximale théorique. Cette amélioration remarquée dès T2, en moyenne 18 jours après le début du traitement, se maintient à T3, en moyenne 32 jours après
15 le début du traitement.

Si l'on exprime les résultats en fonction de STT, l'amélioration de la réserve coronaire est de 19 % au deuxième test (T2); et de 22 % au troisième test (T3). Compte-tenu des incertitudes liées à la détermination du STT, l'augmentation de ce dernier
20 n'est pas significative, mais elle est concordante avec l'amélioration significative de la réserve coronaire exprimée en pourcentage de la fréquence maximale théorique.

. pour l'adaptation à l'effort, le nombre d'observations retenues après avoir écarté les malades ayant pu fournir un effort
25 de 80 watts au premier test, a été de 12 entre T2 et T1, et de 11 entre T3 et T1.

Nous avons noté une diminution significative de la tension artérielle systolique moyenne à l'effort, d'où une diminution de la consommation d'oxygène pour un même palier d'effort.

30 Il apparaît donc qu'au cours d'un effort, la trimethoxy benzyl piperazine permet une économie de la consommation d'oxygène, sans modifier le débit cardiaque d'effort, la contractilité myocardique et le retour veineux.

On peut donc penser que la (trimethoxy benzyl) piperazine est
35 dépourvue de risque chez l'insuffisant cardiaque.

- Comparaison (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg/maléate

de perhexilline.

. Sur les observations retenues et aux deux temps d'essai, l'amélioration de la réserve coronaire obtenue avec la (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg est significativement plus importante
5 que celle que l'on obtient avec l'anti-angoreux majeur de référence.

. En ce qui concerne l'adaptation circulatoire à l'effort, l'analyse des données ne retrouve pas de différence significative entre les résultats obtenus aux deux temps de l'essai avec les deux
10 médicaments dont l'activité sur ce critère est donc comparable.

Il apparaît cependant que, contrairement au produit de référence, la (trimethoxy benzyl) piperazine à 20 mg a permis une baisse significative de la pression artérielle systolique à l'effort, alors qu'elle n'a pas modifié la pression artérielle de repos.
15



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

1. Nouvelle composition pharmaceutique, notamment à action anti-ischémique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, en combinaison, d'une part, un sel de la (triméthoxy-2,3,4 benzyl)
5 -1 pipérazine et, d'autre part, un délitant ayant pour effet de libérer quasi-instantanément dans l'organisme le sel de (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-1 pipérazine, cette composition étant administrée au patient à la dose de 20 à 80 mg/jour de sel de (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-1 pipérazine.
- 10 2. Nouvelle composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle est enfermée dans une pellicule d'enrobage mince.
3. Nouvelle composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle est liée par un liant facilement désagrégué in
15 situ dans l'organisme.
4. Nouvelle composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le sel est un dichlorhydrate.
5. Nouvelle composition selon l'une quelconque des revendications
20 précédentes, caractérisée par le fait que le délitant est le mannitol.
6. Nouvelle composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que le délitant est le carboxyméthylamidon sodique.
- 25 7. Nouvelle composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle renferme 20 à 60 mg de dichlorhydrate de (triméthoxy-2,3,4 benzyl)-1 pipérazine.

