



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 662 506 A5

⑤ Int. Cl.4: A 61 K 31/16
A 61 K 9/22

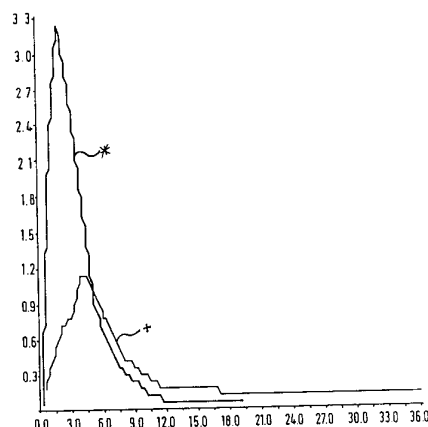
Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

<p>⑲ Numéro de la demande: 6029/84</p> <p>⑳ Date de dépôt: 18.12.1984</p> <p>㉓ Priorité(s): 21.12.1983 IE 3026/83</p> <p>㉔ Brevet délivré le: 15.10.1987</p> <p>④⑤ Fascicule du brevet publié le: 15.10.1987</p>	<p>⑦③ Titulaire(s): Elan Corporation P.L.C., Athlone/Westmeath (IE)</p> <p>⑦② Inventeur(s): Panoz, Donald Eugene, Southampton (BM)</p> <p>⑦④ Mandataire: Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder, Zürich</p>
--	---

⑤④ **Composition pharmaceutique à absorption réglée de méthyl dopa.**

⑤⑦ Composition pour l'administration orale à absorption réglée de la méthyl dopa constituée d'un granule à noyau de méthyl dopa ou d'un sel de celle-ci en association avec un acide organique et une membrane externe qui permet la libération à vitesse réglée de la méthyl dopa en milieu aqueux, vitesse sensiblement indépendante du pH.



REVENDEICATIONS

1. Composition pour l'administration par la voie orale à absorption réglée du méthylidopa, caractérisée en ce qu'elle comprend un granule comportant un noyau du méthylidopa ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable, de cette substance, en association avec un acide organique et une membrane externe qui permet la libération du méthylidopa dans un milieu aqueux, ledit granule possédant une vitesse de dissolution qui est sensiblement indépendante du pH et qui, lorsqu'elle est mesurée dans un ensemble à panier suivant The United States Pharmacopeia USP XX - The National Formulary NF XV pp. 959 et 960 à 37° C et à 75 tours par minute, possède les caractéristiques suivantes:

- a) entre 25 et 50% de tout le méthylidopa sont libérés après un total d'une heure de mesure dans ledit ensemble;
- b) entre 50 et 80% de tout le méthylidopa sont libérés après un total de 3 heures de mesure dans ledit ensemble;
- c) entre 80 et 100% de tout le méthylidopa sont libérés après un total de 5 heures de mesure dans ledit ensemble, et
- d) entre 90 et 100% de tout le méthylidopa sont libérés après un total de 7 heures de mesure dans ledit ensemble.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le noyau est constitué de méthylidopa ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance et de l'acide organique associé noyé dans une matière polymère selon un agencement à couches multiples.

3. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la matière polymère dans laquelle le méthylidopa est noyé est rapidement soluble dans l'eau, le polymère soluble dans l'eau étant de préférence choisi parmi l'hydroxypropylméthylcellulose et la polyvinylpyrrolidone.

4. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la matière polymère dans laquelle le méthylidopa est noyé est librement perméable à l'eau et de préférence elle est un copolymère d'esters de l'acide acrylique et méthacrylique qui est librement perméable à l'eau.

5. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la matière polymère comprend une proportion mineure d'un polymère insoluble dans l'eau, le polymère insoluble dans l'eau étant de préférence choisi parmi la méthylcellulose, l'éthylcellulose, la propylcellulose et le shellac.

6. Composition suivant l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la matière polymère comprend une proportion mineure d'un copolymère d'esters de l'acide acrylique et méthacrylique qui est légèrement perméable à l'eau.

7. Composition suivant l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la membrane externe possède une proportion principale d'un polymère insoluble dans l'eau et une proportion mineure d'un polymère soluble dans l'eau, le rapport entre le polymère insoluble dans l'eau au polymère soluble dans l'eau étant déterminé par les caractéristiques de solubilité inhérente des polymères respectifs.

8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que le polymère insoluble dans l'eau de la membrane externe est choisi parmi le shellac et l'éthylcellulose et le polymère soluble dans l'eau de la membrane externe est choisi parmi la polyvinylpyrrolidone et l'hydroxypropylcellulose.

9. Composition suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la membrane externe possède une portion majeure d'un copolymère d'esters de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique qui est légèrement perméable à l'eau et une portion mineure d'un copolymère d'esters de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique qui est librement perméable à l'eau.

10. Composition suivant l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la membrane externe se compose d'une proportion principale d'un polymère non poreux et d'une proportion mineure d'un polymère poreux, le rapport du polymère non poreux au poly-

2

mère poreux étant déterminé par la porosité inhérente des polymères respectifs.

11. Gélule comprenant la composition suivant l'une des revendications 1 à 10.

12. Procédé de production d'une composition suivant l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'on forme un noyau de méthylidopa ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance et d'un acide organique et on enveloppe le noyau d'une membrane externe qui permet la libération du méthylidopa de la manière précisée dans la revendication 1.

La présente invention concerne une composition pharmaceutique à absorption réglée et, de manière plus particulière, une composition à absorption réglée de méthylidopa.

Le méthylidopa (3-hydroxy- α -méthyl-L-tyrosine) constitue un agent antihypertension qui, comme on l'a suggéré, peut agir sur le système nerveux central en stimulant les récepteurs α -adrénergiques. Cette substance inhibe la décarboxylation du dopa en dopamine et réduit par conséquent la quantité de noradrénaline formée à partir de la dopamine. Lorsqu'on l'administre par la voie orale, les effets du méthylidopa peuvent apparaître après environ 2 heures et atteindre un maximum en l'espace de 6 à 8 heures, bien que l'effet hypotenseur maximal puisse ne pas se produire avant le second jour du traitement; un certain effet est encore habituellement apparent 24 heures après l'administration d'une dose. Le méthylidopa s'utilise pour le traitement de l'hypertension modérée à grave. Il agit en réduisant la pression sanguine debout et réduit également la pression sanguine en supination.

La dose initiale usuelle administrée par la bouche correspond à l'équivalent de 250 mg de méthylidopa anhydre 2 ou 3 fois par jour pendant 2 jours; cette dose est ensuite ajustée par des quantités faiblement augmentées ou diminuées, pas plus fréquemment qu'un jour sur deux, suivant la réponse du patient. La dose de maintien quotidienne est l'équivalent de 0,5 à 2 g de méthylidopa anhydre.

Fréquemment, on administre simultanément un diurétique du type thiazide pour combattre l'œdème que l'on observe quelquefois lorsque l'on installe une thérapie au méthylidopa.

Seule environ la moitié d'une dose orale de méthylidopa est absorbée et les concentrations de pointe dans le plasma se manifestent après une période qui varie d'environ 3 à 6 heures. Chez les personnes à fonction rénale normale, on a constaté que de 80 à 90% du médicament étaient éliminés du corps au bout de 48 heures. Du méthylidopa éliminé dans l'urine, environ 25% sont inchangés et le reste se présente sous forme de métabolites, principalement le mono-O-sulfate du méthylidopa.

La présente invention a par conséquent pour objet une forme d'administration à absorption réglée du méthylidopa qui convient à l'administration une fois par jour, qui se caractérise par un degré d'absorption élevé, qui ne varie en grande partie pas de patient à patient et qui se caractérise également en ce que des taux sanguins importants de méthylidopa sont conservés pendant une période prolongée après son administration.

L'invention a donc pour objet une composition pour l'administration par la voie orale à absorption réglée du méthylidopa, caractérisée en ce qu'elle comprend un granule comportant un noyau de méthylidopa ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance, en association avec un acide organique et une membrane externe qui permet la libération du méthylidopa dans un milieu aqueux, ledit granule possédant une vitesse de dissolution qui est sensiblement indépendante du pH et qui, lorsqu'elle est mesurée dans un ensemble à panier suivant la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique XX à 37° C et à 75 t.p.m., possède les caractéristiques suivantes:

- a) entre 25 et 50% de tout le méthylidopa sont libérés après un total d'une heure de mesure dans ledit ensemble;

b) entre 50 et 80% de tout le méthylidopa sont libérés après un total de 3 heures de mesure dans ledit ensemble;

c) entre 80 et 100% de tout le méthylidopa sont libérés après un total de 5 heures de mesure dans ledit ensemble, et

d) entre 90 et 100% de tout le méthylidopa sont libérés après un total de 7 heures de mesure dans ledit ensemble.

De préférence, l'acide organique est représenté par un ou plusieurs des composés qui suivent: acide adipique, acide citrique, acide fumarique, acide malique, acide succinique et acide tartrique.

Le méthylidopa et l'acide organique sont, de préférence, présents en un rapport de 1:1 à 10:1.

De préférence, le noyau est constitué de méthylidopa ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance et de l'acide organique associé, noyés dans une matière polymère suivant un agencement à couches multiples. La matière polymère dans laquelle le méthylidopa est noyé peut être rapidement soluble dans l'eau ou, en alternative, être aisément perméable au méthylidopa et à l'eau.

La matière polymère peut n'être constituée que d'un polymère soluble dans l'eau mais elle peut aussi comprendre une proportion mineure d'un polymère insoluble dans l'eau. Le rapport du polymère soluble dans l'eau au polymère insoluble dans l'eau se détermine par la combinaison particulière des polymères choisis.

Le polymère soluble dans l'eau est, de manière appropriée, l'hydroxypropylméthylcellulose ou la polyvinylpyrrolidone. Comme alternative, la matière polymère peut comprendre une portion majeure d'un polymère vendu sous la marque de fabrique Eudragit RL.

Le polymère insoluble dans l'eau est, de manière appropriée, un éther cellulosique, comme la méthyl-, l'éthyl- ou la propylcellulose ou le shellac. La matière polymère peut aussi comprendre une portion mineure d'un polymère vendu sous la marque de fabrique Eudragit RS.

De manière appropriée, le noyau comporte de 20 à 120 couches et est constitué d'une manière en soi connue.

En outre, de préférence, l'agencement à couches multiples du méthylidopa, de l'acide organique et de la matière polymère est formé sur un noyau inerte central constitué, de manière appropriée, d'une nonpareille de sucre ou d'amidon possédant un diamètre moyen qui fluctue de 0,3 à 0,7 mm, plus particulièrement de 0,4 à 0,5 mm, dans une cuvette d'enrobage classique.

Le noyau peut également comprendre d'autres constituants, comme un lubrifiant, un agent dispersant ou un agent tensio-actif. Un agent lubrifiant convenable est le talc et un agent tensio-actif approprié est le laurylsulfate de sodium.

Le méthylidopa, l'acide organique et éventuellement d'autres composants, comme un lubrifiant, sont mélangés de manière à former une poudre homogène. On applique des couches alternées de solution d'enrobage de la matière polymère et de la poudre sur le noyau inerte central de manière à constituer ainsi l'agencement à couches multiples du noyau actif. La concentration de la matière polymère dans la solution d'enrobage est déterminée par la viscosité de la solution finale. Les solutions d'enrobages particulièrement préférées comprennent:

(a) 5 à 10% de polyvinylpyrrolidone dans l'isopropanol,

(b) 5% d'hydroxypropylméthylcellulose dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène 50/50,

(c) 5% d'Eudragit RL dans un mélange d'isopropanol et d'acétone 60/40.

La membrane externe comporte, de préférence, une proportion majeure d'un polymère insoluble dans l'eau et une proportion mineure d'un polymère soluble dans l'eau, le rapport du polymère insoluble dans l'eau au polymère soluble dans l'eau étant déterminé par les caractéristiques de solubilité inhérentes des polymères choisis.

Les combinaisons appropriées des polymères insolubles dans l'eau et solubles dans l'eau destinés à la membrane externe comprennent le shellac et la polyvinylpyrrolidone en un rapport de 4:1 à 19:1, l'éthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose en un rapport de

3:1 à 19:1. La membrane externe peut aussi comprendre l'Eudragit RS et l'Eudragit RL en un rapport de 3:1 à 9:1.

Les polymères d'Eudragit sont des laques polymères à base d'acrylate ou de méthacrylate. Eudragit RL et RS sont librement perméables (RL) ou légèrement perméables (RS) indépendamment du pH. Ces copolymères sont décrits dans la brochure «Eudragit» de Rohm Pharma GmbH, 1982.

La membrane externe peut également être composée d'une proportion principale d'un polymère non poreux et d'une proportion mineure d'un polymère poreux, le rapport entre le polymère non poreux et le polymère poreux étant déterminé par la porosité inhérente des polymères respectifs.

La membrane externe est constituée par l'application d'une multiplicité de couches de la solution de polymère pour membrane sur le noyau, comme on le décrira dans la suite du présent mémoire. La solution pour membrane contient les polymères en solution dans un solvant approprié, éventuellement en présence d'un lubrifiant. A titre de lubrifiants convenables, on peut citer le talc, l'acide stéarique et le stéarate de magnésium. De préférence, le nombre de couches de la solution pour membrane appliquée varie de 8 à 30. De préférence, on applique de 2 à 25 ml de solution pour membrane par kilogramme de noyaux.

Des solutions pour membrane particulièrement préférées comprennent:

7,5% de polyvinylpyrrolidone dans de l'isopropanol	5-20 parties en volume
17,5% de Shellac dans de l'éthanol	80-95 parties en volume
Talc (lubrifiant)	100 parties en volume
5% d'hydroxypropylméthylcellulose dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène 50/50	5-25 parties en volume
5% d'éthylcellulose dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène 50/50	75-95 parties en volume
Phtalate de diéthyle (plastifiant)	0,5 partie en poids
Talc (lubrifiant)	100 parties en poids
5% d'Eudragit RL dans un mélange d'isopropanol et d'acétone 60/40	10-25 parties en volume
5% d'Eudragit RS dans un mélange d'isopropanol et d'acétone 60/40	75-90 parties en volume
Stéarate de magnésium (lubrifiant)	25 parties en poids

On peut introduire les granules dans des gélules en gélatine dure.

L'invention sera à présent davantage illustrée à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent.

Exemple 1

On a mélangé du méthylidopa (4 kg), de l'acide citrique anhydre (0,6 kg), de l'acide fumarique (0,4 kg) et du laurylsulfate de sodium (0,08 kg) et on a fait passer le tout à travers un tamis de 100 mesh. On a mouillé le mélange broyé d'isopropanol (1 litre) dans un mélangeur à lame en Z afin de disperser plus complètement le laurylsulfate de sodium. On a séché le mélange à 45° C pendant 12 heures et on l'a de nouveau broyé à travers un tamis de 100 mesh. On a traité le mélange dans un broyeur à boulets afin de réduire davantage encore le calibre des particules.

On a fait tourner des grains d'amidon/sucre (diamètre de 0,4 à 0,5 mm, 0,5 kg) dans une cuvette d'enrobage normale. On a appliqué le mélange finement pulvérisé sur les grains en utilisant 7,5% (p/v) de polyvinylpyrrolidone dans de l'isopropanol à titre de solution d'enrobage. On a enrobé les grains d'un volume mesuré de solu-

tion d'enrobage, cette opération étant suivie de l'application par saupoudrage d'une dose pesée du mélange pulvérulent. On a ensuite laissé sécher les grains enrobés et on a répété l'étape d'enrobage jusqu'à ce que toute la poudre eût été appliquée. On a alors séché les grains enrobés à 45° C jusqu'au lendemain de manière à éliminer les dernières traces de solvant.

Les grains enrobés, qui constituaient le noyau actif du granule suivant la présente invention, ont ensuite été enveloppés d'une membrane externe par l'application de 11 couches d'une solution constituée de

15% de polyvinylpyrrolidone dans de l'isopropanol	1 partie en volume
Isopropanol	5 parties en volume
35% de shellac dans de l'éthanol	4 parties en volume
Talc	5 parties en poids

On a appliqué la solution pour membrane sur les grains revêtus sous la forme d'«enrobages» dans la cuvette d'enrobage pour former des granules, chaque enrobage étant formé de 5 ml de solution par kg de grains revêtus. Après l'application de chaque enrobage, on a séché les granules à l'air dans la cuvette d'enrobage.

Les granules terminés ont ensuite été soumis à un test de dissolution. On a séché les granules à 45° C pour évaporer tout le solvant avant de les soumettre au test de dissolution.

On a testé la vitesse de dissolution des granules par le procédé décrit dans la pharmacopée des Etats-Unis d'Amérique XX (procédé au panier) dans des milieux tamponnés à un pH de 3,0, un pH de 6,0 et un pH de 7,5. Les vitesses de dissolution qui se révélèrent être sensiblement indépendantes du pH étaient les suivantes:

Durée (h)	% de substance libérée pH 3,0	% de substance libérée pH 6,0	% de substance libérée pH 7,5
1	38,2	37,1	39,2
3	69,5	66,7	69,1
5	85,4	81,6	84,4
7	93,8	90,6	93,6

Exemple 2

On a mélangé du méthylodopa (4 kg), de l'acide tartrique (0,6 kg), de l'acide succinique (0,4 kg) et du talc (0,5 kg) et on a broyé ces constituants à travers un tamis de 100 mesh. On a appliqué le mélange broyé sur des grains d'amidon/sucre (diamètre de 0,4 à 0,5 mm) (1 kg) en utilisant 5% d'hydroxypropylméthylcellulose dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène (50/50) à titre de solution d'enrobage, suivant le procédé décrit à l'exemple 1.

On a ensuite enveloppé les grains enrobés d'une membrane en appliquant 10 couches d'une solution constituée de:

5% d'hydroxypropylméthylcellulose dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène 50/50	1 partie en volume
5% d'éthylcellulose dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène 50/50	9 parties en volume
Mélange de méthanol et de chlorure de méthylène 50/50	10 parties en volume
Acide stéarique	10 parties en volume

On a appliqué la membrane par mise en œuvre du mode opératoire décrit à l'exemple 1.

La vitesse de dissolution des granules que l'on a mesurée par mise en œuvre du procédé décrit à l'exemple 1 était la suivante:

Durée (h)	% de substance libérée pH 3,0	% de substance libérée pH 6,0	% de substance libérée pH 7,5
1	36,8	34,2	31,7
3	75,3	76,1	72,2
5	86,9	82,2	81,2
7	96,3	92,3	91,2

Exemple 3

On a mélangé du méthylodopa (4 kg), de l'acide tartrique (0,3 kg), de l'acide citrique (0,3 kg), de l'acide adipique (0,3 kg) et du laurylsulfate de sodium (0,1 kg) et on a broyé le tout par passage à travers un tamis de 100 mesh. On a appliqué le mélange sur des grains d'amidon/sucre (diamètre de 0,4 à 0,5 mm) (0,75 kg) en utilisant 5% d'Eudragit RL dans un mélange d'acétone et d'isopropanol (40:60) à titre de solution d'enrobage, en répétant le mode opératoire décrit à l'exemple 1. On a séché les grains enrobés à 45° C et on y a appliqué une membrane en répétant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, par l'application de 40 couches d'une solution constituée de:

5% d'Eudragit RL dans un mélange d'acétone et d'isopropanol 40/60	15 parties en volume
5% d'Eudragit RS dans un mélange d'acétone et d'isopropanol 40/60	85 parties en volume

On a déterminé la vitesse de dissolution des granules en répétant le mode opératoire décrit à l'exemple 1 et on a constaté qu'elle était la suivante:

Durée (h)	% de substance libérée pH 3,0	% de substance libérée pH 6,0	% de substance libérée pH 7,5
1	36,0	39,1	37,2
3	75,1	73,1	71,1
5	88,3	87,2	86,4
7	100	92,4	94,0

Exemple 4

On a introduit des granules préparés conformément au mode opératoire décrit à l'exemple 1 directement dans des gélules en gélatine dure sans addition de quelconques ingrédients supplémentaires, de manière à obtenir des gélules contenant 350 mg et 700 mg de méthylodopa respectivement.

Données relatives à la biodisponibilité

La figure 1 représente un graphique des taux dans le plasma ($\mu\text{g/ml}$), en ordonnées, vis-à-vis de la durée qui s'écoule après l'administration (heures), en abscisses, pour une dose unique (750 mg) de méthylodopa sous forme de gélules suivant l'exemple 4 (+), en comparaison d'une dose unique (750 mg) de comprimés (*) d'Aldomet (Aldomet est une marque de fabrique). Les graphiques représentés sur la figure 1 ont été tracés à partir de valeurs moyennes obtenues pour 6 sujets suivant les données énumérées dans le tableau 1.

La figure 2 est un graphique des taux dans le plasma ($\mu\text{g/ml}$), en ordonnées, vis-à-vis de la durée qui s'écoule après l'administration (heures), en abscisses, pour une dose unique (750 mg) de méthylodopa sous forme de gélules préparées à partir des granules suivant

l'exemple 2 (+), en comparaison d'une dose unique (750 mg) de comprimés d'Aldomet (*). Les graphiques de la figure 2 ont été tracés à partir des valeurs moyennes obtenues pour 6 sujets suivant les données énumérées dans le tableau 2.

La figure 3 est un graphique représentant les taux dans le plasma (µg/ml), en ordonnées, vis-à-vis de la durée qui s'écoule après l'ad-

ministration (heures), en abscisses, d'une dose unique (250 mg) de méthylidopa sous forme de gélules préparées à partir des granules suivant l'exemple 3 (+), en comparaison d'une dose unique (250 mg) de comprimés d'Aldomet (*). Les graphiques de la figure 3 ont été tracés à partir des valeurs moyennes obtenues pour 4 sujets suivant les données énumérées dans le tableau 3.

Tableau 1

MÉTHYLDOPA – par exemple 4 étude dose unique 750 mg

Taux dans plasma (µg/ml)

Heures après administration														
SUJ.	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	36,00	SSC*
1	0,00	0,34	0,84	0,98	1,10	1,16	1,09	0,84	0,68	0,36	0,27	0,11	0,10	11,90
2	0,00	0,40	0,75	0,69	0,61	0,51	0,27	0,19	0,14	0,10	0,07	0,08	0,07	5,70
3	0,00	0,13	0,28	0,54	0,90	1,27	0,83	0,58	0,38	0,25	0,17	0,13	0,10	8,95
4	0,00	0,46	0,48	0,73	2,10	1,20	1,00	0,80	0,35	0,37	0,16	0,15	0,10	11,47
5	0,00	0,14	0,52	0,79	1,63	1,61	1,14	1,08	0,90	0,42	0,19	0,12	0,10	12,47
6	0,00	0,78	1,29	1,13	0,91	0,70	0,52	0,34	0,25	0,25	0,17	0,13	0,10	9,90
MOY.	0,00	0,38	0,69	0,81	1,19	1,08	0,81	0,64	0,45	0,29	0,17	0,12	0,10	10,06
E.C.	0,00	0,24	0,35	0,21	0,52	0,40	0,35	0,33	0,29	0,12	0,06	0,02	0,01	2,51
CV (%)**	0,00	64,04	51,08	26,21	43,91	37,37	42,84	52,21	63,35	39,83	37,28	19,71	12,89	24,92

METHYLDOPA – Aldomet étude dose unique 750 mg

Taux dans plasma (µg/ml)

Heures après administration														
SUJ.	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00	10,00	12,00	24,00	36,00	SSC
1	0,00	5,33	4,58	3,43	1,50	0,90	0,39	0,34	0,19	0,04	0,05	0,00	0,00	17,18
2	0,00	0,43	3,19	2,41	1,88	0,98	0,42	0,39	0,24	0,13	0,00	0,00	0,00	10,32
3	0,00	1,27	2,35	1,89	1,21	0,62	0,58	0,28	0,21	0,10	0,00	0,00	0,00	8,72
4	0,00	2,90	3,16	2,24	2,14	1,03	0,83	0,37	0,34	0,16	0,10	0,00	0,00	14,20
5	0,00	2,45	3,11	1,90	1,59	1,04	0,96	0,93	0,90	0,39	0,26	0,00	0,00	15,93
6	0,00	0,88	3,41	3,67	2,18	1,16	0,74	0,31	0,06	0,10	0,06	0,00	0,00	13,06
MOY.	0,00	2,21	3,30	2,59	1,75	0,96	0,65	0,44	0,32	0,15	0,08	0,00	0,00	13,23
E.C.	0,00	1,79	0,72	0,77	0,38	0,18	0,23	0,24	0,30	0,12	0,10	0,00	0,00	3,25
CV (%)	0,00	81,17	21,94	29,87	21,89	19,35	35,03	56,09	91,72	79,95	123,62	0,00	0,00	24,54

* surface sous la courbe

** Coefficient de variation

MOY.: moyenne

E.C.: écart standard

Evaluation clinique

Des études effectuées *in vivo* sur des êtres humains avec des gélules de méthylidopa préparées de la manière décrite à l'exemple 4 ont révélé que les granules conformes à la présente invention présentent une allure d'absorption prolongée et une constance d'absorption que l'on n'obtient pas avec des préparations de méthylidopa à administrer par la voie orale classique. Sur base de ces études *in vivo*, on a supposé que les gélules de méthylidopa préparées suivant l'exemple 4 devaient exercer un effet hypertension supérieur, dose pour dose, à celui de l'Aldomet. Par conséquent, une dose thérapeutiquement équivalente d'une composition de méthylidopa suivant la présente invention pourrait contenir une quantité inférieure d'ingrédient actif. Par conséquent, pour tester cette hypothèse, dans les 5 premiers essais cliniques décrits ci-dessous, on a comparé l'activité antihypertension de gélules de méthylidopa préparées de la manière

décrite à l'exemple 4, administrées sous forme de 350 mg (faible dose) et de 700 mg (dose élevée) une fois par jour à celle de l'Aldomet (500 mg, faible dose) et (1000 mg, dose élevée) en doses divisées sur un espace de 12 heures et on a constaté que les activités antihypertension étaient les mêmes. On a ensuite maintenu les doses de méthylidopa au cours de la totalité des autres essais cliniques au cours desquels on a comparé l'activité antihypertension des gélules préparées conformément à l'exemple 4 à d'autres traitements antihypertension classiques, à savoir comprenant un diurétique, un agent de blocage β -adrénergique et une combinaison de diurétique et d'agent de blocage β -adrénergique.

On a effectué les 5 essais cliniques pour déterminer l'activité antihypertension d'une composition de méthylidopa suivant l'invention et pour comparer ces effets à ceux d'agents antihypertension classiques pour maîtriser l'hypertension douce à modérée.

Tableau 2

METHYLDOPA – par exemple 2 étude dose unique 750 mg Taux dans plasma ($\mu\text{g/ml}$)

Heures après administration											
SUJ.	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	8,00	10,00	12,00	SSC
1	0,00	0,77	1,75	2,26	2,86	2,10	1,40	1,17	0,68	0,55	16,09
2	0,00	0,41	1,27	0,98	0,91	0,85	0,52	0,35	0,28	0,10	6,56
3	0,00	0,10	0,15	0,45	0,70	1,10	0,88	0,65	0,35	0,20	6,02
4	0,00	0,32	0,55	0,87	1,13	1,10	0,85	0,60	0,24	0,26	7,19
5	0,00	0,65	1,01	0,80	0,89	0,70	0,47	0,32	0,32	0,27	6,31
6	0,00	0,20	1,60	2,80	2,00	1,40	0,65	0,50	0,25	0,18	10,66
MOY.	0,00	0,41	1,06	1,36	1,42	1,21	0,80	0,60	0,35	0,26	8,80
E.C.	0,00	0,26	0,62	0,94	0,84	0,50	0,34	0,31	0,17	0,15	3,95
CV (%)	0,00	63,44	58,47	69,05	59,58	41,25	42,79	51,69	46,80	59,53	44,92

METHYLDOPA – Aldomet (Merck) étude dose unique 750 mg Taux dans plasma ($\mu\text{g/ml}$)

Heures après administration											
SUJ.	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	8,00	10,00	12,00	SSC
1	0,00	2,50	4,01	2,62	1,63	1,09	0,66	0,17	0,25	0,21	13,89
2	0,00	1,14	3,21	2,73	2,23	0,88	1,10	0,45	0,29	0,20	13,52
3	0,00	1,01	1,67	0,87	0,79	0,58	0,27	0,27	0,07	0,03	6,04
4	0,00	0,00	0,77	0,59	0,73	0,68	0,39	0,25	0,01	0,08	3,96
5	0,00	0,42	1,80	1,43	0,74	0,68	0,52	0,06	0,00	0,00	5,97
6	0,00	0,80	0,91	1,16	0,38	0,24	0,15	0,00	0,00	0,00	3,72
MOY.	0,00	0,98	2,06	1,57	1,08	0,69	0,52	0,20	0,10	0,09	7,85
E.C.	0,00	0,85	1,29	0,90	0,70	0,29	0,34	0,16	0,13	0,10	4,64
CV (%)	0,00	87,25	62,61	57,70	64,45	41,45	65,68	80,75	128,04	111,07	59,15

Tableau 3

METHYLDOPA – Aldomet ... 250 mg ... Taux dans plasma ($\mu\text{g/ml}$)

Heures après administration											
SUJ.	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	9,00	12,00	15,00	SSC
1	0,00	0,16	0,73	0,67	0,99	0,76	0,14	0,01	0,00	0,00	3,62
2	0,00	0,74	0,96	0,52	0,44	0,32	0,18	0,07	0,03	0,00	3,64
3	0,00	0,81	0,51	0,24	0,14	0,09	0,06	0,03	0,00	0,00	2,00
4	0,00	0,38	0,60	0,26	0,27	0,22	0,17	0,03	0,00	0,00	2,16
MOY.	0,00	0,52	0,70	0,42	0,46	0,35	0,14	0,04	0,01	0,00	2,86
E.C.	0,00	0,31	0,20	0,21	0,37	0,29	0,05	0,03	0,02	0,00	0,90
CV (%)	0,00	58,64	27,92	49,36	81,32	83,65	39,56	71,90	200,00	0,00	31,43

METHYLDOPA – par exemple 3 ... 250 mg ... Taux dans plasma ($\mu\text{g/ml}$)

Heures après administration											
SUJ.	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	5,00	6,00	9,00	12,00	15,00	SSC
1	0,00	0,02	0,08	0,29	0,27	0,34	0,50	0,24	0,11	0,07	3,16
2	0,00	0,06	0,10	0,27	0,22	0,27	0,25	0,10	0,05	0,03	1,92
3	0,00	0,10	0,11	0,09	0,22	0,25	0,25	0,11	0,06	0,04	1,84
4	0,00	0,10	0,12	0,22	0,42	0,61	0,41	0,19	0,10	0,09	3,30
MOY.	0,00	0,07	0,10	0,22	0,28	0,37	0,35	0,16	0,08	0,06	2,55
E.C.	0,00	0,04	0,02	0,09	0,09	0,17	0,12	0,07	0,03	0,03	0,78
CV (%)	0,00	54,71	16,66	41,36	33,50	45,23	35,16	41,77	36,80	47,89	30,60

Les 5 essais cliniques furent:

1. Une étude par enjambement stochastique en double aveugle comparant les gélules préparées à l'exemple 4, administrées une fois par jour, à l'Aldomet administré 2 fois par jour. Au total 26 patients furent admis à cet essai.

2. Une étude sur groupe parallèle stochastique en double aveugle comparant des gélules préparées à l'exemple 4, administrées une fois par jour, à la Chlorthalidone (diurétique) administrée une fois par jour. Au total 30 patients (15 par groupe) furent admis à cet essai.

3. Une étude sur groupe parallèle stochastique en double aveugle comparant des gélules préparées à l'exemple 4, administrées une fois par jour, à l'Aténolol (agent de blocage β -adrénergique), administré une fois par jour. Au total, 30 patients (15 par groupe) furent admis à cet essai.

4. Une étude sur groupe parallèle stochastique en double aveugle comparant des gélules préparées à l'exemple 4, administrées une fois par jour, à la Chlorthalidone, administrée une fois par jour. Au total 24 patients (14 gélules de l'exemple 4; 10 Chlorthalidone) furent admis à cet essai.

5. Une étude non comparative surveillant l'efficacité et la tolérance aux gélules préparées à l'exemple 4, administrées une fois par jour. Au total, 20 patients furent admis à cet essai.

Les caractéristiques communes à tous les essais étaient:

(a) Tous les essais furent effectués sur des patients souffrant d'hypertension essentielle douce à modérée (P.S. diastolique entre 95 et 114 mmHg; P.S. systolique entre 150 et 190 mmHg) classe I, II WHO.

(b) On a effectué toutes les mesures de pression sanguine (P.S.) immédiatement avant le dosage.

(c) Une période d'effacement de la ligne O ou de départ, assurant une mesure du niveau de la pression sanguine non réglée.

(d) Une étape d'ajustement de la dose de façon que les patients dont la pression sanguine n'était pas réglée avec un programme à «faible dose» (gélules de 350 mg de l'exemple 4, 500 mg d'Aldomet, 25 mg de Chlorthalidone, 100 mg d'Aténolol) fussent poussés vers un programme à «dose élevée» (gélules de l'exemple 4 700 mg, Aldomet 1000 mg, Chlorthalidone 50 mg, Aténolol 100 mg + Chlorthalidone 100 mg).

(e) Une mesure objective de la défaillance du traitement en définissant une pression sanguine diastolique en supination en fin de traitement supérieure à 95 mm de Hg, indiquant ainsi le manque de maîtrise de la pression sanguine.

Les caractéristiques (a)-(e) communes à l'ensemble des 5 essais peuvent s'utiliser pour résumer les résultats combinés des essais.

1. Les résultats moyens de la pression sanguine en supination pour les 130 patients ayant subi les essais sont rassemblés dans le tableau 1 qui suit.

Tableau 1
Pression sanguine moyenne (mm de Hg)

Groupe	Systolique	Diastolique
Ligne O ou de départ	174,3	107,0
Traitement par des gélules de méthyl-dopa de l'exemple 4	151,7	90,4
Traitement standard	152,7	91,2

Il apparaît par conséquent que la composition au méthyl-dopa conforme à la présente invention constitue un agent antihyperten-

sion aussi efficace qu'une composition standard pour le traitement de l'hypertension douce à modérée. Au surplus, dans chacune des études comparatives individuelles, on a observé que le traitement par des gélules de méthyl-dopa suivant l'exemple 4 équivalait, eu égard à son activité antihypertension, aux autres traitements.

2. Si les résultats combinés des 4 effets comparatifs sont analysés quant à la fréquence du traitement à faible dose vis-à-vis du traitement à dose élevée, le modèle suivant émerge:

	Gélules de méthyl-dopa de l'exemple 4	Standard
Faible dose	34	20
Dose élevée	23	53

Lorsqu'on les soumet à une analyse statistique en utilisant un test à Khi carré [somme des quotients obtenus en divisant le carré de la différence entre les valeurs observée et théorique d'une quantité par la valeur théorique] (en queue d'aronde), les traitements standard ont montré une incidence nettement supérieure ($p < 0,05$) de progression vers un régime à dosage élevé. Cela indique une constance supérieure avec le méthyl-dopa suivant la présente invention par opposition à d'autres traitements standard.

3. Si les résultats combinés des 4 essais comparatifs sont analysés en ce qui concerne la fréquence de défaillance du traitement (pression sanguine diastolique en supination 95 mmHg), on obtient le modèle suivant:

	Méthyl-dopa suivant l'exemple 4	Standard
Maîtrisés	58	45
Non maîtrisés	12	21

Lorsqu'on les analyse statistiquement en utilisant un test à Khi carré (en queue d'aronde), les traitements standard ont montré une incidence nettement supérieure ($p < 0,05$) de défaillance du traitement, indiquant de nouveau la supériorité du méthyl-dopa suivant l'invention dans la constance de son effet.

4. Tolérance: la tolérance du méthyl-dopa suivant l'invention était excellente et on n'a pas observé de différences entre elle et les autres traitements.

5. Effets nuisibles: l'incidence d'effets secondaires avec le méthyl-dopa suivant l'invention aux doses étudiées était faible et n'était pas différente de celle observée avec les autres traitements.

6. Efficacité - évaluation par les médecins: l'évaluation de l'efficacité par les médecins n'a pas indiqué de différences entre le méthyl-dopa suivant la présente invention et les autres traitements antihypertension classiques. Les résultats de l'essai clinique N° 5, une étude destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance du méthyl-dopa suivant l'invention sur 8 semaines de traitement, ont indiqué, à la dose étudiée, un effet antihypertension optimal chez 55% des patients, une bonne efficacité chez 25 autres % des patients et une activité antihypertension modérée chez encore 10 autres % des patients.

Les résultats combinés des 5 essais cliniques indiquent que la composition de méthyl-dopa suivant l'invention constitue une forme efficace d'administration du méthyl-dopa une fois par jour pour la maîtrise de l'hypertension douce à modérée, lorsqu'on compare cette administration à une thérapie antihypertension classique et qu'elle présente un avantage par la plus grande constance d'effet, entraînant un régime de dosage plus uniforme avec moins de défaillances du traitement.

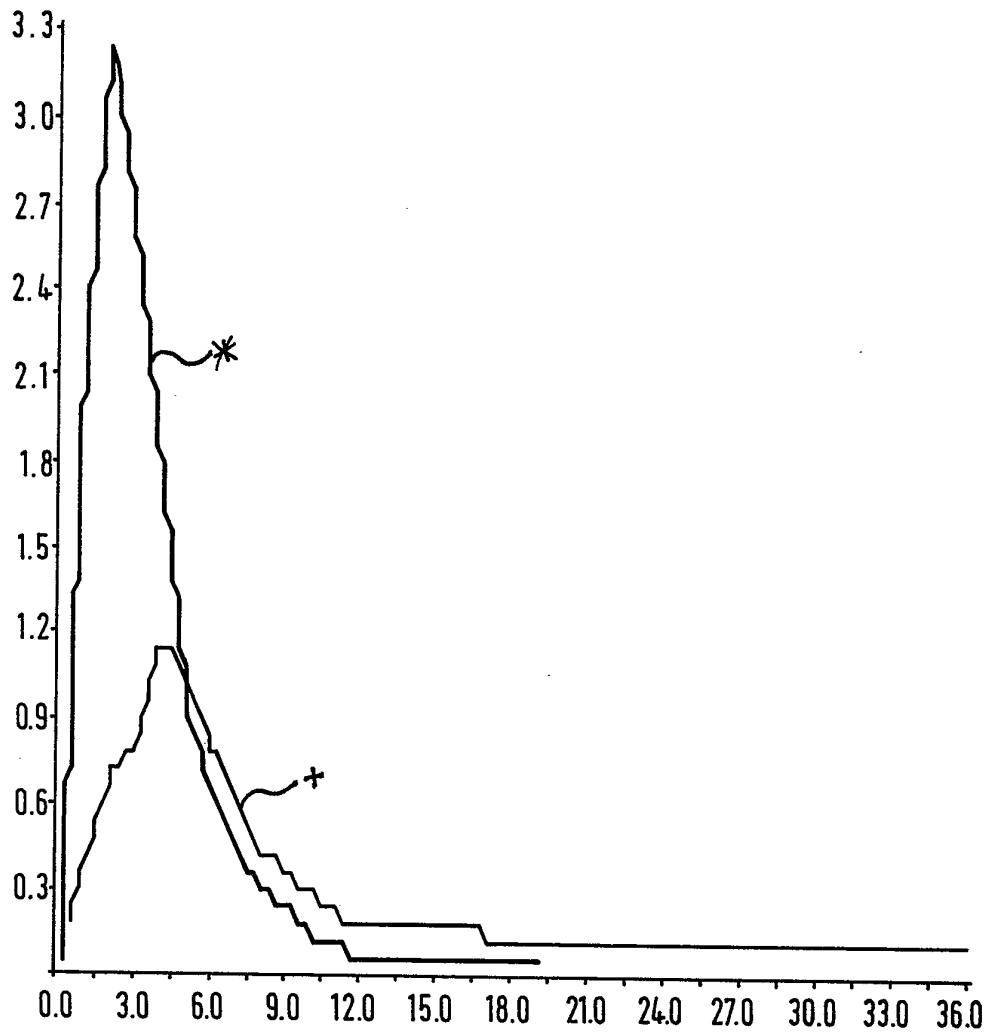


FIG.1

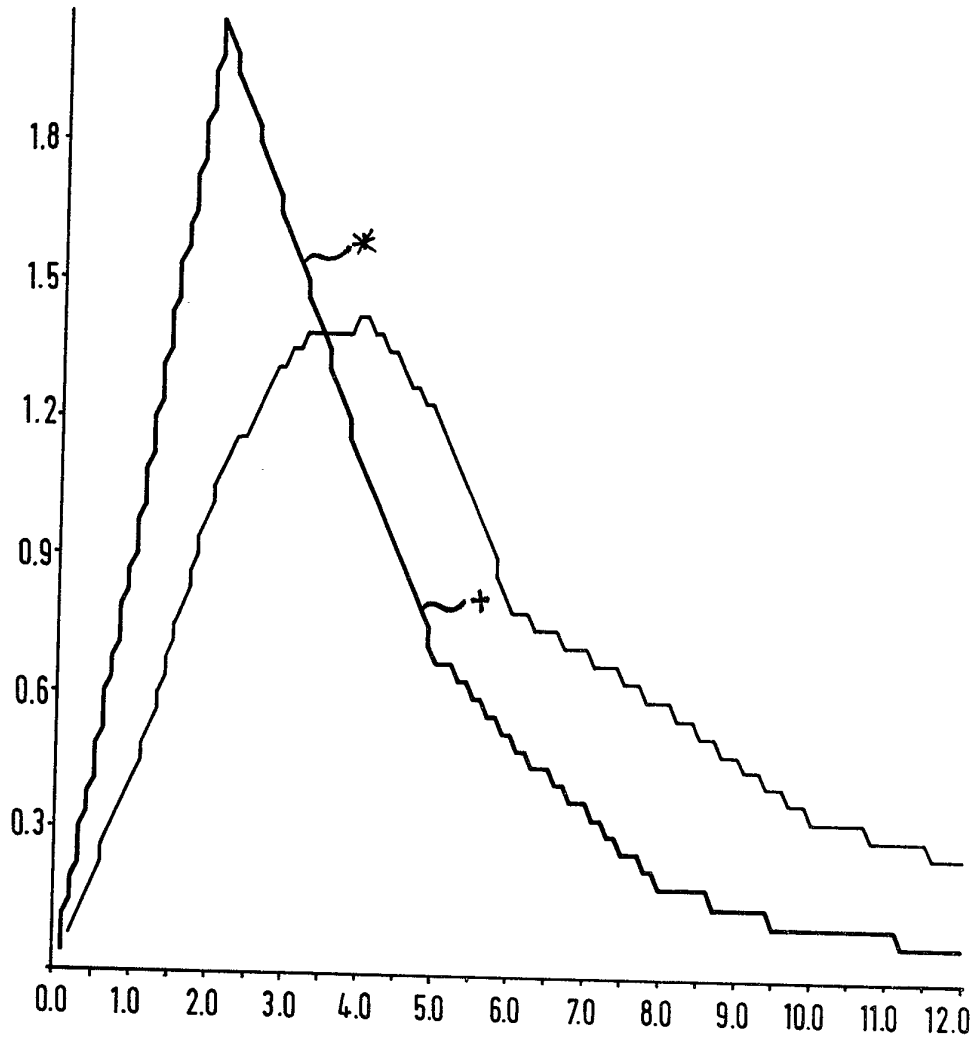


FIG. 2

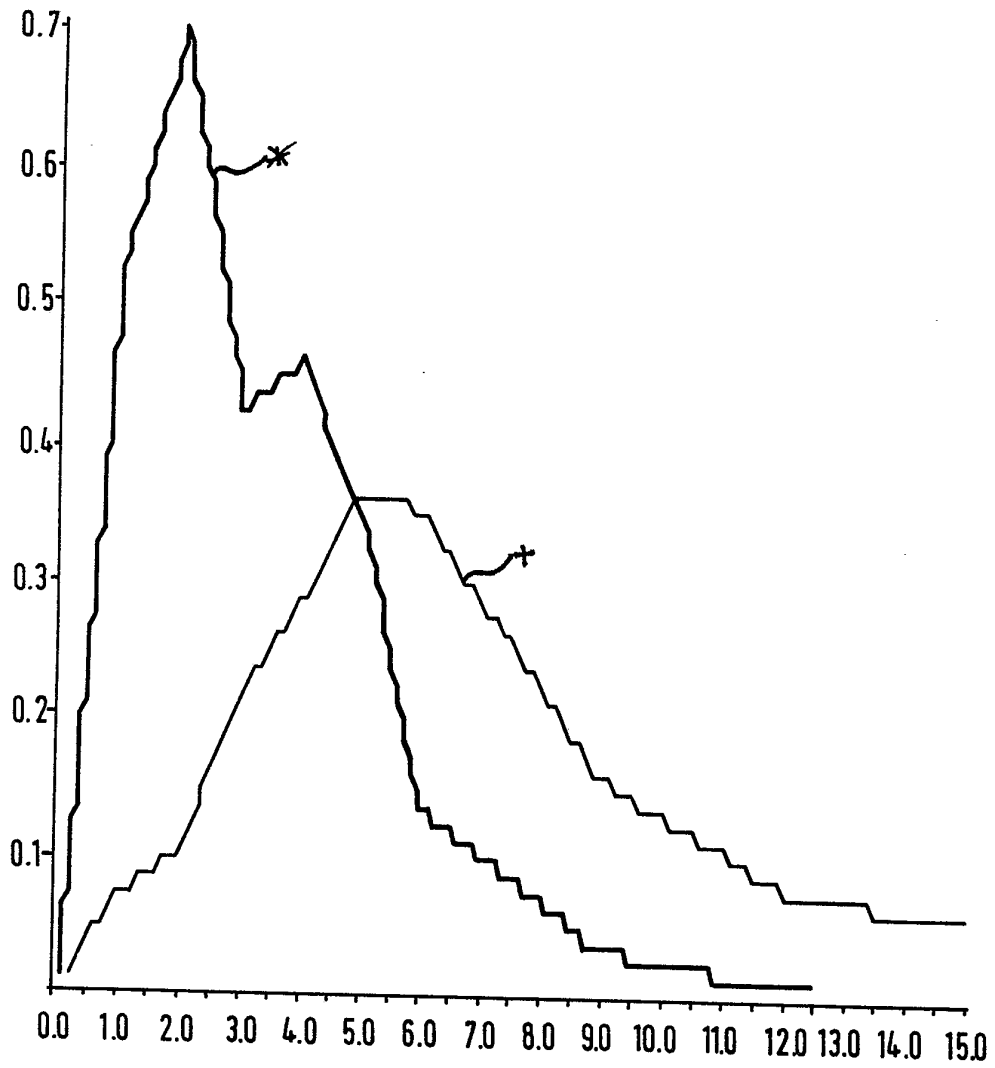


FIG. 3