



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 662 507 A5  
⑤① Int. Cl. 4: A 61 K 31/38  
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

⑲ Numéro de la demande: 6030/84

⑳ Date de dépôt: 18.12.1984

㉑ Priorité(s): 22.12.1983 IE 3057/83

㉒ Brevet délivré le: 15.10.1987

㉓ Fascicule du brevet  
publié le: 15.10.1987

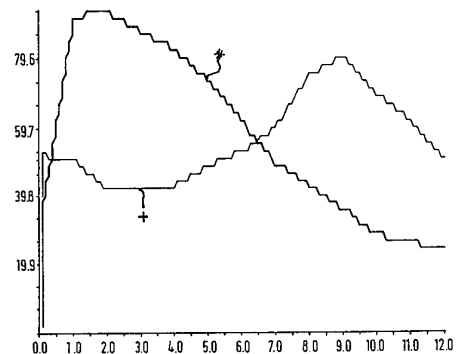
㉔ Titulaire(s):  
Elan Corporation P.L.C., Athlone/Westmeath  
(IE)

㉕ Inventeur(s):  
Panoz, Donald Eugene, Southampton (BM)  
Georghegan, Edward James, Athlone/Westmeath  
(IE)

㉖ Mandataire:  
Patentanwälte Schaad, Balass, Sandmeier, Alder,  
Zürich

㉗ Composition pour l'administration par la voie orale de la diltiazem.

㉘ Composition pour l'administration orale à absorption réglée de la diltiazem, qui se compose d'un granule possédant un noyau de diltiazem ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un acide organique et un lubrifiant et une membrane externe qui permet la libération de la diltiazem dans un milieu aqueux, à vitesse réglée sensiblement indépendante du pH.



## REVENDEICATIONS

1. Composition pour l'administration par la voie orale, à absorption réglée, de la diltiazem, caractérisée en ce qu'elle comprend un granule constitué par un noyau de diltiazem ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance en association avec un acide organique et un lubrifiant, et d'une membrane externe qui permet la libération de la diltiazem dans un milieu aqueux, le granule en question possédant une vitesse de dissolution qui est sensiblement indépendante du pH et qui, lorsqu'elle est mesurée selon le procédé à palettes de The National Pharmacopeia - The National Formulary NF XV, p. 959/960, possède les caractéristiques suivantes:

- a) entre 0 et 10% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 2 heures de mesure;
- b) entre 10 et 30% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 4 heures de mesure;
- c) entre 20 et 40% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 6 heures de mesure;
- d) entre 50 et 80% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 8 heures de mesure, et
- e) entre 85 et 100% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 12 heures de mesure.

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

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

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

5. Composition suivant la revendication 2, caractérisée en ce que la matière polymère contient une proportion principale d'un polymère soluble dans l'eau et une proportion mineure d'un polymère insoluble dans l'eau, le rapport du polymère soluble dans l'eau au polymère insoluble dans l'eau étant déterminé par les caractéristiques de solubilité inhérentes des polymères respectifs, le polymère insoluble dans l'eau étant choisi, de préférence, parmi le polychlorure de vinyle, le shellac, le polyuréthane et l'éthylcellulose.

6. Composition suivant l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la matière polymère comprend une proportion mineure d'un copolymère d'esters de l'acide acrylique et de l'acide 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 du polymère insoluble dans l'eau au polymère soluble dans l'eau étant déterminé par les caractéristiques de solubilité inhérentes des polymères respectifs.

8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce que le polymère insoluble dans l'eau est choisi parmi le polychlorure de vinyle, le shellac, le polyuréthane et l'éthylcellulose et le polymère soluble dans l'eau est choisi parmi l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone et l'hydroxypropylméthylcellulose.

9. Composition suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la membrane externe a une majeure proportion 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 polymère poreux étant déterminé par la porosité inhérente des polymères respectifs.

11. Gélule comprenant la composition suivant l'une des revendications 1 à 8.

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 diltiazem ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance en association avec un acide organique et un lubrifiant et on enveloppe le noyau dans une membrane externe qui permet la libération de la diltiazem 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 pharmaceutique pour l'administration par la voie orale à absorption réglée de diltiazem.

La diltiazem ou *cis*-(+)-3-(acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépine-4(5H)-one est un dérivé de la benzothiazépine qui possède une activité antagoniste de celle du calcium. On a montré que la diltiazem était intéressante pour soulager des symptômes de cardiopathies chroniques, plus particulièrement l'angine de poitrine et l'ischémie du myocarde, tout en manifestant une faible tendance aux effets secondaires. La diltiazem s'administre habituellement en gélules normales sous la forme de chlorhydrate de diltiazem que l'on met sur le marché sous la marque de fabrique Cardiazem (Marion Laboratories Inc.).

Le régime thérapeutique classique de la diltiazem commence avec 30 mg de ce composé que l'on administre 4 fois par jour. La dose s'accroît graduellement jusqu'à 240 mg que l'on administre en doses divisées trois ou quatre fois par jour, à des intervalles d'un à deux jours, jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale. La diltiazem est métabolisée de manière intensive par le foie et est excrétée par les reins et dans la bile. Suivant l'information à destination professionnelle fournie par Marion Laboratories Inc., la diltiazem est absorbée à partir de la composition de comprimé connue (Cardiazem) jusqu'à raison d'environ 80% et est sujette à un effet de première passe intensif, donnant une biodisponibilité absolue, comparée à l'administration par la voie intraveineuse, d'environ 40%. Des doses orales uniques de 30 à 120 mg de diltiazem donnent des taux de pointe dans le plasma 2 à 3 heures après l'administration. Des taux décelables dans le plasma se manifestent dans les 30 à 60 minutes qui suivent l'administration, indiquant que la diltiazem est aisément absorbée.

La demi-vie d'élimination dans le plasma suivant une administration unique ou multiple est d'approximativement 3 à 5 heures. On pense que les taux sanguins thérapeutiques de la diltiazem se situent dans la gamme des 50 à 200 ng/ml.

Un article de McAuley, Bruce J. et Schroeder, John S. dans *Pharmacotherapy* 2: 121, 1982, mentionne que les taux de pointes de la diltiazem dans le plasma se manifestent en l'espace d'une heure avec des gélules normales et en l'espace de 3 à 4 heures avec des comprimés à libération soutenue ou progressive de la substance médicamenteuse.

La présente invention a pour objet une composition à absorption réglée de la diltiazem qui convient à l'administration biquotidienne et qui possède une biodisponibilité améliorée relativement aux compositions de diltiazem connues à administrer par la voie orale.

Par conséquent, la présente invention a pour objet une composition pour l'administration par la voie orale, à absorption réglée, de la diltiazem, caractérisée en ce qu'elle comprend un granule constitué par un noyau de diltiazem ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance en association avec un acide organique et un lubrifiant, et d'une membrane externe qui permet la libération de

la diltiazem dans un milieu aqueux, le granule en question possédant une vitesse de dissolution qui est sensiblement indépendante du pH et qui, lorsqu'elle est mesurée selon le procédé à palettes de The National Pharmacopeia - The National Formulary NF XV, p. 959, 960, possède les caractéristiques suivantes:

- a) entre 0 et 10% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 2 heures de mesure;
- b) entre 10 et 30% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 4 heures de mesure;
- c) entre 20 et 40% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 6 heures de mesure;
- d) entre 50 et 80% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 8 heures de mesure, et
- e) entre 85 et 100% de toute la diltiazem sont libérés après un total de 12 heures de mesure.

De préférence, l'acide organique est constitué par l'un des composés qui suivent: acide fumarique, acide malique et acide succinique. La diltiazem et l'acide organique sont de préférence présents en un rapport de 19:1 à 1:1.

De préférence, le lubrifiant est formé par l'un des composés qui suivent: stéarate de sodium, stéarate de magnésium ou talc. La diltiazem et le lubrifiant sont de préférence présents en un rapport de 5:1 à 100:1.

De préférence, le noyau est constitué de diltiazem ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de cette substance et de l'acide organique associé et du lubrifiant noyés dans une matière polymère selon un agencement à couches multiples. La matière polymère dans laquelle la diltiazem est noyée peut être rapidement soluble dans l'eau ou, en alternative, elle peut être aisément perméable ou poreuse à la diltiazem et à l'eau.

La matière polymère contient une proportion principale d'un polymère soluble dans l'eau et une proportion mineure d'un polymère insoluble dans l'eau. Le rapport du polymère soluble dans l'eau au polymère insoluble dans l'eau est déterminé par la combinaison particulière de polymères choisie. Le rapport du polymère soluble dans l'eau au polymère insoluble dans l'eau fluctue normalement dans la plage de 1,0:1 à 19:1.

Le polymère soluble dans l'eau est, de manière appropriée, l'alcool polyvinylique, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose ou un mélange de ces substances. Ou, comme alternative, la matière polymère peut comprendre une proportion majeure d'un polymère vendu sous la marque de fabrique Eudragit RL.

Le polymère insoluble dans l'eau est constitué, de manière appropriée, par le polychlorure de vinyle, le shellac, le polyuréthane ou l'éthylcellulose ou un mélange de ces substances. La matière polymère peut aussi comprendre une proportion mineure d'un polymère vendu sous la marque de fabrique Eudragit RS.

Les polymères du type Eudragit sont des laques polymères à base d'acrylate et 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.

Le noyau comporte, de manière appropriée, de 50 à 200 couches et est formé de manière en soi connue.

En outre, de préférence, l'agencement à couches multiples de la diltiazem, de l'acide organique, du lubrifiant et de la matière polymère est réalisé sur un noyau inerte central constitué, de manière appropriée, d'une nonpareille d'amidon/sucre possédant un diamètre moyen qui varie de 0,5 à 0,8 mm, plus particulièrement de 0,6 à 0,71 mm, dans une cuvette d'enrobage classique.

La diltiazem, l'acide organique, le lubrifiant et les autres constituants facultatifs sont mélangés de façon à former une poudre homogène. Des couches alternées d'une solution d'enrobage de la matière polymère et de la poudre sont appliquées sur le noyau inerte central de façon à former 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. De préférence, on

utilise entre 25 et 75 parties de noyau inerte par rapport à la poudre homogène.

La membrane externe possède, de préférence, une proportion principale 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. De préférence, le rapport du polymère soluble dans l'eau au polymère insoluble dans l'eau fluctue de 1:1 à 1:19.

A titre d'exemples appropriés de polymères insolubles dans l'eau, on peut citer ceux spécifiés pour la matière polymère susmentionnée ou un mélange de ceux-ci. A titre d'exemples de polymères solubles dans l'eau qui conviennent, on peut citer ceux spécifiés pour la matière polymère susmentionnée ou un mélange de ceux-ci.

La membrane externe peut également être constituée 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 polymère poreux étant déterminé par la porosité inhérente des polymères respectifs.

La membrane externe est réalisée en appliquant une multiplicité de couches d'une solution de polymère pour membrane sur le noyau actif, de la manière qui sera décrite dans la suite du présent mémoire, jusqu'à une épaisseur qui suffit à l'obtention de la vitesse de dissolution souhaitée du granule fini. La solution pour membrane contient les polymères dissous dans un solvant approprié, éventuellement en présence d'autres additifs, tels qu'un lubrifiant et/ou un plastifiant. Comme lubrifiants convenables, on peut citer le talc, le stéarate de magnésium et le stéarate de sodium. Un plastifiant convenable est le phtalate de diéthyle.

De préférence, le nombre de couches de la solution pour membrane que l'on applique varie de 20 à 40. La vitesse de dissolution obtenue est proportionnellement plus faible au fur et à mesure de l'accroissement du nombre des couches de la membrane.

Au surplus, de préférence, on applique de 2 à 25 ml de solution pour membrane par kilogramme de noyaux actifs.

Les granules peuvent être introduits dans des gélules en gélatine dure.

La présente invention sera à présent davantage illustrée par les exemples non limitatifs qui suivent.

#### Exemple 1

On a mélangé du chlorhydrate de diltiazem (1,0 kg), de l'acide fumarique (0,25 kg) et du talc (0,100 kg) et on a broyé ces substances en les faisant passer par un tamis de 100 mesh de manière à obtenir une poudre homogène.

On a appliqué la poudre sur des grains d'amidon/sucre (diamètre de 0,6-0,71 mm) (0,5 kg) dans une cuvette d'enrobage normale en utilisant une solution d'enrobage constituée de:

10% de polyvinylpyrrolidone dans de l'isopropanol	75 parties
5% d'éthylcellulose dans un mélange de méthanol et de chlorure de méthylène 50/50	20 parties
5% de polychlorure de vinyle dans de l'acétone	5 parties

On a enrobé les grains d'un volume mesuré de la solution d'enrobage par saupoudrage d'une dose pesée du mélange pulvérulent. On a laissé les grains enrobés sécher et on a récupéré l'étape d'enrobage jusqu'à ce que la totalité de la poudre fût appliquée. On a ensuite séché les grains enrobés jusqu'au lendemain à 45° C pour éliminer toutes traces de solvant.

On a ensuite enveloppé les grains enrobés constituant le noyau actif des granules d'une membrane externe par l'application de 35 couches d'une solution constituée de:

5% d'Eudragit RS dans un mélange d'acétone et d'isopropanol 46/60	80 parties en volume
5% d'Eudragit RL dans un mélange d'acétone et d'isopropanol 40/60	15 parties en volume
5% de polychlorure de vinyle dans de l'acétone	5 parties en volume
Talc	100 parties en poids

Chaque couche de la solution pour membrane était constituée de 5 ml de solution par kg de grains enrobés. Après que chaque couche eut été appliquée, on a séché les granules à l'air dans la cuvette d'enrobage.

On a ensuite soumis les granules finis à un essai de dissolution. On a séché les granules à 45° C pour évaporer la totalité du solvant avant de mettre l'essai de dissolution en œuvre.

On a testé la vitesse de dissolution des granules par le procédé de la Pharmacopée des E.U.A. XX (procédé aux palettes) dans un milieu tamponné à un pH de 1,5, à un pH de 4,0 et à un pH de 7,0. La vitesse de dissolution, dont on a constaté qu'elle était indépendante du pH, était la suivante:

Durée (h)	% de libération		
	pH 1,5	pH 4,0	pH 7,0
2	6,6	7,4	8,2
4	13,5	14,7	19,7
6	24,5	23,3	36,0
8	52,7	53,5	64,6
12	97,4	93,6	95,0

#### Exemple 2

On a répété le mode opératoire décrit à l'exemple 1, sauf que la solution d'enrobage utilisée était constituée de:

7,5% de polyvinylpyrrolidone dans de l'isopropanol	80 parties
17,5% de shellac dans de l'éthanol	20 parties

La solution pour membrane utilisée était la suivante:

7,5% de polyvinylpyrrolidone dans de l'isopropanol	10 parties en volume
17,5% de shellac dans de l'éthanol	90 parties en volume
Isopropanol	100 parties en volume
Talc	100 parties en poids

On a constaté que la vitesse de dissolution des granules, qui fut mesurée par mise en œuvre du procédé écrit à l'exemple 1, était la suivante:

Durée (h)	% de libération		
	pH 1,5	pH 4,0	pH 7,0
2	6,4	8,3	9,7
4	12,9	15,7	21,4
6	27,2	25,8	37,7
8	58,5	51,2	67,7
12	94,6	90,9	97,6

#### Exemple 3

On a introduit directement des granules tels que préparés conformément à l'exemple 1 dans des gélules en gélatine dure sans procéder à l'addition de quelconques ingrédients supplémentaires, de façon à obtenir des gélules contenant 60 mg de chlorhydrate de diltiazem.

#### Exemple 4

On a introduit directement des granules préparés conformément à l'exemple 2 dans des gélules en gélatine dure sans procéder à l'addition de quelconques ingrédients supplémentaires, de façon à obtenir des gélules contenant 120 mg de chlorhydrate de diltiazem.

#### Données relatives à la biodisponibilité

La figure 1 représente un graphique des taux dans la plasma (ng/ml), en ordonnées, vis-à-vis de la durée après l'administration (heures), en abscisses, pour une dose unique (60 mg) de diltiazem sous la forme de gélules suivant l'exemple 3 (+), en comparaison d'une dose unique (60 mg) de diltiazem dans une gélule remplie de manière lâche (\*). Les graphiques de la figure 1 ont été tracés à partir des valeurs moyennes obtenues pour six sujets suivant les données présentées dans le tableau 1 le cinquième jour de l'administration.

La figure 2 représente un graphique des taux dans le plasma (ng/ml), en ordonnées, vis-à-vis de la durée après l'administration (heures), en abscisses, pour une dose unique (120 mg) de diltiazem sous la forme de gélules suivant l'exemple 4 (+), en comparaison d'une dose unique (60 mg) de diltiazem dans une gélule remplie de manière lâche (\*). Les graphiques de la figure 2 ont été tracés à partir des valeurs moyennes obtenues pour huit sujets suivant les données présentées dans le tableau 2.

Les données relatives à la biodisponibilité tant dans le cas de la dose unique (figure 2; tableau 2) que de l'état constant (figure 1; tableau 1), illustrent le caractère approprié de la composition de diltiazem suivant l'invention comme forme biquotidienne de diltiazem. Ainsi qu'on peut l'observer par l'examen du tableau 3 qui suit, les produits des exemples 3 et 4 sont bioéquivalents à la gélule remplie de manière lâche, de référence (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de perte en SSC). La composition de diltiazem suivant la présente invention, telle qu'illustrée par les produits des exemples 3 et 4, présente un profil prolongé dans le plasma, avec une période de pointe retardée, les taux de pointe dans le plasma inférieur et une moindre variation pointe-à-creux dans le plasma, tant en ce qui concerne la dose unique que l'état constant.

Tableau 1  
 DILTIAZEM — Gélules de 60 mg à remplissage lâche — Etude de l'état constant

Heures après administration	Taux dans le plasma (ng/ml)												Surface sous la courbe		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	
Sujet															
1	0,00	33,40	171,00	141,60	133,50	85,30	62,70	59,00	51,60	48,00	41,70	34,10	29,50	38,70	874,05
2	0,00	21,80	54,50	88,30	88,60	83,70	68,50	55,70	42,60	32,60	20,50	18,30	20,40	12,90	591,05
3	0,00	22,30	120,50	94,90	75,00	52,60	44,40	37,70	31,60	28,30	24,40	16,40	15,40	14,20	559,45
4	0,00	16,40	117,70	108,00	73,30	53,50	39,50	36,10	31,10	24,30	22,60	18,80	15,10	14,20	555,30
5	0,00	37,30	34,80	78,50	78,10	71,90	49,00	49,20	37,70	34,40	33,70	25,80	21,80	19,80	543,45
6	0,00	57,70	48,00	45,90	92,50	147,40	177,60	135,00	103,10	89,50	71,70	56,50	53,50	42,10	1070,60
Moyenne	0,00	31,48	91,08	92,87	86,83	82,40	73,62	62,12	49,62	42,85	35,77	28,32	25,95	23,65	698,98
Ecart standard	0,00	15,04	53,52	31,75	15,14	34,84	52,12	36,89	27,29	24,23	19,32	15,28	14,48	13,24	221,23
Coefficient de variation (%)	0,00	47,76	58,76	34,19	17,43	42,28	70,80	59,38	55,00	56,54	54,02	53,95	55,81	55,96	31,65

DILTIAZEM — Comme à l'exemple 3 — Etude de l'état constant

Heures après administration	Taux dans le plasma (ng/ml)												Surface sous la courbe		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		12	
Sujet															
1	0,00	59,10	53,20	46,10	51,60	66,50	73,30	84,90	74,10	101,00	97,70	83,30	70,80	52,30	858,20
2	0,00	33,90	30,60	30,60	36,70	32,70	39,70	38,10	41,80	59,30	56,00	39,00	33,70	29,50	469,90
3	0,00	23,40	20,60	21,10	19,70	21,10	22,50	26,20	47,90	59,50	54,20	38,80	33,90	23,80	389,10
4	0,00	26,90	32,00	18,10	20,90	24,70	26,90	26,90	30,40	33,30	36,20	47,90	32,90	30,70	359,00
5	0,00	22,40	18,50	17,30	23,10	26,80	30,80	34,70	45,80	56,90	61,70	49,40	38,80	43,10	436,55
6	0,00	148,50	150,70	119,20	101,50	86,60	97,70	106,70	116,70	136,30	171,90	156,90	161,00	123,20	1540,35
Moyenne	0,00	52,37	50,93	42,07	42,25	43,07	48,48	51,85	59,45	74,38	79,57	69,22	61,85	50,43	675,52
Ecart standard	0,00	49,02	50,40	39,31	31,50	26,97	30,23	34,10	31,52	37,38	49,39	45,98	50,70	37,12	461,07
Coefficient de variation (%)	0,00	93,60	98,96	93,44	74,55	62,62	62,35	64,53	53,02	50,25	62,08	66,43	81,98	73,60	68,25

Tableau 2  
DILTIAZEM — Gélules de 60 mg à remplissage lâche à 0 et 6 heures

Heures après administration	Taux dans le plasma (ng/ml)												Surface sous la courbe		
	0	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	16		24	36
Sujet															
1	0,00	20,00	39,00	30,00	24,00	17,00	36,00	62,00	52,00	41,00	33,00	18,00	10,00	0,00	648,00
2	0,00	51,00	30,00	20,00	22,00	14,00	68,00	54,00	41,00	30,00	23,00	10,00	0,00	0,00	514,00
3	0,00	60,00	42,00	33,00	26,00	19,00	58,00	54,00	51,00	45,00	38,00	20,00	7,00	0,00	741,50
4	0,00	149,00	118,00	80,00	60,00	44,00	102,00	154,00	138,00	124,00	105,00	53,00	23,00	8,00	1975,00
5	0,00	40,00	50,00	44,00	36,00	29,00	28,00	65,00	58,00	49,00	37,00	15,00	0,00	0,00	630,00
6	0,00	76,00	60,00	49,00	38,80	25,00	78,00	97,00	79,00	65,00	56,00	26,00	8,00	0,00	1032,50
7	0,00	58,00	37,00	26,00	21,00	17,00	26,00	49,00	61,00	50,00	42,00	18,00	7,00	0,00	678,50
8	0,00	53,00	42,00	28,00	21,00	16,00	78,00	81,00	52,00	39,00	30,00	14,00	7,00	0,00	712,00
Moyenne	0,00	63,38	52,25	38,75	31,00	22,63	59,25	77,00	66,50	55,38	45,50	21,75	7,75	1,00	866,50
Ecart standard	0,00	38,21	28,03	19,17	13,47	9,98	27,34	34,96	30,90	29,51	25,90	13,47	7,17	2,83	471,92
Coefficient de variation (%)	0,00	60,29	53,65	49,48	43,45	44,13	46,14	45,40	46,46	53,30	56,91	61,92	92,47	282,84	54,46

DILTIAZEM — Comme à l'exemple 4 — 120 mg à 0 heure

Heures après administration	Taux dans le plasma (ng/ml)												Surface sous la courbe		
	0	2	3	4	5	6	8	9	10	11	12	16		24	36
Sujet															
1	0,00	0,00	6,00	11,00	13,00	20,00	42,00	46,00	42,00	36,00	35,00	23,00	9,00	0,00	562,50
2	0,00	7,00	10,00	11,00	13,00	17,00	24,00	24,00	33,00	29,00	28,00	19,00	13,00	6,00	542,00
3	0,00	0,00	10,00	15,00	26,00	44,00	60,00	52,00	44,00	39,00	35,00	23,00	11,00	0,00	677,50
4	0,00	20,00	29,00	35,00	38,00	58,00	133,00	157,00	163,00	156,00	140,00	86,00	40,00	10,00	2220,50
5	0,00	0,00	14,00	22,00	31,00	42,00	53,00	49,00	46,00	47,00	39,00	26,00	10,00	0,00	705,00
6	0,00	0,00	7,00	10,00	14,00	27,00	43,00	43,00	41,00	39,00	40,00	30,00	15,00	0,00	689,00
7	0,00	15,00	25,00	34,00	38,00	43,00	47,00	41,00	35,00	33,00	31,00	20,00	12,00	0,00	681,00
8	0,00	7,00	12,00	16,00	16,00	25,00	59,00	62,00	55,00	47,00	44,00	23,00	10,00	0,00	692,50
Moyenne	0,00	6,13	14,13	19,25	23,63	34,50	57,63	59,25	57,38	53,25	49,00	31,25	15,00	2,00	846,25
Ecart standard	0,00	7,77	8,41	10,17	11,02	14,31	32,54	40,95	43,21	41,98	37,12	22,38	10,28	3,85	558,79
Coefficient de variation (%)	0,00	126,90	59,53	52,81	46,64	41,49	56,47	69,11	75,31	78,84	75,75	71,63	68,54	192,72	66,03

Tableau 3

	Dose unique		Etat constant (jour 5)	
	Gélule de référence à remplissage lâche	Produit de l'exemple 4	Gélule de référence à remplissage lâche	Produit de l'exemple 3
Surface sous la courbe (ng h/ml)	957	925	699	676
Tmax (h)*	2,8	8,7	2,2	8,7
Cmax (ng/ml)**	86,5	71,2	125,7	83,5
Cmax/C creux***	3,9	1,6	9,3	4,3
* Durée jusqu'à concentration sanguine maximale ** Concentration sanguine maximale *** Rapport Cmax à concentration au moment du dosage				

Les études de la biodisponibilité indiquent que la composition de diltiazem suivant l'invention constitue une forme efficace d'administration biquotidienne de la diltiazem.

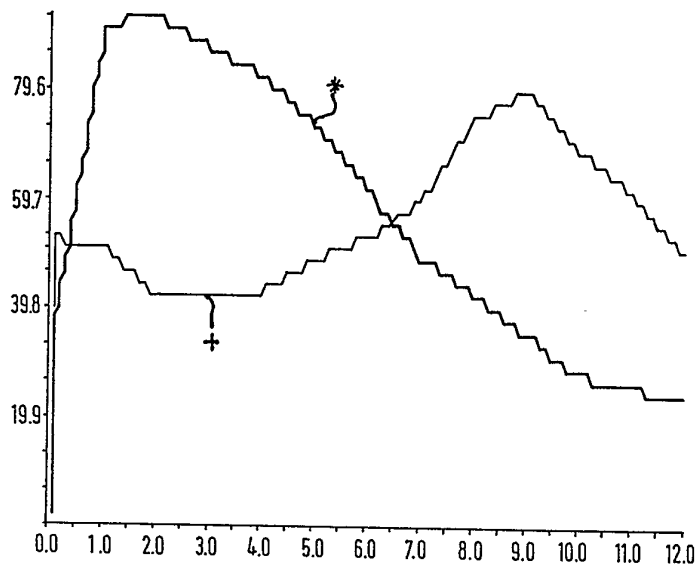


FIG. 1

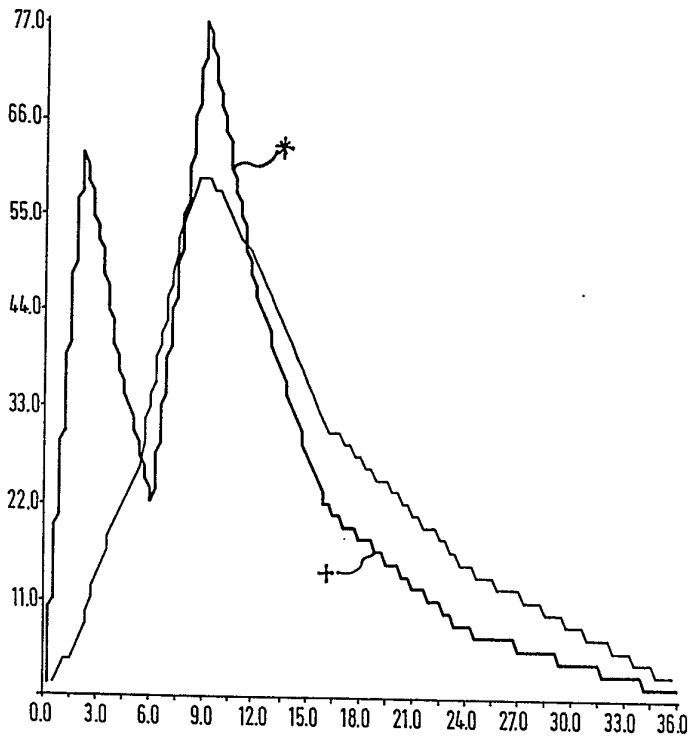


FIG. 2