
**Role de la nourriture dans l'absorption
digestive d'un nouveau Macrofilaricide
le CGP 6140**

THESE

Presentée et soutenu Publiquement le 1989 devant
l'Ecole Nationale de Medecine et de Pharmacie du Mali

Par **Amadou Hamadoun MAIGA**

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(Diplôme d'Etat)

Examineurs

<i>Professeur</i> Boubacar S. CISSE :	President
<i>Docteur</i> Elimane MARIKO	
<i>Docteur</i> Ogobora DOUMBO	Membres
<i>Docteur</i> Georges SOUL	

**ECOLE NATIONALE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DU MALI
ANNEE UNIVERSTAIRA 1988-1989**



Professeur Aliou BA
Professeur Bocar SALL
Professeur Hubert BALIQUE
Monsieur Demba DOUCOURE
Monsieur Hama B. TRAORE

Directeur Général
Directeur Général Adjoint
Conseiller technique
Secrétaire Général
Econome

D.E.R. DE CHIRURGIE ET DE SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Mamadou Lamine TRAORE , Chef de D.E.R.	Chirurgie générale, Médecine légale
Professeur Aliou BA	Ophthalmologie
Professeur Bocar SALL	Orthopédie-Traumatologie
Professeur Mamadou DEMBELE	Chirurgie générale
Professeur Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie générale
Professeur Sembou SOUMARE	Chirurgie générale
Professeur Abdoul Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Béniéni FOFANA	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme SY Aïda SOW	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Kalilou QUATTARA	Urologie
Docteur Amadou Ingré DOLO	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mamadou Lamine DIOMBANA	Odonto-stomatologie
Docteur Djibril SANGARE	Chirurgie générale
Docteur Selif DIAKITE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Messooulé SAMAKE	Gynécologie-Obstétrique
Docteur Mme TRAORE Jeannette THOMAS	Ophthalmologie
Docteur Abdoulaye DIALLO	Ophthalmologie
Docteur Alhousseïni AG MOHAMED	O.R.L.
Docteur Madani TOURE	Chirurgie infantile
Docteur Tahirou BA	Chirurgie générale
Docteur Mamadou DOLO	Chirurgie générale
Docteur Mady MACALOU	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Mme Fanta KONIPO	O.R.L.
Docteur Nouhoum BA	Chirurgie générale
Docteur Cheick Mohamed Chérif CISSE	Urologie
Docteur Gérard TRUSCHEL	Anatomie

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie générale
Docteur Daba SOGODOGO	Chirurgie générale
Docteur Lassane KOITA	Chirurgie générale
Docteur Sékou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie
Docteur Filifing SISSOKO	Chirurgie générale
Docteur Sidi Mohamed COULIBALY	Ophthalmologie
Docteur Mamadou A. CISSE	Urologie
Mme COUMARE Fanta COULIBALY	T.P. soins infirmiers

D.E.R. DE MEDECINE ET DE SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Souleymane SANGARE, Chef de D.E.R.
Professeur Abdoulaye AG RHALY
Professeur Aly GUINDO
Professeur Mamedou Kouréssi TOURE
Professeur Mahamane MAIGA
Professeur Aly Nouhoum DIALLO
Professeur Baba KOUMARE
Professeur Moussa TRAORE
Professeur Mamedou Marouf KEITA
Professeur Issa TRAORE

Pneumo-Phtisiologie
Médecine Interne
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Néphrologie
Médecine Interne
Psychiatrie
Neurologie
Pédiatrie
Radiologie

2. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Belle COULIBALY
Docteur Sidi Yéhia TOURE
Docteur Toumani SIDIBE
Docteur Eric PICHARD
Docteur Boubacar DIALLO
Docteur Dapa Aly DIALLO
Docteur Sidi Mohamed SALL

Pédiatrie
Réanimation
Pédiatrie
Médecine Interne
Cardiologie
Hématologie, médecine interne
Cardiologie

3. ASSISTANTS ET C.E.S.

Docteur Moussa MAIGA
Docteur Bah KEITA
Docteur Hamar Alesane TRAORE
Docteur Souminta M. KEITA
Docteur Mme KONARE Habibetou DIAWARA
Docteur Kader TRAORE

Gastro-Entérologie
Pneumo-Phtisiologie
Médecine Interne
Dermatologie-Léprologie
Dermatologie-Léprologie
Médecine Interne

D.E.R. DE SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Boubacar CISSE, Chef de D.E.R.
Professeur Mamadou KOUMARE

Toxicologie
Matière médicale, pharmacologie

2. DOCTEURS 3EME CYCLE

Docteur Mme CISSE Amineta GAKOU

Pharmacie Galénique

3. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Boukassoum HAIDARA
Docteur Boubacar KANTE
Docteur Elimane MARIKO
Docteur Souleymane DIA
Docteur Alou KEITA
Docteur Arouna KEITA
Docteur Souleymane GUINDO

Législation-Gestion Pharmaceutique
Pharmacie Galénique
Pharmacodynamie
Pharmacie Chimique
Pharmacie Galénique
Matière Médicale
Gestion

4. ASSISTANT

Docteur Drissou DIALLO

Matière médicale

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR AGREGE

Professeur Sidi Yaya SIMAGA, Chef de D.E.R.

Santé Publique

2. MAITRE DE CONFERENCE

Docteur Hubert BALIQUE

Santé Publique

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Sory Ibrahima KABA
Docteur Senoussi KONATE
Docteur Moussa Adama MAIGA
Docteur Georges SOULA
Docteur Pascal FABRE

Epidémiologie
Santé Publique
Santé Publique
Epidémiologie
Santé Publique

4. CHARGES DE COURS

Monsieur Cheick Tidiane TANDIA
Madame MAIGA Fatoumata SOKONA

Hygiène du Milieu
Hygiène du Milieu

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS AGREGES

Professeur Bréhima KOUMARE, Chef de D.E.R.
Professeur Siné BAYD
Professeur Abdel Karim KOUMARE

Microbiologie
Anatomie Pathologique
Anatomie

2. DOCTEURS D'ETAT

Professeur Yéya Tiémoko TOURE
Professeur Amedou DIALLO

Biologie
Zoologie-Généétique

3. DOCTEURS 3EME CYCLE

Professeur Bouba DIARRA
Professeur Moussa HARAMA
Professeur Massa SANOGO
Professeur Niamento DIARRA
Professeur N'Golo DIARRA
Professeur Souleymane TRAORE
Professeur Moussa Issa DIARRA
Professeur Salikou SANOGO
Professeur Mme THIAM Aïssata SOW
Professeur Deouda DIALLO
Professeur Abdoulaye KOUMARE
Professeur Yéni mégué Albert DEMBELE
Professeur Bakary M. CISSE
Professeur Godefroy COULIBALY
Professeur Mamadou KONE
Professeur Jacqueline CISSE
Professeur Bakary SACKO

Microbiologie
Chimie Minérale et Organique
Chimie Analytique
Mathématiques
Botanique
Physiologie Générale
Biophysique
Physique
Biophysique
Chimie Minérale
Chimie Générale
Chimie Organique
Biochimie
T.P. Parasitologie
Anatomie-Physiologie Humaine
Biologie Animale
Biochimie

4. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Docteur Ogobera DOUMBO
Docteur Yéya MAIGA
Docteur Abderhamane Sidèye MAIGA

Parasitologie
Immunologie
Parasitologie

5. MAITRES ASSISTANTS

Docteur Geoussou KANDUTE
Docteur Hama CISSE

Chimie Analytique
Chimie Générale

6. ASSISTANTS

Docteur Flabou BOUGOUDOGO
Docteur Amedou TOURE
Docteur Abdoul K. TRAORE dit DIOP

T.P. microbiologie
Histo-Embryologie
T.P. Anatomie

7. CHARGE DE COURS

Monsieur Modibo DIARRA

Diététique-Nutrition

PROFESSEURS MISSIONNAIRES

Professeur Oumar SYLLA
Professeur Humbert GIONO-BARBER
Docteur Guy BECHIS
Professeur François MIRANDA
Professeur Alain GERAULT
Docteur Marie-Hélène ROCHAT
Docteur François ROUX
Docteur Alain LAURENS
Monsieur El Hedj Makhtar WADE
Professeur Jean Pierre REYNIER
Professeur GENIAUX
Professeur LAGOUTTE
Professeur Philippe YERIN
Professeur Jean Pierre BISSET
Professeur Paulette GIONO-BARBER

Pharmacie Chimique
Pharmacodynamie
Biochimie
Biochimie
Biochimie
Pharmacie Galénique
Biophysique
Pharmacie Chimique
Bibliographie
Pharmacie Galénique
C.E.S. Dermatologie
C.E.S. Ophtalmologie
C.E.S. Ophtalmologie
Biophysique
Anatomie-Physiologie Humaine

DEDICACES

Cette thèse est dédiée :

- A mes parents,

Votre vœux le plus ardent a toujours été le bonheur et la réussite de vos enfants. Votre amour m'a toujours comblé de joie. Je vous dois tout. Les mots sont trop pauvres pour exprimer l'amour que je vous porte.

Ce travail est le fruit de l'arbre que vous avez planté. Trouvez ici le témoignage de toute mon affection renouvelée.

- A mes oncles et tantes,

Retrouvez ici le témoignage de ma profonde et respectueuse admiration.

- A mes cousins et cousines, courage.

- A tous mes amis, camarades de promotion et du "grin" de belote du vendredi soir, votre soutien moral et l'ambiance chaleureuse ne m'ont jamais fait défaut.

Trouvez ici l'expression de mon profond attachement et de ma conviction intime dans une amitié durable et dans une franche collaboration.

- A Mademoiselle Fatoumata Kouly Diallo et Madame Oumou Keita, en témoignage de ma reconnaissance pour le soutien moral et le respect que vous m'avez accordé. Trouvez ici l'expression de mon profond attachement.

AUX MEMBRES DU JURY,

**A notre Maître et Président du jury,
Monsieur le Professeur Boubacar S. CISSE.**

**Professeur agrégé de toxicologie à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali,
Chef du Département d'Enseignement et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques,
Chef de service de toxicologie à l'Institut National de Recherche en Santé Publique.**

**C'est un grand honneur que vous nous faites de bien vouloir accepter la
présidence de cette thèse, malgré vos multiples occupations.**

**Votre sensibilité aux problèmes spécifiques des Sciences Pharmaceutiques
au Mali et votre simplicité sont des qualités remarquées.**

**Votre sens de la pédagogie et votre constante disponibilité font de vous un
Maître respecté et un modèle à suivre.**

**Soyez assuré, Cher Maître, de mes plus vifs remerciements pour votre
enseignement et mon profond respect.**

A notre Maître et juge,

le Commandant Elimane MARIKO

Professeur de pharmacodynamie à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie du Mali,
Pharmacien-Chef des Armées.

Vous avez fait preuve de la plus grande disponibilité à notre égard et vos cours resteront longtemps dans notre mémoire.

Que cette thèse, à laquelle vous avez contribué par vos précieux conseils, soit le témoignage d'une profonde et sincère gratitude.

A notre Maître et juge,

Monsieur le docteur Ogobara DOUMBO

Médecin-chef du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.
Assistant-chef de Clinique de Parasitologie à l'ENMP,

Pour votre accueil chaleureux, vos sages conseils et votre constante disponibilité à parfaire notre formation en parasitologie, soyez assuré de nos plus vifs remerciements.

Votre présence parmi les membres de ce jury m'honore par vos qualités reconnues de chercheur.

A notre Directeur de thèse,

Monsieur le docteur Georges SOULA

Assistant-chef de Clinique de Santé Publique à l'ENMP.

Vous nous avez suggéré le sujet de cette thèse et avez contribué, avec un soin attentif, à sa réalisation. Vos critiques et vos suggestions nous ont permis de mener à bien la rédaction de ce document.

Tous mes sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

Ce travail a pu être réalisé grâce à l'appui technique et financier de :

- L'Onchocerciasis Chemotherapy Project, sous l'égide de l'O.M.S/O.C.P. (projet n° 87010), avec la contribution d'une vingtaine de pays donateurs et de trois agences internationales : la Banque Mondiale, le P.N.U.D. et la F.A.O.
- Les laboratoires Ciba-Geigy S.A. (Bâle), en particulier le docteur A. A. Poltera, coordonnateur des essais cliniques du CGP 6140, et Monsieur J. B. Lecailion qui a réalisé les analyses pharmacocinétiques au Centre de Recherche Biopharmaceutique des laboratoires Ciba-Geigy, Rueil Malmaison (France).
- L'équipe de médecine interne de l'hôpital national du point G, particulièrement le docteur Eric Pichard et Monsieur Sékou Kanta.

Je tiens également à remercier :

- Monsieur le docteur Gérard Soula, pharmacien-biologiste, chef de service du laboratoire d'analyse de l'hôpital du point G, pour vos qualités pédagogiques et votre disponibilité constante durant mon stage dans votre service.

- Monsieur le docteur Bâh Keita, service de pneumophtisiologie de l'hôpital du point G, pour ses conseils utiles et l'estime qu'il m'accorde.

- Tout le personnel du laboratoire d'analyse de l'hôpital du point G, pour m'avoir accepté, comme l'un des leurs.

- A Madame Marie-Hélène Soula, pour son aide précieuse dans la mise en forme de ce document.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU CGP 6140 :

1- Données chimiques et pharmaceutiques

2- Effets anti-parasitaires

2-1 Effets sur les filaires in vitro.

- a)- activité sur les microfilaires ;
- b)- activité sur les macrofilaires ;
- c)- activité sur les larves infestantes.

2-2 Effets sur les filaires in vivo.

2-3 Effets sur les schistosomes.

3- Données toxicologiques :

2-1 Toxicité aigue.

2-2 Toxicité chronique.

4- Données pharmacocinétiques :

4-1 Rappels :

- a)- absorption ;
- b)- diffusion ;
- c)- biotransformation ;
- d)- élimination.

4-2 Expériences sur des modèles animaux :

- a)- absorption chez le rat et le chien ;
- b)- distribution chez le rat ;
- c)- biotransformation ;
- d)- élimination chez le rat.

4-3 Etudes cinétiques chez l'homme :

- a)- dose de dépendance ;
- b)- cinétique de la substance intacte dans le sang ;
- c)- métabolisme et excrétion.

5- Essais cliniques :

- 5-1 Au Ghana ;
- 5-2 Au Guatemala ;
- 5-3 Au Mali.

DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE

1- Protocole d'essai :

- 1-1 Critères de sélection ;
- 1-2 Forme pharmaceutique ;
- 1-3 Déroulement de l'essai ;
- 1-4 Prélèvements sanguins ;
- 1-5 Collecte des urines ;
- 1-6 Recueil des données ;
- 1-7 Expédition des échantillons.

2- Techniques pharmacocinétiques :

- 2-1 Techniques analytiques ;
- 2-2 Analyse pharmacocinétique.

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

1- Sujets à jeun :

- 1-1 Absorption ;
- 1-2 Biotransformation ;
- 1-3 Elimination.

2- Sujets nourris :

2-1 Absorption ;

2-2 Biotransformation ;

2-3 Elimination.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

INTRODUCTION

L'absorption des médicaments par le tractus gastro-intestinal dépend de nombreux facteurs tels que la surface du site d'absorption, le débit sanguin, le pH du milieu, les caractères physico-chimiques du principe actif et sa formulation galénique. Enfin, la présence d'aliments peut influencer très significativement l'absorption par modification du transit gastro-intestinal et des débits sanguins locaux (9).

La chimiothérapie de l'onchocercose a fait et continue de faire l'objet de nombreuses recherches en vue de trouver des drogues efficaces et bien tolérées chez l'homme. Malgré l'importance de ces recherches, il n'existe encore qu'un nombre limité de médicaments disponibles. La chimiothérapie repose sur l'utilisation de composés microfilaricides (actifs sur les embryons) et de composés macrofilaricides (actifs sur les filaires adultes). La diéthylcarbomazine (dérivée de la pipérazine) et l'ivermectine (lactone de type macrolide, dérivée synthétique de l'avermectine B1 produite par fermentation de streptomyces avermitilis) possèdent toutes deux des effets microfilaricides. La suramine sodique ou MORANYL[®], découverte en 1916 par les laboratoires Bayer, est le macrofilaricide de référence ; son utilisation dans le traitement de l'onchocercose remonte à 1948 par Van HOOFF (Congo belge) In Rolland et al. 1982. Elle se fixe aux protéines plasmatiques entraînant une longue persistance (3 mois et plus) dans le sang et une élimination lente. Du fait de sa mauvaise absorption digestive, elle s'administre par voie intraveineuse lente à la posologie de 2,7 à 7g pour un adulte de 60 kg. C'est un produit toxique (2) pouvant entraîner des réactions immédiates (nausées, vomissements, collapsus avec état de choc), précoces (hyperthermie, hyperesthésie) et tardive (irritation rénale avec protéinurie, associée ou non à une polyurie et à une

amino-acidurie, ictère, diarrhée chronique, asthénie profonde et rare dermatite).

Les recherches doivent être axées sur la découverte de composés macrofilaricides car ce sont les macrofilaires femelles qui émettent les embryons (microfilaires), détenant seules le pouvoir pathogène. Dans l'onchocercose, les filaires adultes peuvent vivre chez l'homme pendant plusieurs années sous la peau (10).

Des essais antérieurs de trois doses de 400 mg de CGP 6140, administrées per os à des intervalles de 8 heures à des patients onchocerquiens (7,14), ont montré une vitesse d'absorption plus lente chez les patients nourris que chez ceux à jeun. Dans cette thèse, nous nous proposons d'étudier l'influence éventuelle de l'ingestion alimentaire sur l'absorption digestive du CGP 6140.

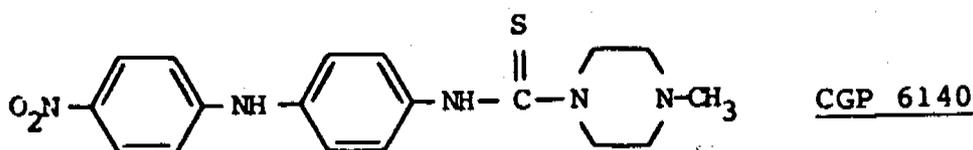
Le plan suivant sera adopté :

- chapitre I : présentation du CGP 6140
- chapitre II : méthodologie
- chapitre III : résultats
- chapitre IV : discussion et conclusion.

PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DU CGP 6140

1- Données chimiques et pharmaceutiques

Le CGP 6140 est le 4 nitro 4' (N. méthyl piperazinylthio carbonylamido) diphenylamine et possède la structure suivante :



Composé presque insoluble dans l'eau, il se dissout dans une étendue de :

0,013 g/l ou 25 $\mu\text{mol/l}$ à pH 6,8

0,009 g/l ou 20 $\mu\text{mol/l}$ à pH 7,5

0,006 g/l ou 16 $\mu\text{mol/l}$ à pH 9,4

Dans des conditions expérimentales reproduisant la composition du suc gastrique, la solubilité est de 0,047 g/l ou 127 $\mu\text{mol/l}$. Le CGP 6140 est soluble dans les composés organiques suivants :

éthanol : 5,45 g/l ou 14,7 mmol/l

CH_2Cl_2 : 5,19 g/l ou 14 mmol/l

Il se dissout à 207-210 °C. C'est une poudre cristalline rouge orangée, inodore et possédant un saveur légèrement amère.

Des comprimés dragéifiés "filmdragées" dosés à 200 mg de CGP 6140 ont été utilisés comme forme pharmaceutique.

2-Effets anti-parasitaires (11,12,13) :

Le mode d'action biochimique du CGP 6140 est inconnu. Le métabolite majeur formé chez toutes les espèces étudiées jusqu'ici (rats, chiens, bétail, babouins et hommes) a été identifié comme métabolite N-oxyde (CPG 13 231). Il a été testé sur Litomosoides carinii et Dipetalonema viteae chez le cobaye à la fois par les voies sub-cutanée et orale, respectivement aux doses de 100 mg/kg pendant 5 jours et 300 mg/kg pendant 5 jours. Aucune activité contre les micro ou macrofilaires n'a été trouvée. Toutefois, quelques effets anti-parasitaires se sont manifestés après traitement oral par le CGP 13 231 dans diverses espèces de rongeurs (souris, cobayes, saccostomus campestris), sur les micro et macrofilaires de L. carinii et D. viteae. Mais des doses plus élevées comparées à celles du médicament initial ont été nécessaires pour provoquer une cure parasitologique (11,12,13). Il est probable que le CGP 13 231 soit "activé" in vivo par réduction métabolique et, de cette façon, revienne au composé initial CGP 6140.

Le spectre anti-parasitaire a été déterminé par des expériences pratiquées in vitro et in vivo.

2-1 Effets sur les filaires (in vitro) :

a) Activité sur les microfilaires :

Des microfilaires d'Onchocerca spp ont été incubées in vitro dans diverses cultures contenant des concentrations connues de CGP 6140. Les concentrations minimales ont été déterminées en corrélation avec la durée d'exposition au médicament. Une cessation complète de la motilité a été prise comme critère de détermination. Les microfilaires utérines,

récoltées par biopsie des nodules formés par O. volvulus, ont été entièrement inhibées en 15 heures à la concentration de 135 nmol/ml. Cependant, 13,5 nmol/ml durant le même temps d'incubation ont inhibé 50% des larves. 100% des microfilaries dermiques de O. volvulus ont été immobilisées en 24 heures à 27 nmol/ml. Une exposition continue à 13,5nmol/ml pendant 72 heures a complètement inhibé la motilité ; par contre 6,75 nmol/ml ont eu le même effet sur 96%

b) Activité sur les macrofilaires :

La détermination se fait en mesurant l'index de motilité IM 50 qui correspond à la concentration qui inhiberait la motilité de la moitié des macrofilaires (11,13).

Il ressort de ces expériences que le CGP 6140 est l'agent macrofilaricide le plus efficace (IM 50 = 43 +/- 11pmol/ml). A titre de comparaison, la suramine a été efficace à 100 nmol/ml, l'ivermectine à 1,150 nmol/ml et le diéthylcarbomazine n'a été efficace qu'à des concentrations pharmacocinétiquement irréalistes.

c) Activité sur les larves infestantes (L₃) :

Le CGP 6140 a été testé sur L₃ de O. volvulus obtenue par dissection de Simulium damnosum infecté expérimentalement. Des concentrations de 13,5 nmol/ml et 135 nmol/ml ont immobilisé les L₃ pendant la période d'observation de 5-15 mn.

2-2 Effets sur les filaires (in vivo) :

Le spectre anti-parasitaire du CGP 6140 est caractérisé par des effets micro et macrofilaricides marqués contre les espèces sous cutanées et lymphatiques. D'après les expériences réalisées sur les rongeurs, le CGP 6140 est microfilaricide à des doses plus élevées que celles nécessaires

pour l'élimination des macrofilaires. Le composé pourrait alors être caractérisé plus comme un macrofilaricide qu'un microfilaricide. La dose orale curative contre les variétés macrofilaires dépendant de l'hôte et des espèces parasites est de 29 mg/kg per os pendant 5 jours (L. carinii) à 200 mg/kg per os pendant 3 jours (D. viteae). Les macrofilaires femelles de L. carinii étaient plus sensibles au CGP 6140 que les mâles.

Les adultes des espèces de filaires lymphatiques chez l'homme (Brugia malayi) sont complètement éliminées des rats infectés par une dose per os de 40 mg/kg pendant 5 jours ;

Chez la plupart des modèles types pour l'onchocercose humaine (O. gibsoni chez le bétail), le CGP 6140 était macrofilaricide à raison de 40 mg/kg par voie intra-péritonéale pendant 3 jours. A dose sub-curative, les adultes mâles étaient plus sensibles que les femelles.

2-3 Effets sur les schistosomes (in vivo) :

Les résultats sont exprimés sous forme de D.E₅₀ : dose requise pour réduire la charge moyenne des vers de 50% chez les animaux traités comparés à ceux non traités (13). Il ressort de ces expériences que la D.E₅₀ de CGP 6140 est de 50 mg/kg et celle du praziquantel 150 mg/kg sur S. mansoni chez les souris.

Des doses orales uniques de 50 mg/kg et 44 mg/kg ont donné une réduction parasitaire de 97,4 et 89,8% chez deux chiens infectés chroniquement par S. japonicum. Le CGP 6140 est également actif sur S. haematobium (13).

3-Données toxicologiques.

3-1 Toxicité aiguë : des études d'une seule dose orale chez les rats, souris, chiens et singes ont montré que le CGP 6140 était légèrement

toxique. Les doses léthales (D.L 50) sont respectivement de 600 mg/kg et 1 200 mg/kg chez le rat et la souris. Chez les chiens, la dose émétique était de 250 mg/kg, et de 500 mg/kg chez le singe.

3-2 Toxicité chronique : après administration par gavage oral de CGP 6140, pendant 28 jours, à des rats (mâles et femelles), aux doses de 0, 10, 20, 40 et 80 mg/kg, des valeurs érythrocytaires réduites étaient observées chez les mâles des classes de 20 et 40 mg/kg et dans tous les groupes des femelles traitées. Dans les groupes des doses élevées, seule une légère augmentation des phosphatases alcalines et de l'urée était enregistrée et ceci seulement à la fin du traitement. Une nécrose et/ou une inflammation des papilles rénales ou médullaires étaient trouvées à la fin du traitement dans le groupe à doses élevées. En dehors de ces quelques remarques, la dose sans effet chez les rats était de 10 mg/kg.

Après administration des capsules de CGP 6140 à des chiens "Briquet", pendant 28 jours aux doses de 3, 10 et 30 mg/kg, une augmentation minime du GPT et de la bilirubine était trouvée dans le groupe des doses élevées à la fin de la période d'observation.

Le groupe des animaux à doses élevées avait des réactions positives à l'urobilinogène dans l'urine, ceci seulement pendant les 4 semaines de traitement.

4- Données pharmaco-cinétiques :

4-1 Rappels sur la pharmacocinétique :

La pharmacocinétique est l'évolution des concentrations des principes actifs. C'est le devenir du médicament dans l'organisme, comprenant son étude quantitative et descriptive.

Après administration d'un médicament et absorption de ses premières molécules jusqu'à son élimination complète de l'organisme, toutes les étapes pharmacocinétiques se déroulent simultanément. Les vitesses des étapes et la proportion des molécules qui y participent sont caractéristiques de chaque médicament. Les étapes pharmacocinétiques se déroulent chez tous les organismes avec des particularités dépendant de l'âge, du sexe, du poids, de l'état physiologique ou pathologique (9).

Le médicament, une fois administré, parcourt les étapes suivantes :

a- l'absorption : elle représente la pénétration des substances dans le milieu interne de l'organisme par les voies naturelles ou artificielles; sa vitesse est influencée par la forme d'absorption et l'organisme. Notre étude ayant porté sur une forme pharmaceutique solide (comprimés dragéifiés), nous nous étendrons principalement sur l'absorption par la muqueuse du tube digestif. Les muqueuses des différents segments du tube digestif présentent des particularités structurales qui influencent l'absorption des médicaments. Dans la cavité buccale, la muqueuse sub-linguale est mince et richement vascularisée, la muqueuse gastrique est épaisse avec un épithélium unistratifié, beaucoup de glandes sécrétrices et des vaisseaux. La muqueuse de l'intestin grêle présente plusieurs villosités (20 à 40 /mm², ce qui représente environ 5×10^5 villosités par mètre d'intestin, d'où une capacité d'absorption d'environ 10 à 15 ml de liquide /mn). Le gros intestin est adapté à la fonction de réservoir mais permet cependant l'absorption de l'eau et de certains médicaments (1).

L'absorption des médicaments par le tractus gastro-intestinal est influencée par plusieurs facteurs : le produit (sa forme pharmaceutique, son pKa, son poids moléculaire, sa liposolubilité) et les facteurs physiologiques (pH du tube digestif, vitesse du transit intestinal, surface

du contact disponible). La muqueuse gastrique se présente comme une membrane lipidique qui sépare le plasma du suc gastrique. La forme neutre non dissociée d'un médicament traverse la membrane avec une vitesse dépendant de sa liposolubilité.

b- la diffusion : passage du sang dans les tissus, ce qui conduit à la distribution du médicament dans tout l'organisme.

c- la biotransformation : modification de la structure chimique de la molécule initiale avec apparition de dérivée(s) plus ou moins proches appelée(s) métabolites. Les relatives quantités des différents métabolites dépendent des activités des différents systèmes enzymatiques catalysent les diverses réactions. Le résultat des transformations peut être une activation ou une inactivation des principes actifs.

d- l'élimination : représente la dernière étape pharmaco-cinétique. Les résultats des procédés métaboliques sont éliminés par les voies d'élimination physiologique dont dispose l'organisme.

4-2 Expériences sur les animaux :

a- absorption chez les rats et les chiens :

Chez les rats, le CGP 6140 était complètement absorbé après administration orale jugée par comparaison à l'excrétion rénale de la radio-activité suivant une dose intraveineuse ou orale de 50 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴ (3).

Chez les chiens, le CGP 6140 était absorbé au moins à 80% après administration orale de 5 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴.

b- Distribution chez les rats :

Après administration d'une dose de 50 mg/kg de CGP 6140, marqué au C¹⁴ aux rats, la radioactivité était rapidement distribuée dans le corps entier. La distribution autoradiographique a montré que les concentrations étaient

plus élevées dans plusieurs organes et les tissus que dans le sang. Les concentrations élevées sont atteintes dans les poumons, thyroïdes, surrénales, foie et reins. 168 heures après la prise, les concentrations résiduelles de C¹⁴ étaient basses.

L'administration de CGP 6140 à des ratte enceintes a montré que la radioactivité a traversé réversiblement la barrière placentaire.

c- Biotransformation :

La biotransformation chez le rat a été étudiée après administration intraveineuse et orale d'une dose de 50 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴. Sur la base des taux excrétés à la fois dans l'urine et les fecès au-dessus des premières 24 heures après la prise (3).

* substance intacte	14,6 et 10% (CGP 6140)
* métabolite N. oxyde	18,5 et 13,6% (CGP 13231)
* métabolite N. demethyl	11,0 et 2,2%
* B.A 899	4,5 et 1,9%
* CGF 14736	0 et 2,2%
* BA 854	20,9 et 14,9%

d- Excrétion chez les rats :

Chez les rats, après administration intraveineuse et orale d'une dose de 50 mg/kg de CGP 6140 marqué au C¹⁴, l'excrétion de la radioactivité dans l'urine et les fecès était rapide (60-80% après 24 h) mais incomplète (90% après 96 heures). 40 à 60% de la dose étaient excrétées dans l'urine après administration i.v ou orale (3).

4-3 Etudes cinétiques chez l'homme :

Toutes les études chez l'homme ont été réalisées en utilisant le CGP 6140 non marqué.

a- Dose de dépendance :

Après administration orale unique de 4 doses différentes de CGP 6140 à des patients ghanéens infectés par O. volvulus : 200 mg (6 patients), 400 mg (6 patients), 600 mg (3 patients), 800 mg (8 patients), les concentrations plasmatiques de CGP 6140 étaient proportionnelles à la dose jusqu'à 600 mg. La variabilité des concentrations plasmatiques d'un sujet à l'autre, était élevée à la dose de 800 mg.

b- Cinétique de la substance intacte dans le plasma :

Suite à l'administration orale unique de 100 mg de CGP 6140 à 6 volontaires sains, l'absorption de CGP 6140 était rapide puisque le maximum des concentrations était enregistré une heure après la prise. La demi-vie d'élimination apparente dans le plasma était d'environ 2 h 30mn. La demi-vie du CGP 6140 a légèrement augmenté avec la dose : 2 h 40 mn +/- 30 mn, pour la dose de 200 mg et 3 h 10 mn +/- 15 mn pour celle de 600 mg.

c- Métabolisme et excrétion :

Suivant l'administration orale unique de 100 mg de CGP 6140 à des volontaires sains, la concentration moyenne dans le plasma du métabolite N.oxyde était d'environ 1,6 fois celle du médicament initial. La demi-vie moyenne était similaire à celle du CGP 6140. Dans l'urine, le médicament inchangé n'était pas détecté chez les volontaires sains, mais par contre des taux bas inférieurs à 1,5% de la dose, étaient excrétés chez les patients.

L'excrétion urinaire de CGP 13231 a représenté environ 35% de la dose de CGP 6140 chez les volontaires sains. Chez les patients, la somme des métabolites représentant presque exclusivement le métabolite N-oxyde, correspondait à une mesure similaire (29 à 41% de la dose). Ceci indiquant que la quantité absorbée du médicament n'était pas modifiée après une

dose orale unique dans l'intervalle 200-800 mg de CGP 6140.

Plusieurs autres métabolites détectés dans l'urine des rats n'existaient pas dans les échantillons de plasma ou d'urine des patients, 4 heures après une prise de 800 mg.

5- Essais cliniques

Depuis 1987, le CGP 6140 fait l'objet d'essais cliniques multicentriques au Ghana et au Mali, en collaboration avec l'Onchocerciasis Chemotherapy Project (OCT) relevant de l'Onchocerciasis Control Program (OCP) ainsi qu'au Guatemala, en collaboration avec le Ministère de la Santé (Département de l'onchocercose).

5-1 Essais cliniques au Ghana : (OCRC)

5-1-1 50 adultes de sexe masculin, dont 24 volontaires en bonne santé sans infection onchocerquienne et 26 patients onchocerquiens très légèrement infectés ont été traités par des doses croissantes, allant de 2 à 80 mg.

A ces doses, le CGP 6140 s'est avéré bien toléré mais dépourvu d'action filaricide, aussi bien sur les microfilaires que sur les macrofilaires. Six volontaires et 6 patients onchocerquiens ayant reçu 100 mg furent soumis à une étude pharmacocinétique dans le sang et les urines.

Les conclusions de cette étude furent de développer de nouvelles investigations, à des doses plus élevées.

5-1-2- L'étape suivante a consisté à administrer en prise unique orale, 200, 400, ⁶⁰⁰800, 1200 et 1600 mg par patient.

La tolérance clinique et biologique fut bonne. A partir de 600 mg, des cas

discrets ou modérés de prurit et d'éruption cutanée furent observés mais aucune réaction secondaire sévère fut rapportée.

Avec 1200 et 1600 mg, un important effet microfilaricide a été obtenu rapidement, au 8ème jour après traitement.

L'effet macrofilaricide n'a pas pu être formellement démontré, en raison de la proportion élevée de vers adultes naturellement morts avant traitement (83%) dans une zone bénéficiant d'un contrôle vectoriel depuis plusieurs années, où les nouvelles contaminations ont été supprimées.

Les données pharmacocinétiques montrèrent une variabilité considérable entre les sujets ayant reçu 800 mg.

A la suite de ces essais, le Centre de Recherche sur la Chimiothérapie de l'Onchocercose (OCRC) basé à Tamalé, s'est déplacé à Hohoé, dans le sud-est du Ghana, où aucune lutte anti-vectorielle n'a été réalisée par l'Onchocerciasis Control Programme, pour pouvoir recruter des onchocerciariens soumis à une transmission active.

5-1-3- En 1987/88, 6 nouvelles études ont été conduites chez 74 patients soumis à des posologies différentes : 30 mg/kg en prise unique ; 10 mg/kg/jour x 3 jours ; 20 mg/kg en prise unique ; 10mg/kg en prise unique, 1/2 heure après un petit déjeuner ; 10 mg/kg, 2 heures après un petit déjeuner, pendant 2 jours ; 1200 mg/jour, pendant 2 jours ; 20 mg/kg.

Les réactions adverses observées semblent témoigner d'une toxicité intrinsèque (neurotoxicité et hépatotoxicité) et extrinsèque (réactions à type de Mazzotti, due à la lyse microfilarienne) du CGP 6140 :

Une neurotoxicité manifestée par un syndrome confusionnel avec troubles de la parole et mouvements anormaux a été décrite chez un patient traité par 30 mg/kg. 33% des sujets traités par 20 mg/kg ont présenté des

hyperesthésies des membres inférieurs et les vertiges furent fréquents.

4 sujets ont présenté des signes cliniques et biologiques en faveur d'une hépatotoxicité intrinsèque : ictère (1 cas), augmentation de la bilirubine et des transaminases.

Dans tous les groupes de posologie, des réactions de Mazzotti furent notées, dominées par le prurit modéré à sévère, entraînant parfois des troubles du sommeil.

Un effet microfilaricide important et comparable fut obtenu avec 30 mg/Kg, 20 mg/Kg et 10 mg/Kg x 3j., tandis que la dose de 10 mg/Kg en prise unique n'a entraîné qu'une faible réduction microfilarienne.

L'effet macrofilaricide n'est pas encore établi par l'examen histologique des nodules.

Enfin, une variabilité inter-individuelle des réponses cliniques et parasitologiques fut remarquée dans tous les groupes, mais à un degré moindre avec 10 mg/Kg x 2j. administrés 2 heures après le petit déjeuner.

5-2 Essais cliniques au Guatemala (Ministère de la Santé)

Deux principales raisons ont conduit les laboratoires Ciba-Geigy à développer des essais cliniques en Amérique Centrale, en dehors de l'aire d'intervention de l'OCP :

- la seule méthode de lutte appliquée (nodulectomie de masse) dans cette zone d'endémie où la transmission n'a pas été interrompue par la lutte anti-vectorielle, permet de recruter des patients porteurs de vers adultes vivants, apparus après la dernière nodulectomie ;
- Expérimenter des faibles doses de CGP 6140 administrées pendant 5 à 6 jours.

4 groupes de posologie ont été étudiés :

- Groupe A : 100 mg x 2 x 6 jours (6 patients) ;
- Groupe B : 100 mg x 3 x 6 jours (6 patients) ;
- Groupe C : 400 mg x 1, 1 jour sur 2, pendant 5 jours (6 patients) ;
- Groupe D : témoins (6 patients).

Dans les 2 premiers groupes, le CGP 6140 fut bien toléré au plan clinique, avec seulement quelques cas de prurit, d'éruption et de vertiges discrets. Dans le groupe C, tous les patients ont présenté du prurit, des éruptions cutanées discrets ou modérés et des vertiges avec signe de Romberg positif dans un cas et trouble de la coordination motrice dans un autre cas. Une réaction fébrile a été notée dans 4 cas.

Dans les 3 groupes traités, une importante réduction de la densité microfilarienne a été observée au cours des 10 jours suivant l'administration du CGP 6140.

L'évolution des nodules onchocerquiens a été suivie par ultrasonographie, avec un échographe utilisé en ophtalmologie, jusqu'à l'ablation chirurgicale pratiquée 60 jours après traitement. Cette technique non invasive permet d'apprécier la viabilité des vers adultes contenus dans les nodules par l'enregistrement de leurs mouvements. Les résultats, confrontés à ceux de l'examen histologique, sont en faveur de l'effet macrofilaricide du CGP 6140.

5-3 Essais cliniques au Mali (DEAP/ENMP)

5-3-1 En 1987, 29 adultes de sexe masculin, infectés par O. volvulus furent recrutés et répartis en 3 groupes de posologie :

- Groupe I : 200 mg 3 fois par jour, pendant 1 jour (9 patients) ;
- Groupe II : 200 mg 3 fois par jour, pendant 3 jours consécutifs (6 patients, 4 témoins) ;
- Groupe III : 400 mg 3 fois par jour, pendant 1 jour (6 patients, 4

témoins).

Les groupes II et III ont fait l'objet d'une étude pharmacocinétique ; mais, malencontreusement, les prélèvements du groupe II ont été perdus pendant leur transport aérien.

Les principales conclusions issues de ces premiers essais sont les suivantes :

- La tolérance clinique s'est avérée bonne : les réactions secondaires étaient à type de Mazzotti, discrètes ou modérées. Dans le groupe III, 3 cas de vertiges vrais, avec signe de Romberg ont été notés. La tolérance oculaire a été excellente. Au plan biologique, une augmentation discrète des transaminases a été observée chez un sujet du 2ème groupe.
- A la dose totale de 600 mg (groupe I), l'effet microfilaricide du CGP 6140 est faible et transitoire. Par contre, avec 1200 mg (groupe III) et 1800 mg (groupe II), on a obtenu une réduction rapide, dès le 3ème jour, supérieure à 90% de la charge microfilarienne initiale et persistante, un an après traitement.
- L'effet macrofilaricide n'a pas pu être démontré sur les nodules examinés, en raison du nombre élevé de parasites naturellement morts chez les sujets témoins et du prélèvement trop précoce, pratiqué 2 mois après traitement.
- Enfin, les résultats pharmacocinétiques établis dans le 3ème groupe, très variables d'un sujet à l'autre, ont permis de suspecter un effet de la nourriture sur l'absorption digestive du CGP 6140.

5-3-2 En 1988, 55 nouveaux patients atteints d'onchocercose ont été recrutés et répartis en 2 groupes :

- Groupe IV : 1200 mg à 4 jours d'intervalle, administrés soit à jeun, soit

après un repas standardisé pour étudier le rôle de la nourriture sur l'absorption digestive du CGP 6140 (12 sujets, 3 témoins). Il fait l'objet principal de cette thèse.

- Groupe V : 20 mg/Kg en prise unique à jeun (35 sujets, 4 témoins). Les résultats de cet essai sont rapportés dans la thèse de A. Dioné (4).

DEUXIEME PARTIE : METHODOLOGIE

1- Protocole

Quinze patients de sexe masculin, résidant dans l'arrondissement de Néguele (cercle de Kati) et présentant une infection modérée par O.volvulus ont été présélectionnés pour notre étude.

1-1 Choix des sujets :

1-1-1 Critères d'inclusion :

- a) Hommes entre 20 et 50 ans, d'un poids minimum de 50 kg.
- b) Malades infectés par O.volvulus (10 à 150 microfilaires/mg de peau prélevée sur les crêtes iliaques et sur les mollets; un total de pas plus de 40 microfilaires intra-oculaires par oeil; deux nodules palpables ou plus).
- c) Examen physique normal.
- d) Résultats normaux des examens de laboratoire; fonction rénale, hépatique et médullaire, et urines normales.

1-1-2 Critères d'exclusion :

- a) Antécédents d'allergie ou d'intolérance au médicament;
- b) Antécédents de maladie rénale, hépatique ou hématologique;
- c) Malades ayant dans leur antécédent une maladie quelconque ou étant dans une situation (par exemple le traitement d'un médicament concurrent) qui, de notre avis, les empêche de participer à notre essai.
- d) Malades ayant reçu des médicaments filaricides pendant les deux dernières années.
- e) Patients ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10;
- f) Patients avec des examens habituels d'urines anormaux ou présentant des signes d'infection des voies urinaires.

g) Patients avec une numération microfilarienne oculaire de plus de 40 par oeil.

h) Malades pesant moins de 50 kg.

Au terme de ce bilan, 3 sujets ont été exclus pour les raisons suivantes : atrophie optique, augmentation des phosphatases alcalines, discrète cytolysse hépatique.

Les 12 patients sélectionnés ont été numérotés de 1 à 12 et divisés en deux groupes par tirage au sort.

1-2 Forme pharmaceutique et dose :

Des comprimés dragéifiés de 200 mg de CGP 6140 ont été utilisés aux doses orales uniques de 1 200 mg (6 comprimés).

1-3 Déroulement de l'étude :

Tous les sujets ont reçu les deux traitements A et B suivant le modèle de randomisation donné dans le tableau ci-dessous :

Séquence de traitement dans le groupe IV
(1 200 mg de CGP 6140 à J1 et à J5)

N° Sujet	Traitement J1	Traitement J5
1	B	A
2	A	B
3	B	A
4	A	B
5	B	A
6	A	B
7	B	*
8	A	B
9	B	A
10	A	B
11	B	A
12	A	B

A : prise à jeun B : prise après un repas copieux standardisé ;
* : sujet exclu de la deuxième prise (J5) en raison des réactions à la 1ère prise (J1).

Les sujets portant les numéros impairs ont reçu le traitement B en premier et ceux, portant les numéros pairs, ont reçu le traitement A en premier. L'intervalle entre les deux administrations (traitements A et B) a été de 4 jours.

- traitement A : à jeun, à 8 h du matin, administration d'une dose orale de 1 200 mg de CGP 6140 avec 100 ml d'eau. Deux heures après, un petit déjeuner léger et standardisé a été servi (500 ml de bouillie composée de riz avec du lait sucré).

- traitement B : immédiatement après un petit déjeuner copieux (500 ml de café au lait, 200g de viande en sauce avec os, 125 g de pain), administration, vers 8h du matin d'une dose de 1 200 mg avec 100 ml d'eau. Tous les sujets ont pris un déjeuner standardisé identique, 4 heures après la prise du médicament (traitements A et B), composé de deux portions de riz en sauce, 200 g de viande avec os, une portion de salade verte.

Les quantités ci-dessus mentionnées sont approximatives (non pesées ou mesurées) mais standardisées par les récipients utilisés pour servir les repas. Les repas du soir, les jours d'administration, ont été libres ainsi que tous les repas des autres jours.

1-4 Prélèvements sanguins :

Ils ont été faits aux temps suivants :

- zéro, juste avant la prise de CGP 6140 ;
- 0,5 heure, après la prise ;
- 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 et 48 h après la prise.

Chaque prélèvement (environ 10 ml) a été introduit dans un tube hépariné et centrifugé à 2 000 tours/mn, pendant 10 mn. Le plasma a été réparti dans deux tubes étiquetés, congelé par immersion dans l'azote liquide et conservé à moins 20°C. Les étiquettes portaient le numéro du sujet, le

traitement, le numéro de l'échantillon et la date.

1-5 Collecte des urines :

Les urines ont été prélevées pendant les intervalles de temps suivants :

- zéro, juste avant la prise de CGP 6140
- 0-8h, après la prise
- 8-24h, 24-36h et 36-48h.

Le volume de chaque collecte a été mesuré et seulement 5 ml ont été centrifugés, répartis dans 2 tubes, congelés par immersion dans l'azote liquide et gardés à moins 20°C. Les étiquettes portaient les mentions U (urines), numéro du sujet, le traitement, numéro de l'échantillon et la date.

1-6 Recueil des données :

Les données concernant les heures précises d'administration du CGP 6140, des prélèvements de sang et des collectes d'urines et les volumes urinaires, ont été immédiatement reportées sur les feuilles de prélèvement.

1-7 Envoi des échantillons :

Ne disposant pas de moyens techniques et matériels nécessaires aux dosages, un tube par échantillon a été envoyé au Centre de Recherche Bio-pharmaceutique, Laboratoire Ciba-Geigy, Reuil Malmaison, France.

Nous avons pris soin de garder un tube pour chaque échantillon au cas où surviendrait un incident lors du transport ou du dosage.

2- Techniques pharmacocinétiques

2-1 Technique analytique :

La détermination des concentrations de CGP 6140 et CGP 13231 dans le plasma et l'urine a été faite par une méthode chromatographique utilisant un liquide chromatographique de haute performance. Ce travail a été effectué au Centre de Recherche Bio-pharmaceutique, Laboratoire Ciba-Geigy, Reuil Malmaison, France.

L'échantillon d'urine ou de plasma a été dilué avec un mélange eau-méthanol et addition d'une phase interne. L'échantillon ainsi dilué a été injecté dans une première colonne C_2 , de phase inversée, rincé puis élué. L'éluant a été automatiquement injecté dans une colonne C_{18} , de phase inversée pour la marche finale. La quantification est accomplie par détection U.V à la longueur d'onde 405 nm. Les limites de la quantification ont été d'environ 50 nmol de CGP 6140 et CGP 13231 par litre de plasma (20 ng/ml) et de 600 nmol/l (250ng/ml) d'urine.

2-2 Analyse pharmacocinétique :

Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été étudiés :

- la concentration sanguine et/ou urinaire (nmol/l) maximale de CGP 6140 et/ou CGP 13231 (C max.).
- le temps nécessaire (h) pour atteindre cette concentration (T max.)
- l'aire sous la courbe des taux sanguins et/ou urinaires en fonction du temps (nmol.h/l).
- l'excrétion urinaire cumulée de CGP 6140 et /ou de CGP 13231 donnée en pourcentage de la dose pendant l'intervalle 0-48 h : U (0-48h).
- la demi-vie plasmatique (h) : $T_{1/2}$.

a) Biodisponibilité

Elle se définit par la quantité de principe actif disponible au site d'action et la vitesse avec laquelle il devient disponible à ce site.

La biodisponibilité s'obtient par :

- la détermination de la C max.
- la détermination du T max.
- le calcul de l'aire sous la courbe.

La biodisponibilité est liée, par sa définition, à l'action pharmacologique et au poids thérapeutique du médicament.

b- Demi-vie plasmatique :

On appelle demi-vie plasmatique, l'intervalle de temps au bout duquel la concentration maximale de principe actif tombe à la moitié de sa valeur.

Elle conditionne la durée de l'effet systémique du produit (une demi-vie longue est liée à une action prolongée), elle permet d'apprécier la vitesse d'élimination d'un médicament du plasma, de déterminer le temps d'obtention de l'état d'équilibre à posologie constante ($T=5 T_{1/2}$), mais elle perd tout intérêt pratique si le principe actif est un métabolite.

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

1- Sujets à jeun :

Par prudence, le sujet n°7 n'a pas participé à la seconde administration du CGP 6140, en raison du syndrome confusionnel qu'il a développé après la première prise. Dans ce groupe, les résultats ne portent donc que sur 11 sujets.

1-1 Absorption : Les concentrations de CGP 6140 dans le plasma (tableau 4 et 5, fig. 2 à 7, valeurs moyennes dans le tableau 6 et fig. 8) ont montré une absorption rapide du CGP 6140 et une variabilité élevée d'un sujet à l'autre des concentrations plasmatiques (les sujets n°1, 2 et 3 ont respectivement comme concentration maximale 756, 14 400, 5 640 nmoles/l). La moyenne des concentrations maximales obtenues a été de $4\ 700 \pm 4\ 070$ nmoles/l. Cette concentration est atteinte au bout de 2 heures (valeur médiane).

L'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques de CGP 6140, de 0 à 48 h., a donné une moyenne de $22\ 000$ nmoles heure/l $\pm 17\ 200$.

La demi-vie plasmatique moyenne a été de $4,4$ heures $\pm 0,9$.

Après 3,8 heures (valeur médiane), il n'y a plus de passage du CGP 6140 dans le sang (fin de l'absorption).

1-2 Biotransformation :

Les concentrations plasmatiques maximales de CGP 13231 (tableau n° 7 et 8, figures 9 à 14, valeurs moyennes dans le tableau n° 9 et fig. 15) ont varié de 952 à 6 830 nmoles/l, avec une moyenne de $3\ 160$ nmoles/l ± 1930

1-3 Elimination :

Les volumes d'urines ont été portés dans les tableaux n° 10 et 11. Pour la plupart des sujets, les fractions d'urines recueillies entre 0 et 24 h ont renfermé des cristaux de CGP 13231. Une dilution des échantillons a été nécessaire pour le dosage.

Les concentrations de CGP 6140 dans l'urine sont données dans les tableaux n° 12 et 13. Les excrétions cumulées (tableaux 14 et 15) ont varié de 0,01 à 0,54% de la dose.

Les concentrations urinaires de CGP 13231 (tableaux n° 17 et 18) étaient élevées pendant les premières 24 heures. Les excrétions cumulées (tableaux 19 et 20, figures 17 et 22, valeurs moyennes tableau 21 et figure 23) ont varié de 2,97 à 27,2% de la dose.

2- Sujets nourris

2-1 Absorption :

Les concentrations maximales plasmatiques de CGP 6140 ont été élevées et soumises à une variabilité inter-individuelle moindre : les valeurs ont varié entre 9 420 et 17 500 nmoles/l, avec une moyenne de $12\ 700 \pm 2\ 750$ nmoles/l. Elles sont atteintes après 3 heures (valeur médiane).

L'ASC du CGP 6140, de 0 à 48 heures, a donné une moyenne de 67 000 nmoles heure/l. $\pm 10\ 800$.

La demi-vie plasmatique moyenne a été de 3,7 h. $\pm 0,3$.

Après 5,8 heures (valeur médiane), il n'y a plus d'absorption du CGP 6140.

2-2 Biotransformation :

Les concentrations de CGP 13231 ont été dans la même ampleur que celles du médicament initial (tableaux 7 et 8, fig. 9 à 14, valeurs moyennes dans

le tableau 9 et fig.15).

2-3 Elimination :

A partir des concentrations urinaires de CGP 6140 (tableaux n°12 et 13), les excrétions cumulées (tableaux n°14 et 15) ont varié de 0,06 à 0,16% de la dose. Celles du CGP 13231 ont varié de 12,4 à 46,3%, avec des taux plus élevés pendant les premières 24 heures.

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU CGP 6140

traitement	N° sujet	C _{max} (nmol/l)	T _{max} (h)	ASC (0-48h) (nmol.l/h)	T 1/2 (h)	Durée totale d'absorption (h)
A jeun	1	756	2	6030	5,3	5,4
	2	14 400	2	56 100	4,0	3,6
	3	5 640	2	29 000	4,0	5,6
	4	1 270	2	4 480	4,3	3,6
	5	4 560	1	18 800	5,4	3,6
	6	7 210	2	25 700	3,9	3,4
	7	-	-	-	-	-
	8	1 880	1	8 850	5,2	3,8
	9	7 700	4	48 100	3,0	7,4
	10	5 170	2	25 000	3,6	3,4
	11	1 700	2	11 400	3,8	5,0
	12	1 380	1	8 340	6,1	5,6
Moyenne		4 700		22 000	4,4	
± écart-type		4 070		17 200	0,9	
Médiane			2			3,8
nourris	1	10 200	1	53 100	4,1	5,2
	2	14 200	4	77 800	3,3	5,8
	3	10 200	4	57 200	3,4	7,4
	4	17 500	2	72 400	3,8	5,8
	5	10 100	4	79 300	3,9	7,4
	6	14 200	2	57 700	3,4	3,8
	7	9 760	6	73 100	3,3	11,2
	8	9 420	2	59 200	4,1	7,4
	9	16 800	4	84 100	3,9	7,2
	10	12 000	2	60 200	3,6	5,8
	11	13 000	2	74 600	3,6	5,8
	12	11 800	4	61 300	3,5	5,8
Moyenne		12 700		67 000	3,7	
± écart-type		2 750		10 800	0,3	
Médiane			3			5,8

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU CGP 13231

traitement	N° sujet	Cmax (nmol/l)	Tmax (h)	ASC (0-48h) (nmol.l/h)	T 1/2 (h)	U (0-48h) % dose	Clairance ml/mn
à jeun	1	952	2	9 580	4,6	3,0	167
	2	4 780	4	38 600	3,9	27,2	379
	3	4 410	4	32 700	4,2	21,1	347
	4	1 590	2	6 630	3,1	4,6	376
	5	2 710	2	17 000	5,1	9,7	308
	6	5 430	2	31 000	3,4	20,8	361
	7	-	-	-	-	-	-
	8	1 820	2	11 500	5,9	6,8	319
	9	6 830	4	59 900	3,2	11,2	101
	10	3 170	4	26 500	3,6	10,3	208
	11	1 400	4	11 900	4,7	6,2	283
	12	1 720	2	12 400	5,4	4,7	203
Moyenne		3 160		23 400	4,3	11,4	277
± écart-type		1 930		16 200	0,9	8,0	94
Médiane			2				
nourris	1	5 670	4	47 100	3,4	12,4	141
	2	5 770	4	48 500	3,4	26,6	295
	3	6 500	4	53 700	3,2	30,5	306
	4	10 700	4	73 000	3,5	48,3	356
	5	6 740	6	65 200	3,5	16,9	140
	6	7 980	4	55 700	3,0	45,0	435
	7	5 830	6	56 500	3,6	-	-
	8	8 420	6	67 700	3,3	36,3	289
	9	9 400	6	78 000	3,3	40,5	279
	10	5 940	4	51 500	3,3	27,3	285
	11	6 560	4	50 800	3,8	20,2	214
	12	8 290	4	67 800	3,1	27,2	216
Moyenne		7 450		59 900	3,3	30,1*	269*
± écart-type		1 640		10 700	0,2	11,5	88
Médiane			4				

* les échantillons urinaires du sujet n° 7 n'ont pas pu être recueillis.

QUATRIEME PARTIE : DISCUSSION ET CONCLUSIONS

La variabilité inter-individuelle des concentrations maximales plasmatiques du CGP 6140 et du CGP 13231, chez les patients à jeun, a déjà été rapporté (7).

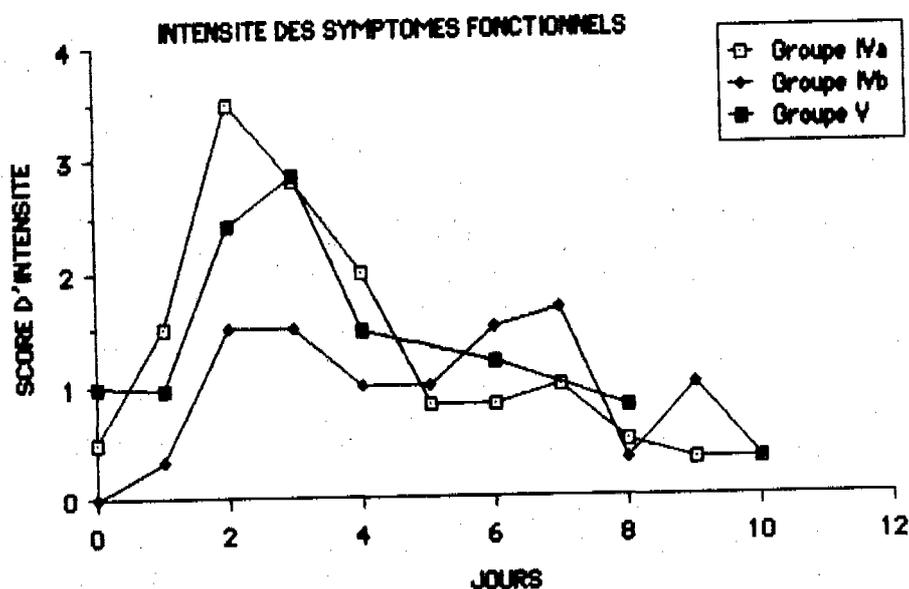
Les paramètres pharmacocinétiques concernant les 2 groupes pour le CGP 6140 et le CGP 13231 ont été comparés :

- aucune différence significative n'a été détectée entre les séquences de traitement AB ou BA, les périodes et les sujets.
- Les concentrations plasmatiques maximales de CGP 6140 et les valeurs de l'aire sous la courbe ont été plus élevées chez les sujets nourris que ceux à jeun, avec une variabilité réduite.
- le rapport de la moyenne de l'aire sous la courbe des sujets nourris sur celle des personnes à jeun a été de 3,0 (67 000/22 000). La biodisponibilité du CGP 6140 est donc trois fois plus élevée après une prise post-prandiale.
- la vitesse d'absorption du CGP 6140 a été plus lente chez les sujets nourris, ce qui pourrait s'expliquer par la présence d'aliment augmentant le temps de rétention gastrique du médicament.
- les concentrations plasmatiques maximales du CGP 13231 ont été également plus élevées et moins variables chez les sujets nourris que ceux à jeun. Mais la biotransformation paraît moindre chez les sujets nourris : en effet le rapport des C_{max} 13231/6140 est de 58% chez les sujets nourris contre 67%, chez ceux à jeun.
- la demi-vie plasmatique du CGP 6140, chez les sujets à jeun, est légèrement supérieure à celle des patients nourris, ce qui traduit une action légèrement plus prolongée, chez les premiers.
- des taux très bas de médicament initial ont été retrouvés dans les deux groupes.

- l'excrétion urinaire du CGP 13231 a été plus élevée chez les sujets nourris. La réduction de l'excrétion urinaire du CGP 13231, chez les sujets présentant une faible ASC de CGP 6140 devrait indiquer une plus faible absorption de ce dernier.

- la clairance rénale du métabolite a été à peu près la même dans les deux groupes, indiquant ainsi que le processus d'élimination rénale n'a pas été modifié.

Ces résultats pharmacocinétiques permettent de mieux comprendre les observations de tolérance et d'efficacité (4) : chez ces mêmes sujets, les réactions secondaires, dominées par des manifestations à type de Mazzotti (prurit, céphalées, fièvres, éruptions) ont été plus intenses après la prise post-prandiale du CGP 6140 :



* IVa : prise post-prandiale, IVb : prise à jeun, V : 20 mg/Kg à jeun, d'après A. Diane (4).

Par ailleurs, dans un autre essai clinique ouvert, à la dose de 20 mg/Kg à jeun, portant sur 35 onchocerciens, une grande variabilité dans les

réactions cliniques et dans la réduction des charges microfilariennes dermiques a été observée : certains sujets ont répondu au traitement par une réduction importante des microfilaries, au prix de réactions secondaires ; d'autres ont parfaitement bien toléré leur traitement, sans aucune modification notable du parasitisme cutané (4).

Au terme de cette étude, nous pouvons conclure que l'administration du médicament après prise de nourriture semble être avantageuse pour réduire la variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité du CGP 6140. Néanmoins, des études ultérieures seront nécessaires pour déterminer la dose minimale efficace et bien tolérée.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la Faculté des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé Publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, en aucun cas, je ne consentirai à utiliser ma connaissance et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- A.C.T.E.P.
Cours national de pharmacologie.
Ellipses ©, Marketing édit, 1983.
- 2- ALEXANDRE A. H.
Chimiothérapie de masse dans l'onchocercose.
Thèse médecine, n° 24, Dakar, 1981.
- 3- BOTTA L., GERBER H.U., SCHMID K.
Measurement of radioactivity in biological experiments.
Drug Fate and Metabolism, 5, 99-134, 1985.
- 4- DIANE A.
Nouvelle contribution à l'étude du CGP 6140 dans la chimiothérapie de l'onchocercose.
Thèse médecine, Bamako, 1988.
- 5- GERARDIN A., WANTIEZ D., JAQUEN A.
An incremental method for the study of the absorption of drugs whose kinetics are described by a two-compartments model : estimation of the microscopic rate constants.
J. Pharmacokin. Biopharm., 11, 4, 401-424, 1983.
- 6- LECAILLON J. B., SIOUFI A., SOUPPART C., DUBOIS J.P.
Determination of CGP 6140 and its N-oxide metabolite, CGP 13231 in plasma and urine by column or cartridge switching HPLC.
Chromatographia, 24, 876-880, 1987.
- 7- LECAILLON J.B.
Concentration in plasma and excretion in urine of CGP 6140 and its N-oxide metabolite, CGP 13231, after oral administration of three 400 mg doses of CGP 6140 at 6h. intervals to six patients from Mali.
Biopharmaceutical Research Center, report R43/1987, Labo. Ciba Geigy édit, Rueil Malmaison, France.
- 8- LECAILLON J.B.
Study of a possible influence of food on the pharmacokinetics of CGP 6140 and of its N-oxide metabolite, CGP 13231, after oral administration on days one and five of 1 200 mg single dose of CGP 6140 to onchocerciasis patients from Mali.
Biopharmaceutical Research Center, report R51/1988, Labo. Ciba Geigy édit, Rueil Malmaison, France.

- 9- LECHAT P., LAGIER G., ROUVEX B., VINCENT M.WEBER S.
Abrégé de pharmacologie.
Masson édit, Paris, 1982 (4ème édition).
- 10- LARIVIERE M.
Les grandes endémies : épidémiologie et prophylaxie in Parasitologie
Tropicale (3)
Foucher édit, Paris.
- 11- STRIEBEL H.P., SANGER I., COPEMAN D.B., LAEMMLER G.
Antifilarial activities of amoscanate and CGP 6140.
Mol. Biochem. Parasito. suppl 527-528. Toronto, Aug. 7-14, 1982.
- 12- STRIEBEL H.P.
Filariosis : experimental models in antimicrobial chemotherapy.
Academic Press London, vol. 3, 281-282, 1986.
- 13- STRIEBEL H.P.
Antifilarial and antischistosomal efficacy of CGP 6140 and its
metabolite, CGP 13231.
Congress Parasitol, Brisbane (Australia), 25-29 Aug. 1986.
- 14- THIAM H.
Tolérance et efficacité du CGP 6140.
Thèse médecine, n° 10, Bamako, 1987.

ANNEXES

Analyse pharmacocinétique (tableaux et figures)

Résultats communiqués par Mr. Lecaillon

Centre de Recherche Biopharmaceutique

Laboratoires Ciba-Geigy édit.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 1

SUBJECTS INVOLVED IN THE STUDY

SUBJECT NUMBER	SUBJECT REF	SEX	WEIGHT (KG)	HEIGHT (M)	AGE
01	31	M	60	1.75	42
02	32	M	75	1.78	32
03	33	M	61	1.73	20
04	34	M	52	1.74	16
05	35	M	56	1.65	29
06	36	M	63	1.70	46
07	37	M	55	1.58	36
08	38	M	56	1.75	32
09	39	M	50	1.55	23
10	42	M	60	1.65	55
11	41	M	50	1.64	35
12	44	M	57	1.65	22

DOSING SCHEDULE

SUBJECT NUMBER	FIRST PERIOD	SECOND PERIOD
01	B : 27 JAN 88	A : 31 JAN 88
02	A : 27 JAN 88	B : 31 JAN 88
03	B : 27 JAN 88	A : 31 JAN 88
04	A : 27 JAN 88	B : 31 JAN 88
05	B : 27 JAN 88	A : 31 JAN 88
06	A : 27 JAN 88	B : 31 JAN 88
07	B : 27 JAN 88	A : *
08	A : 27 JAN 88	B : 31 JAN 88
09	B : 27 JAN 88	A : 31 JAN 88
10	A : 27 JAN 88	B : 31 JAN 88
11	B : 27 JAN 88	A : 31 JAN 88
12	A : 27 JAN 88	B : 31 JAN 88

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE, CGP 13 231, AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (Project 1480).

T A B L E 2

Validation of the analytical method of CGP 6140.

Fluid	Introduced (nmol/l)*	Number of assays	Mean recovery +/- SD (%)	Overall recovery +/- SD (%)
Plasma	53.8	14	103.9 +/- 9.6	96.8 +/- 9.3 n = 143
	135	29	98.8 +/- 12.4	
	269	26	93.5 +/- 6.7	
	538	29	91.0 +/- 8.2	
	1346	21	99.1 +/- 4.6	
	2692	24	99.1 +/- 6.5	
Urine	269	12	107.3 +/- 5.9	102.4 +/- 7.2 n = 84
	673	10	103.0 +/- 5.9	
	1346	17	101.4 +/- 8.5	
	2692	17	96.4 +/- 5.5	
	6730	18	105.2 +/- 5.8	
	13460	10	102.8 +/- 5.8	

Recovery = (found/introduced concentration) x 100.

* : To convert into ng/ml, multiply the data by 0.3715.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE, CGP 13 231, AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (Project 1480).

T A B L E 3

Validation of the analytical method of CGP 13 231.

Fluid	Introduced (nmol/l)*	Number of assays	Mean recovery +/- SD (%)	Overall recovery +/- SD (%)
Plasma	49.4	14	103.9 +/- 9.9	94.9 +/- 7.4 n = 143
	124	29	97.2 +/- 9.2	
	247	26	92.3 +/- 5.1	
	494	29	93.6 +/- 5.0	
	1235	21	90.6 +/- 3.9	
	2469	24	94.7 +/- 5.1	
Urine	247	15	100.1 +/- 9.0	104.9 +/- 8.6 n = 102
	618	14	102.4 +/- 13.5	
	1235	18	106.4 +/- 8.6	
	2470	20	104.7 +/- 7.0	
	6175	22	106.2 +/- 6.0	
	12345	13	109.2 +/- 4.9	

Recovery = (found/introduced concentration) x 100.

* : To convert into ng/ml of anhydrous CGP 13 231, $C_{18}H_{21}N_5O_3S$, multiply the data by 0.3875.

To convert into ng/ml of CGP 13 231 monohydrate, $C_{18}H_{21}N_5O_3S.H_2O$, multiply the data by 0.4055.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140
 (MG)
 1200
 1200

TABLE 4

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L) .
 (TO CONVERT INTO NG OF CGP 6140 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3715)

TREATMENT A						
TIME (HR)	SUBJECTS					
	01	02	03	04	05	06
0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.5	213.0	2350.0	1240.0	443.0	2150.0	1270
1.0	573.0	10300.0	5180.0	785.0	4560.0	3270
2.0	756.0	14400.0	5640.0	1270.0	3530.0	7210
4.0	521.0	5930.0	3810.0	450.0	1550.0	2650
6.0	322.0	2590.0	1560.0	174.0	833.0	1070
8.0	217.0	1320.0	724.0	102.0	443.0	714
12.0	214.0	519.0	352.0	53.2	282.0	291
16.0	122.0	250.0	207.0	ND	197.0	115
24.0	43.8	65.0	44.3	ND	57.2	33
36.0	ND	32.4	ND	ND	ND	ND
48.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND

TREATMENT B						
TIME (HR)	SUBJECTS					
	01	02	03	04	05	06
0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.5	2270.0	126.0	2500.0	3620.0	1210.0	243.0
1.0	10200.0	2820.0	4480.0	9390.0	4170.0	9090.0
2.0	8780.0	10200.0	5400.0	17500.0	9310.0	14200.0
4.0	6720.0	14200.0	10200.0	9720.0	10100.0	7400.0
6.0	3530.0	7590.0	5620.0	4060.0	9620.0	3070.0
8.0	2150.0	3340.0	2390.0	1720.0	4550.0	1580.0
12.0	584.0	884.0	718.0	575.0	1280.0	551.0
16.0	215.0	413.0	362.0	268.0	396.0	191.0
24.0	55.4	71.4	64.1	62.4	96.8	38.1
36.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
48.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : NOT DETECTED (taken as zero)

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140
 (MG)
 1200
 1200

TABLE 5

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L) .
 (TO CONVERT INTO NG OF CGP 6140 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3715)

TREATMENT A							
TIME (HR)	SUBJECTS						
	07 *	08	09	10	11	12	
0.0	-	ND	ND	ND	ND	ND	
0.5	-	397.0	236.0	1840.0	206.0	1370.0	
1.0	-	1880.0	3440.0	3090.0	429.0	1380.0	
2.0	-	1630.0	7250.0	5170.0	1700.0	1090.0	
4.0	-	555.0	7700.0	2590.0	1360.0	596.0	
6.0	-	252.0	4540.0	1610.0	684.0	258.0	
8.0	-	172.0	1780.0	817.0	395.0	163.0	
12.0	-	300.0	682.0	409.0	394.0	286.0	
16.0	-	146.0	252.0	192.0	183.0	155.0	
24.0	-	58.9	45.4	39.5	44.3	71.1	
36.0	-	ND	ND	ND	ND	ND	
48.0	-	ND	ND	ND	ND	ND	

TREATMENT B							
TIME (HR)	SUBJECTS						
	07	08	09	10	11	12	
0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
0.5	ND	336.0	ND	1910.0	1460.0	930.0	
1.0	361.0	1980.0	74.1	7940.0	4210.0	3750.0	
2.0	3210.0	9420.0	3910.0	12000.0	13000.0	7500.0	
4.0	9040.0	8780.0	16800.0	7510.0	12100.0	11800.0	
6.0	9760.0	6390.0	11100.0	4210.0	6080.0	5440.0	
8.0	6040.0	2640.0	4890.0	2290.0	2770.0	2490.0	
12.0	1670.0	761.0	1130.0	686.0	780.0	657.0	
16.0	649.0	248.0	337.0	271.0	366.0	278.0	
24.0	135.0	64.8	81.1	59.1	78.9	56.7	
36.0	31.4	ND	33.4	ND	36.0	ND	
48.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

ND : NOT DETECTED (taken as zero)
 - : MISSING VALUE

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 6

CGP 6140 MEAN CONCENTRATIONS* IN PLASMA (N MOL/L) .
(TO CONVERT INTO NG OF CGP 6140 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3715)

TIME (HR)	TREATMENT A			TREATMENT B		
	MEAN	+/-	SD	MEAN	+/-	SD
0.0	0.0 a		-	0.0 a		-
0.5	1070.0		811.0	1330.0 a		1160.0
1.0	3170.0		2860.0	5280.0		3350.0
2.0	4510.0		4100.0	10100.0		3920.0
4.0	2520.0		2410.0	10500.0		3070.0
6.0	1260.0		1320.0	6060.0		2530.0
8.0	622.0		531.0	2800.0		1070.0
12.0	344.0		163.0	782.0		233.0
16.0	165.0 a		71.2	304.0		74.5
24.0	45.7 a		19.0	66.3		15.5
36.0	3.0 a		9.8	6.3 a		14.0
48.0	0.0 a		-	0.0 a		-

a : NO AND/OR MISSING VALUE TAKEN AS '0'
* : SUBJECT 07 OMITTED.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140
 (MG)
 1200
 1200

TABLE 7

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L) .
 (TO CONVERT INTO NG OF CGP 13 231 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3875)

TREATMENT A						
TIME (HR)	S U B J E C T S					
	01	02	03	04	05	06
0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.5	67.5	401.0	101	85.2	338.0	272.0
1.0	516.0	1680.0	1560	437.0	1430.0	1860.0
2.0	952.0	4590.0	3990	1590.0	2710.0	5430.0
4.0	819.0	4780.0	4410	881.0	1770.0	3970.0
6.0	517.0	3310.0	2770	423.0	1060.0	2270.0
8.0	580.0	2170.0	1510	234.0	685.0	1450.0
12.0	374.0	893.0	744	87.6	381.0	612.0
16.0	202.0	416.0	438	35.6	282.0	256.0
24.0	61.0	106.0	104	ND	75.9	49.5
36.0	ND	36.2	ND	ND	ND	ND
48.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND

TREATMENT B						
TIME (HR)	S U B J E C T S					
	01	02	03	04	05	06
0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.5	193	ND	251	746	197.0	40.4
1.0	1780	248	1230	2390	1000.0	1710.0
2.0	4380	2130	3180	7860	4250.0	6460.0
4.0	5670	5770	6500	10700	6170.0	7980.0
6.0	4680	5550	5350	6850	6740.0	5270.0
8.0	2930	3540	3680	4130	5100.0	3110.0
12.0	1340	1490	1820	1470	2230.0	1250.0
16.0	504	763	739	724	898.0	509.0
24.0	121	135	138	136	219.0	80.8
36.0	ND	ND	ND	ND	29.5	ND
48.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : NOT DETECTED (taken as zero)

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140
(MG)
1200
1200

TABLE 8

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L) .
 (TO CONVERT INTO NG OF CGP 13 231 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3875)

TREATMENT A							
TIME (HR)	S U B J E C T S						
	07 *	08	09	10	11	12	
0.0	-	ND	ND	ND	ND	ND	
0.5	-	90.4	65.8	258.0	45.5	310	
1.0	-	664.0	1260.0	1130.0	279.0	1230	
2.0	-	1820.0	4980.0	2530.0	947.0	1720	
4.0	-	1030.0	6830.0	3170.0	1400.0	1040	
6.0	-	600.0	6150.0	2510.0	866.0	634	
8.0	-	368.0	4200.0	1500.0	546.0	359	
12.0	-	383.0	1710.0	729.0	424.0	331	
16.0	-	233.0	800.0	376.0	264.0	314	
24.0	-	92.4	125.0	71.9	74.9	113	
36.0	-	ND	ND	ND	ND	ND	
48.0	-	ND	ND	ND	ND	ND	

TREATMENT B							
TIME (HR)	S U B J E C T S						
	07	08	09	10	11	12	
0.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
0.5	ND	59.8	ND	179	297.0	94.0	
1.0	108	478.0	57.1	1410	1270.0	1080.0	
2.0	1450	3140.0	2240.0	4190	3570.0	3980.0	
4.0	4260	7650.0	7780.0	5940	6560.0	7490.0	
6.0	5830	8420.0	9400.0	5470	5400.0	8290.0	
8.0	4940	4870.0	6870.0	3610	3360.0	4980.0	
12.0	2480	2020.0	2620.0	1430	1220.0	1930.0	
16.0	1100	882.0	1060.0	604	621.0	851.0	
24.0	228	171.0	234.0	112	141.0	131.0	
36.0	33	61.6	35.6	ND	29.9	28.8	
48.0	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

ND : NOT DETECTED (taken as zero)

- : MISSING VALUE

*

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CCP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CCP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CCP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 3

CCP 13 231 MEAN CONCENTRATIONS* IN PLASMA (N MOL/L).

TIME (HR)	TREATMENT A			TREATMENT B		
	MEAN	+/-	SD	MEAN	+/-	SD
0.0	0.0 a	-	-	0.0 a	-	-
0.5	185.0		131.0	187.0 a		211.0
1.0	1100.0		541.0	1150.0		695.0
2.0	2840.0		1640.0	4130.0		1710.0
4.0	2740.0		2030.0	7110.0		1460.0
6.0	1920.0		1750.0	6490.0		1570.0
8.0	1240.0		1170.0	4200.0		1160.0
12.0	606.0		432.0	1710.0		450.0
16.0	329.0		192.0	741.0		174.0
24.0	79.4 a		35.1	147.0		45.0
36.0	3.3 a		10.9	16.9 a		21.3
48.0	0.0 a		-	0.0 a		-

a : NO AND/OR MISSING VALUE TAKEN AS '0'

* : SUBJECT 07 OMITTED.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 10

VOLUMES OF URINARY FRACTIONS (L).

TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 01	SUBJ. 02	SUBJ. 03	SUBJ. 04	SUBJ. 05	SUBJ. 06
- A -	BEFORE	1.18	0.79	1.080	1.03	0.39	2.03
	0 - 8	0.88	0.91	0.370	0.80	0.71	1.10
	8 - 24	0.62	0.92	0.710	1.09	0.38	1.43
	24 - 36	0.62	0.83	0.375	0.40	0.43	0.59
	36 - 48	-	0.51	1.780	0.80	0.42	0.80
	60 - 72	0.70		1.380		0.98	
	72 - 96	1.52		0.900		0.40	
	120 - 144	0.48		0.520		0.70	
=====							
=====							
TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 01	SUBJ. 02	SUBJ. 03	SUBJ. 04	SUBJ. 05	SUBJ. 06
- B -	BEFORE	1.31	2.02	0.40	1.69	0.50	2.030
	0 - 8	0.71	0.50	0.58	0.80	0.40	0.590
	8 - 24	0.20	0.90	0.61	1.62	0.70	1.180
	24 - 36	0.37	-	0.20	0.61	0.50	0.575
	36 - 48	0.09	0.70	0.61	0.51	0.42	0.820
	60 - 72		1.50		0.58		1.180
	72 - 96		2.12		1.90		1.590
	120 - 144		0.96		1.04		1.400

- : NO URINE EMITTED

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 11

VOLUMES OF URINARY FRACTIONS (L).

TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 07	SUBJ. 08	SUBJ. 09	SUBJ. 10	SUBJ. 11	SUBJ. 12
- A -	BEFORE	1.430	1.90	1.61	0.30	3.50	0.89
	0 - 8	0.515	1.10	0.30	0.63	1.00	0.90
	8 - 24	1.620	1.98	0.21	0.49	2.38	1.02
	24 - 36	0.400	0.51	0.40	0.40	2.50	0.63
	36 - 48	0.990	1.09	0.70	0.63	1.72	0.70
	60 - 72	0.810		0.38		2.40	
	72 - 96	0.690		1.48		2.31	
	120 - 144	0.590		0.49		2.75	
=====							
=====							
TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 07	SUBJ. 08	SUBJ. 09	SUBJ. 10	SUBJ. 11	SUBJ. 12
- B -	BEFORE	2.20	2.80	1.74	1.20	1.610	1.11
	0 - 8	1.04	0.58	1.04	0.71	1.310	0.40
	8 - 24	*	0.89	0.60	0.82	0.590	0.89
	24 - 36	-	-	0.09	0.29	0.090	-
	36 - 48	1.18	0.58	0.19	0.28	0.985	0.29
	60 - 72		0.69		0.58		0.51
	72 - 96		1.58		1.02		0.81
	120 - 144		0.70		1.00		0.41

* : MISSING SAMPLE OR UNKNOWN TOTAL VOLUME

- : NO URINE EMITTED

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 12

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN URINE (MC MOL/L).
 (TO CONVERT INTO MCG OF CGP 6140 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3715)

TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 01	SUBJ. 02	SUBJ. 03	SUBJ. 04	SUBJ. 05	SUBJ. 06
- A -	BEFORE	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0 - 8	0.24	3.39	1.43	0.41	0.99	1.64
	8 - 24	0.30	1.21	6.27	0.16	1.41	1.71
	24 - 36	ND	0.26	0.39	ND	0.44	ND
	36 - 48	-	ND	ND	ND	ND	ND
	60 - 72	ND		ND		ND	
	72 - 96	ND		0.44		ND	
120 - 144	ND		ND		ND		
=====							
=====							
TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 01	SUBJ. 02	SUBJ. 03	SUBJ. 04	SUBJ. 05	SUBJ. 06
- B -	BEFORE	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0 - 8	2.52	0.87	2.68	2.86	0.42	1.78
	8 - 24	0.24	3.39	1.44	1.02	4.77	1.30
	24 - 36	0.30	-	0.30	0.19	1.47	0.24
	36 - 48	ND	ND	ND	ND	0.30	ND
	60 - 72		ND		ND		ND
	72 - 96		0.28		ND		ND
120 - 144		ND		ND		ND	

ND : NOT DETECTED
 - : MISSING VALUE

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 13

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN URINE (MC MOL/L).
 (TO CONVERT INTO MCG OF CGP 6140 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3715)

TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 07	SUBJ. 08	SUBJ. 09	SUBJ. 10	SUBJ. 11	SUBJ. 12
- A -	BEFORE	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0 - 8	ND	0.27	5.20	1.00	0.36	0.77
	8 - 24	ND	8.53	2.04	0.91	0.54	0.39
	24 - 36	0.20	0.17	0.47	ND	ND	0.63
	36 - 48	ND	0.20	ND	ND	ND	ND
	60 - 72	ND		ND		ND	
	72 - 96	ND		ND		ND	
120 - 144	ND		ND		ND		
=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 07	SUBJ. 08	SUBJ. 09	SUBJ. 10	SUBJ. 11	SUBJ. 12
- B -	BEFORE	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0 - 8	4.22	1.09	2.36	2.11	3.30	3.18
	8 - 24	-	3.81	4.72	3.80	2.10	5.04
	24 - 36	-	-	0.28	0.51	0.29	-
	36 - 48	0.80	0.40	ND	0.80	ND	0.61
	60 - 72		ND		ND		ND
	72 - 96		ND		0.41		0.53
120 - 144		ND		ND		ND	

ND : NOT DETECTED
 - : MISSING VALUE

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140

(MG)

1200

1200

TABLE 14

CGP 6140 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

TREATMENT A								
TIME (HR)	SUBJECTS							
	01	02	03	04	05	06	07	08
8	0.01	0.10	0.02	0.01	0.02	0.06	0.02	0.05
24	0.01	0.13	0.15	0.02	0.04	0.13	0.02	0.13
36	0.01	0.14	0.16	0.02	0.04	0.13	0.02	0.13
48	-	0.14	0.16	0.02	0.04	0.13	0.02	0.13

TREATMENT B								
TIME (HR)	SUBJECTS							
	01	02	03	04	05	06	07	08
8	0.06	0.01	0.05	0.07	0.01	0.03	0.01	0.03
24	0.06	0.11	0.08	0.12	0.11	0.08	0.01	0.08
36	0.06	-	0.08	0.13	0.13	0.08	0.01	0.08
48	0.06	0.11	0.08	0.13	0.14	0.08	0.01	0.08

- : NO URINE EMITTED

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :	DOSE OF CGP 6140
A : FASTING	(MG)
B : AFTER COPIOUS BREAKFAST	1200
	1200

TABLE 15
CGP 6140 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

TREATMENT A								
TIME (HR)	S U B J E C T S							
	07	08	09	10	11	12		
8		0.01	0.05	0.02	0.01	0.02		
24		0.53	0.06	0.03	0.05	0.03		
36		0.53	0.07	0.03	0.05	0.05		
48		0.54	0.07	0.03	0.05	0.05		
TREATMENT B								
TIME (HR)	S U B J E C T S							
	07	08	09	10	11	12		
8	0.14	0.02	0.08	0.05	0.13	0.04		
24		0.12	0.16	0.14	0.17	0.18		
36		-	0.16	0.15	0.17	-		
48		0.13	0.16	0.15	0.17	0.18		

- : NO URINE EMITTED

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140

(MG)

1200

1200

TABLE 16

CGP 6140 MEAN CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

TIME (HR)	TREATMENT A			TREATMENT B		
	MEAN	+/-	SD	MEAN	+/-	SD
8	0.03		0.03	0.05		0.04
24	0.11		0.15	0.12		0.04
36	0.11		0.15	0.13 b		0.04
48	0.11		0.15	0.13		0.04

b : NO URINE EMITTED --> VALUE CALCULATED BY INTERPOLATION.

TREATMENT A : SUBJECT 07 OMITTED.

TREATMENT B : SUBJECT 07 OMITTED.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 17

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN URINE (MC MOL/L).
 (TO CONVERT INTO MCG OF CGP 13 231 PER ML : MULTIPLY HTE DATA BY 0.3875)

TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 01	SUBJ. 02	SUBJ. 03	SUBJ. 04	SUBJ. 05	SUBJ. 06
- A -	BEFORE	0.27	ND	0.24	ND	0.45	ND
	0 - 8	67.70	776.00	928.00	162.00	277.00	509.0
	8 - 24	58.50	167.00	433.00	17.70	292.00	70.4
	24 - 36	0.10	17.20	78.10	1.05	13.90	14.6
	36 - 48	-	6.11	1.39	0.18	1.50	1.5
	60 - 72	ND		ND		ND	
	72 - 96	1.89		7.49		ND	
	120 - 144	ND		ND		ND	
=====							
=====							
TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 01	SUBJ. 02	SUBJ. 03	SUBJ. 04	SUBJ. 05	SUBJ. 06
- B -	BEFORE	ND	0.21	ND	ND	ND	0.13
	0 - 8	541.00	944.00	1270.00	1270.00	57.2	1630.00
	8 - 24	32.30	426.00	379.00	323.00	652.0	400.00
	24 - 36	22.60	-	72.20	28.50	126.0	28.20
	36 - 48	4.75	5.88	3.81	4.83	10.9	4.48
	60 - 72		0.78		0.47		0.64
	72 - 96		5.76		0.81		0.46
	120 - 144		0.59		ND		0.13

ND : NOT DETECTED
 - : MISSING VALUE

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TABLE 18

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN URINE (MC MOL/L).

(TO CONVERT INTO MCG OF CGP 13 231 PER ML : MULTIPLY THE DATA BY 0.3875)

TREATMENT	INTERVALS (HOUR)	SUBJ. 07	SUBJ. 08	SUBJ. 09	SUBJ. 10	SUBJ. 11	SUBJ. 12
	BEFORE	0.18	ND	0.32	ND	0.13	ND
	0 - 8	0.26	104.00	995.00	389.00	83.20	92.90
- A -	8 - 24	0.20	48.30	226.00	161.00	46.70	55.40
	24 - 36	0.03	15.40	39.70	16.70	2.37	15.10
	36 - 48	ND	2.11	2.18	1.36	0.52	2.53
	60 - 72	ND		0.21		ND	
	72 - 96	ND		0.52		ND	
	120 - 144	ND		0.12		ND	

	BEFORE	ND	ND	ND	0.09	ND	ND
	0 - 8	465.00	959.00	985.00	900.00	366.00	1110.00
	8 - 24	-	668.00	466.00	268.00	284.00	487.00
- B -	24 - 36	-	-	27.30	45.60	24.00	-
	36 - 48	109.00	36.00	5.20	30.80	3.90	3.75
	60 - 72		1.88		0.49		ND
	72 - 96		0.61		1.60		0.30
	120 - 144		ND		ND		0.16

ND : NOT DETECTED

- : MISSING VALUE

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140
 (MG)
 1200
 1200

TABLE 19

CGP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

T R E A T M E N T A								
TIME (HR)	S U B J E C T S							
	01	02	03	04	05	06		
8	1.84	21.9	10.6	4.01	6.09	17.3		
24	2.97	26.6	20.1	4.61	9.52	20.5		
36	2.97	27.1	21.1	4.62	9.71	20.7		
48	-	27.2	21.1	4.63	9.73	20.8		
T R E A T M E N T B								
TIME (HR)	S U B J E C T S							
	01	02	03	04	05	06		
8	11.9	14.6	22.8	31.5	0.71	29.8		
24	12.1	26.5	30.0	47.7	14.80	44.4		
36	12.4	-	30.4	48.2	16.80	44.9		
48	12.4	26.6	30.5	48.3	16.90	45.0		

- : NO URINE EMITTED

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :
 A : FASTING
 B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140
 (MG)
 1200
 1200

TABLE 20

CGP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

T R E A T M E N T A								
TIME (HR)	S U B J E C T S							
	07	08	09	10	11	12		
8		3.54	9.24	7.59	2.58	2.59		
24		6.50	10.70	10.00	6.02	4.34		
36		6.75	11.20	10.20	6.20	4.63		
48		6.82	11.20	10.30	6.23	4.69		
T R E A T M E N T B								
TIME (HR)	S U B J E C T S							
	07	08	09	10	11	12		
8	15	17.2	31.7	19.8	14.8	13.7		
24		35.6	40.4	26.6	20.0	27.2		
36		-	40.4	27.0	20.1	-		
48		36.3	40.5	27.3	20.2	27.2		

- : NO URINE EMITTED

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

TREATMENTS :

A : FASTING

B : AFTER COPIOUS BREAKFAST

DOSE OF CGP 6140

(MG)

1200

1200

TABLE 21

CGP 13 231 MEAN CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

TIME (HR)	TREATMENT A			TREATMENT B		
	MEAN	+/-	SD	MEAN	+/-	SD
8	7.93		6.51	19.0		9.5
24	11.10		7.84	29.6		11.6
36	11.40		8.02	30.0 b		11.4
48	11.40		8.04	30.1		11.5

b : NO URINE EMITTED --> VALUE CALCULATED BY INTERPOLATION.

TREATMENT A : SUBJECT 07 OMITTED.

TREATMENT B : SUBJECT 07 OMITTED.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE, CGP 13 231, AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (Project 1480).

T A B L E 22

Pharmacokinetic parameters of CGP 6140.

Dosing condition	Patient number	C _{max} (nmol/l)	T _{max} (h)	AUC(O-48h) (nmol.h/l)	T _{1/2} (h)	Time to abs. end (h)
Fasting	1	756	2	6030	5.3	5.4
	2	14400	2	56100	4.0	3.6
	3	5640	2	29000	4.0	5.6
	4	1270	2	4480	4.3	3.6
	5	4560	1	18800	5.4	3.6
	6	7210	2	25700	3.9	3.4
	7	-	-	-	-	-
	8	1880	1	8850	5.2	3.8
	9	7700	4	48100	3.0	7.4
	10	5170	2	25000	3.6	3.4
	11	1700	2	11400	3.8	5.0
	12	1380	1	8340	6.1	5.6
		mean	4700		22000	4.4
	+/- SD	+/- 4070		+/- 17200	+/- 0.9	
	median		2			3.8
Fed	1	10200	1	53100	4.1	5.2
	2	14200	4	77800	3.3	5.8
	3	10200	4	57200	3.4	7.4
	4	17500	2	72400	3.8	5.8
	5	10100	4	79300	3.9	7.4
	6	14200	2	57700	3.4	3.8
	7	9760	6	73100	3.3	11.2
	8	9420	2	59200	4.1	7.4
	9	16800	4	84100	3.9	7.2
	10	12000	2	60200	3.6	5.8
	11	13000	2	74600	3.6	5.8
	12	11800	4	61300	3.5	5.6
		mean*	12700		67000	3.7
	+/- SD	+/- 2750		+/- 10800	+/- 0.3	
	median		3			5.8

* : subject No. 7 who did not receive the 2nd dose was not used for the calculation of mean values.

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE, CGP 13 231, AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (Project 1480).

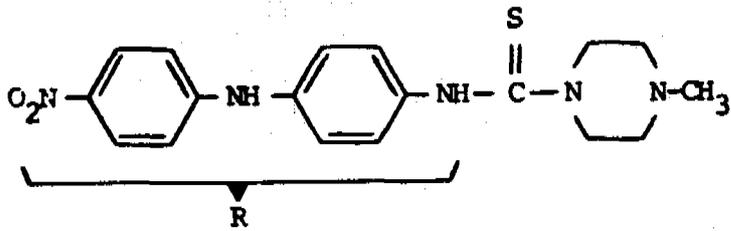
T A B L E 23

Pharmacokinetic parameters of CGP 13 231.

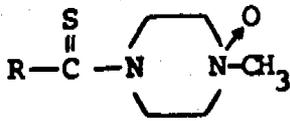
Dosing condition	Patient number	C _{max} nmol/l	T _{max} h	AUC(0-48h) nmol.h/l	T _{1/2} h	U(0-48h) % of dose	CL _R ml/min
Fasting	1	952	2	9580	4.6	3.0	167
	2	4780	4	38600	3.9	27.2	379
	3	4410	4	32700	4.2	21.1	347
	4	1590	2	6630	3.1	4.6	376
	5	2710	2	17000	5.1	9.7	308
	6	5430	2	31000	3.4	20.8	361
	7	-	-	-	-	-	-
	8	1820	2	11500	5.9	6.8	319
	9	6830	4	59900	3.2	11.2	101
	10	3170	4	26500	3.6	10.3	208
	11	1400	4	11900	4.7	6.2	283
	12	1720	2	12400	5.4	4.7	203
		mean	3160		23400	4.3	11.4
	+/- SD	+/- 1930		+/- 16200	+/- 0.9	+/- 8.0	+/- 94
	median		2				
Fed	1	5670	4	47100	3.4	12.4	141
	2	5770	4	48500	3.4	26.6	295
	3	6500	4	53700	3.2	30.5	306
	4	10700	4	73000	3.5	48.3	356
	5	6740	6	65200	3.5	16.9	140
	6	7980	4	55700	3.0	45.0	435
	7	5830	6	56500	3.6	-	-
	8	8420	6	67700	3.3	36.3	289
	9	9400	6	78000	3.3	40.5	279
	10	5940	4	51500	3.3	27.3	285
	11	6560	4	50800	3.8	20.2	214
	12	8290	4	67800	3.1	27.2	216
		mean*	7450		59900	3.3	30.1
	+/- SD	+/- 1640		+/- 10700	+/- 0.2	+/- 11.5	+/- 88
	median		4				

* : subject No. 7 who did not receive the 2nd dose was not used for the calculation of mean values.

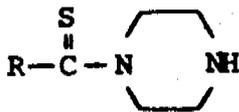
FIGURE 1



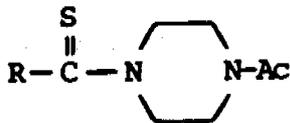
CGP 6140



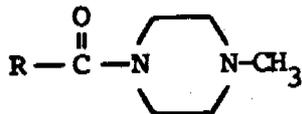
N-oxide (CGP 13 231)



N-desmethyl (CGA 177310)



N-desmethyl and acetylated
(Ba 899)



Desulphurated (CGI 14736)



Nitrogroup reduced and
acetylated (acetamido-
metabolite, Ba 854)

STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 2

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :

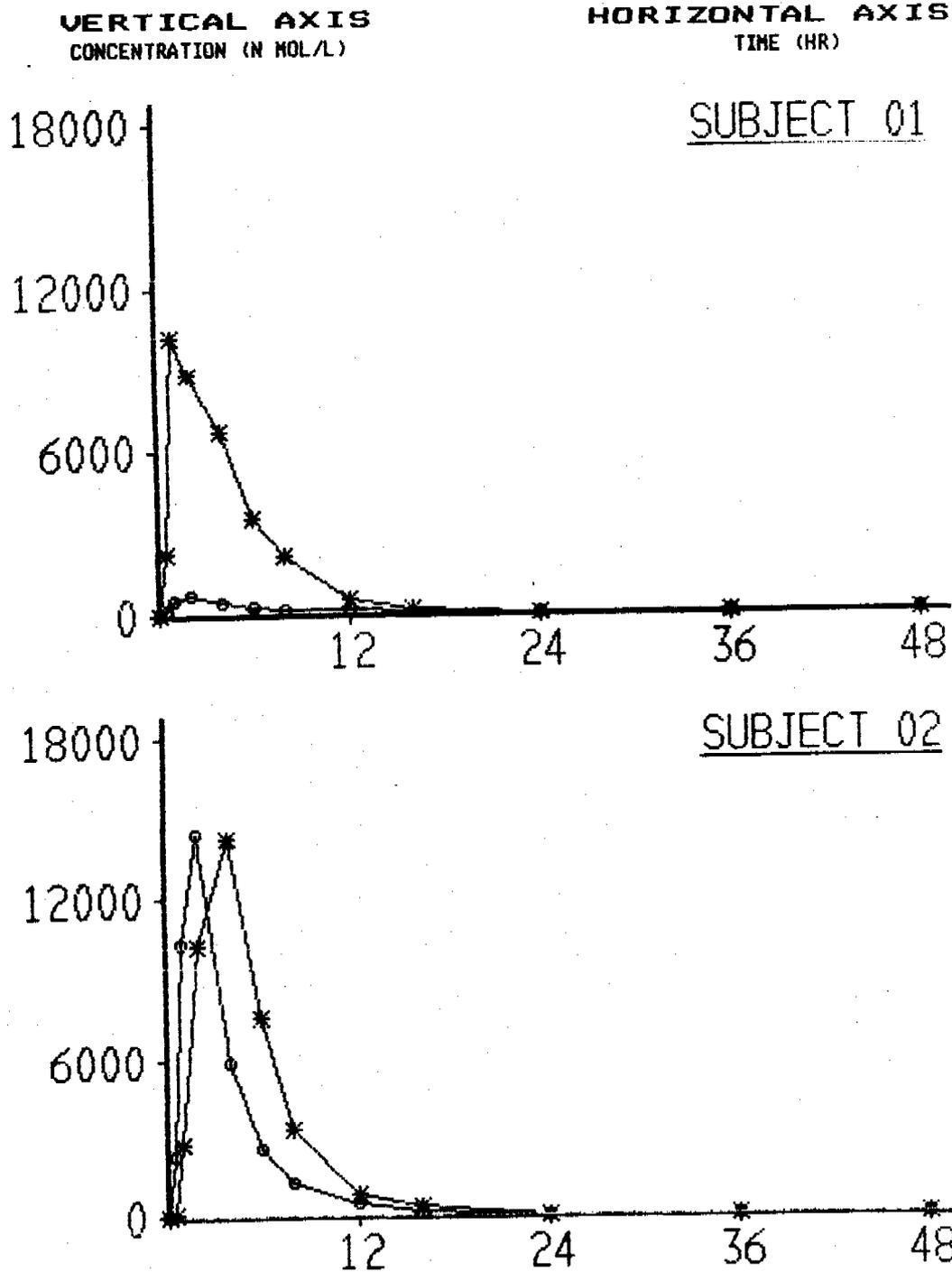
o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT

(A)

(B)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 3

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :

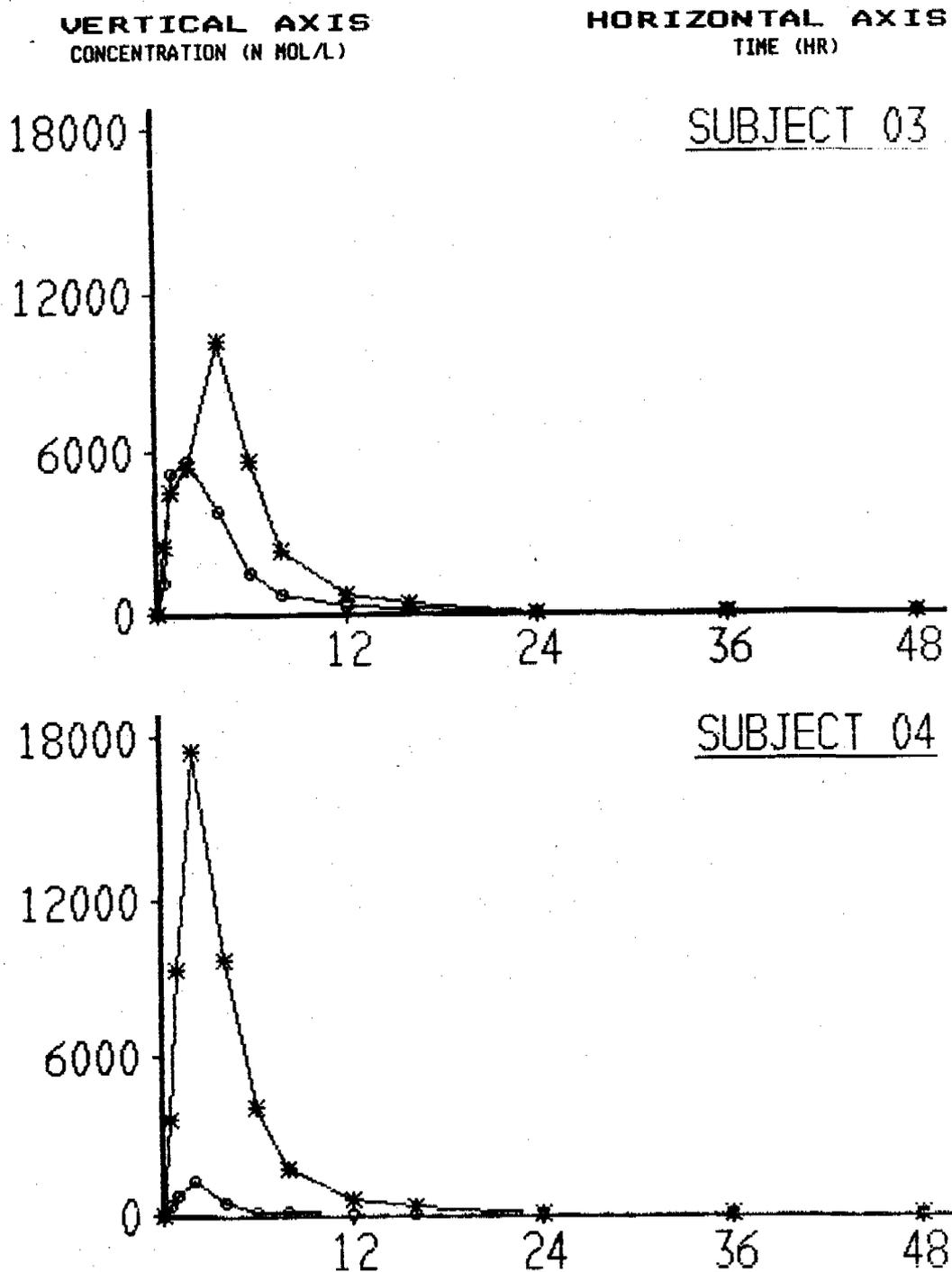
o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT

(A)

(B)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 4

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :

o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

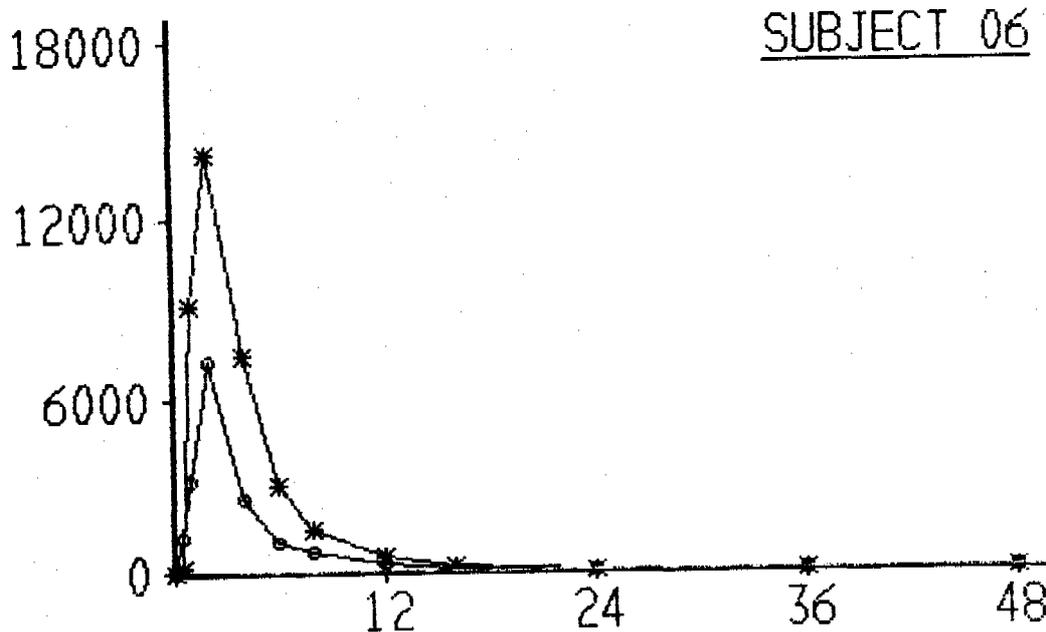
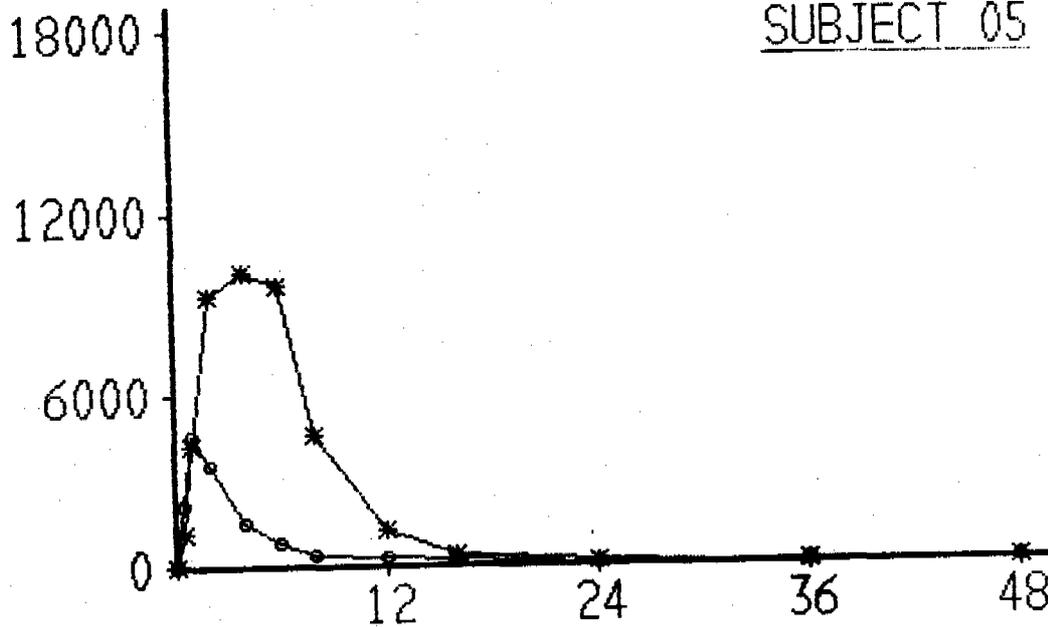
TREATMENT

(A)

(B)

VERTICAL AXIS
CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 5

CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :

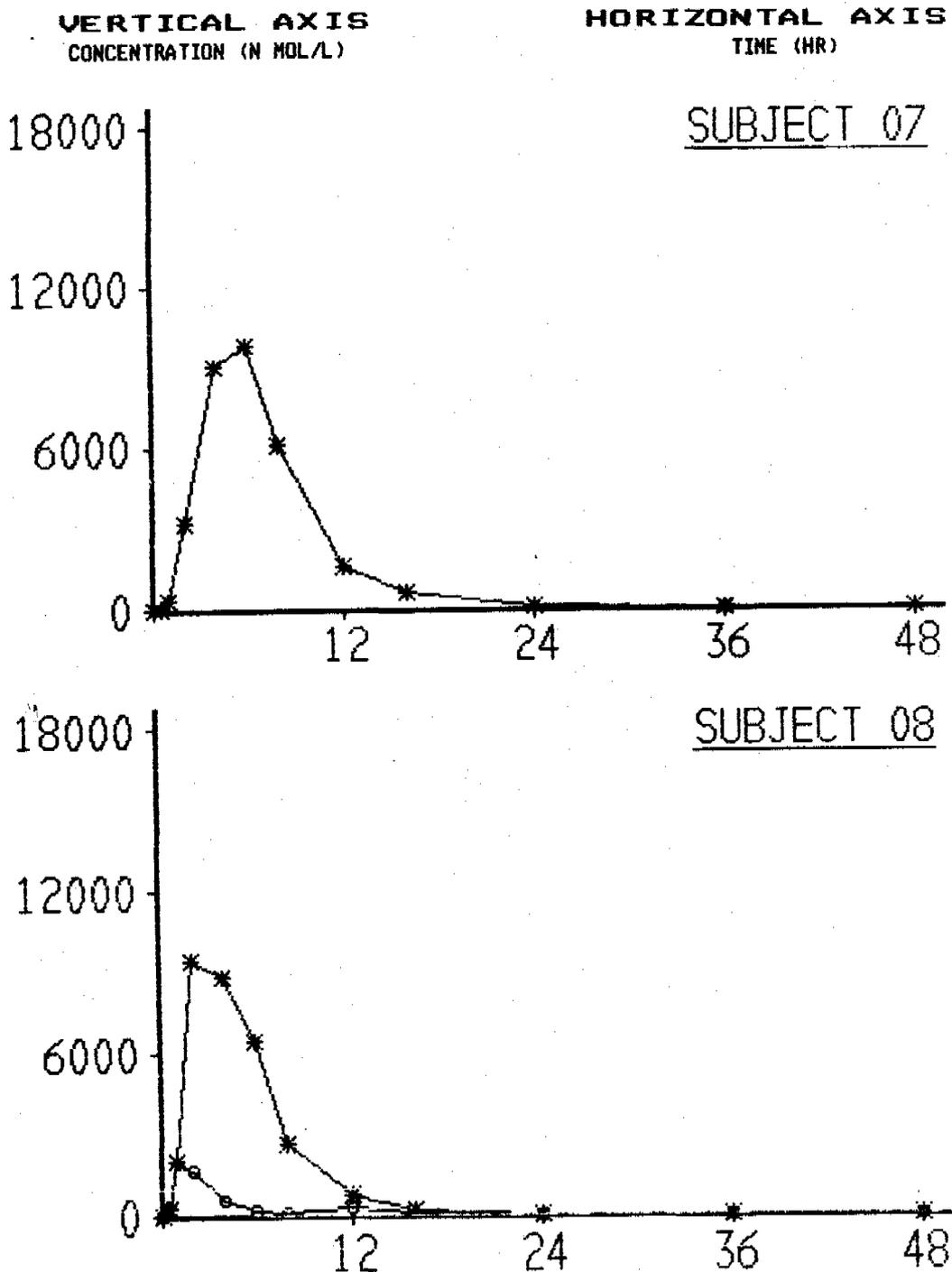
o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT

(A)

(B)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 6

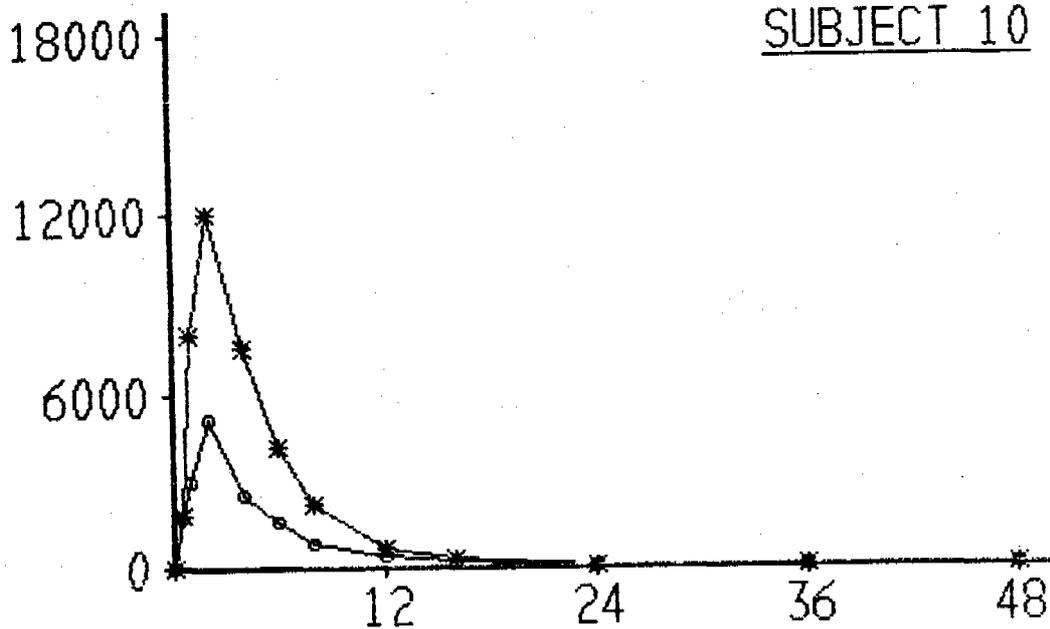
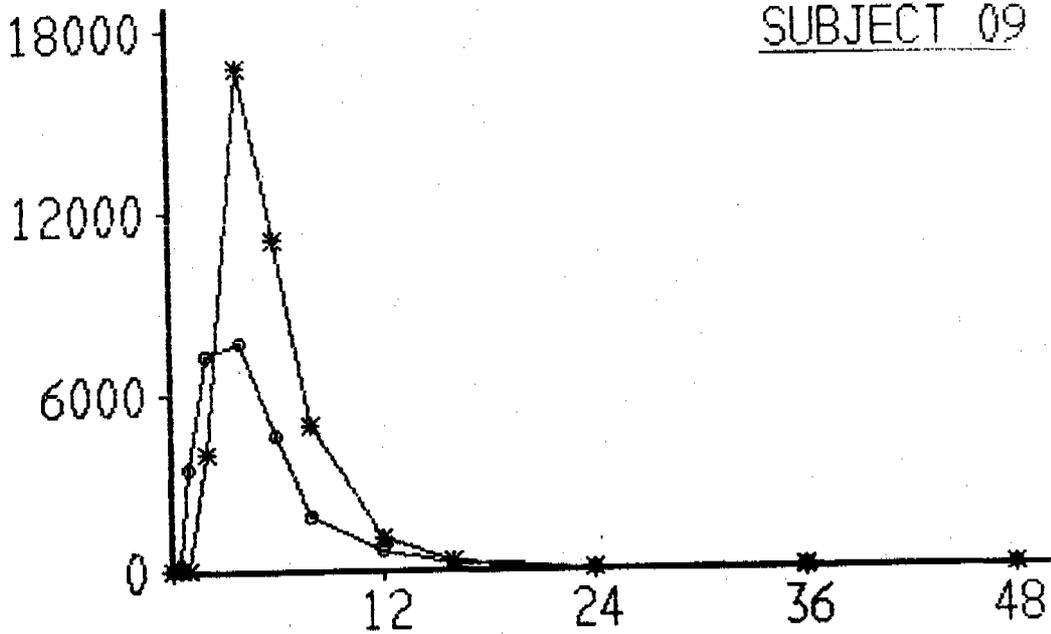
CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :
 o--o : FASTING
 -- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
 (A)
 (B)

VERTICAL AXIS
 CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
 TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 7

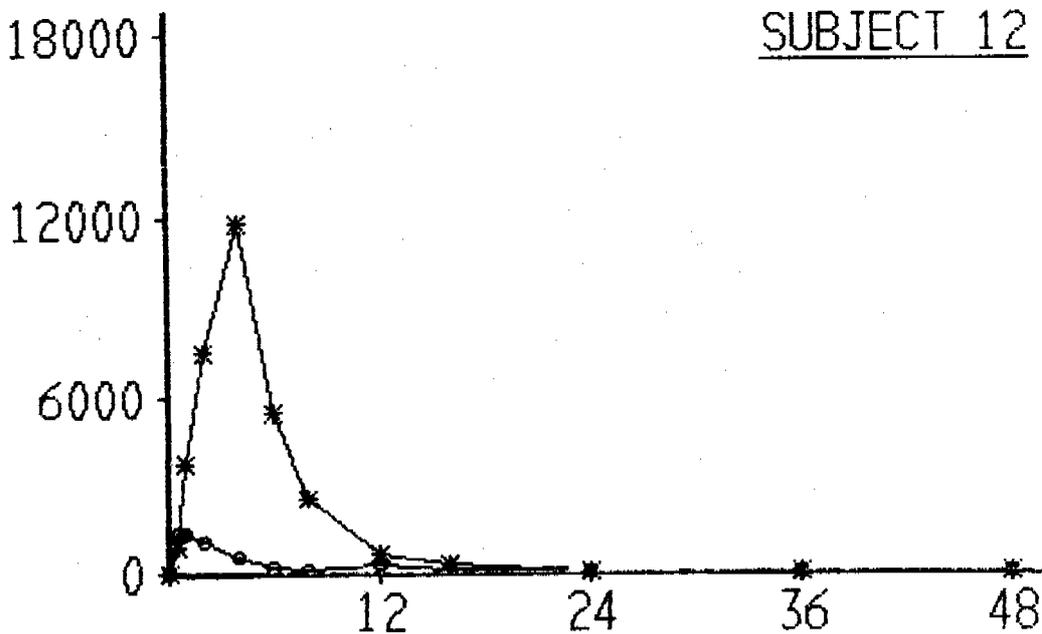
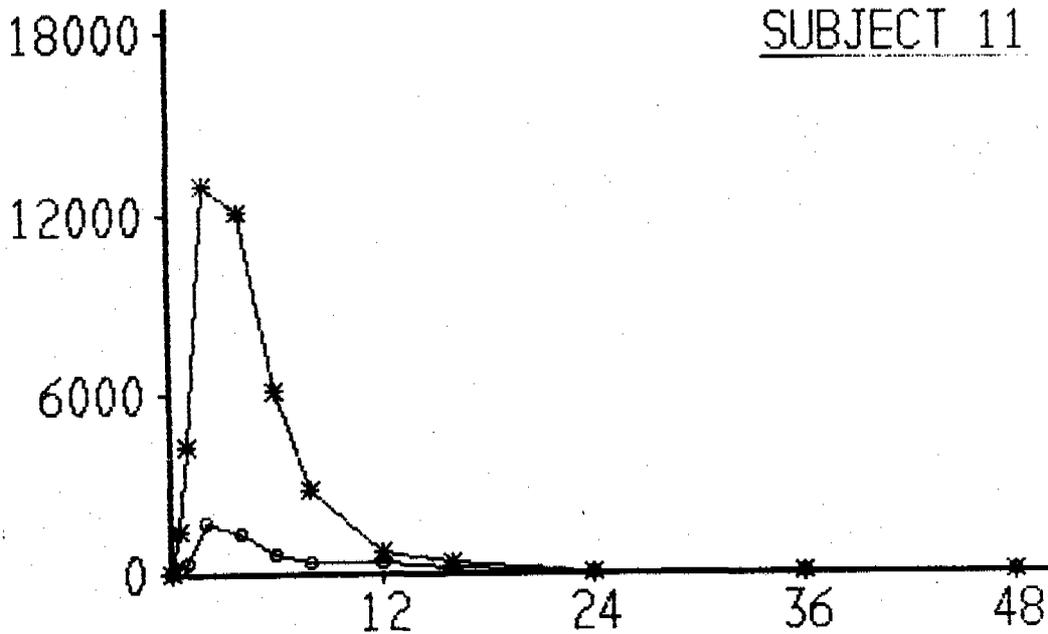
CGP 6140 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :
 o--o : FASTING
 -- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
 (A)
 (B)

VERTICAL AXIS
 CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
 TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 8

CGP 6140 MEAN CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).
(SUBJECT 07 OMITTED)

LEGEND :

o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

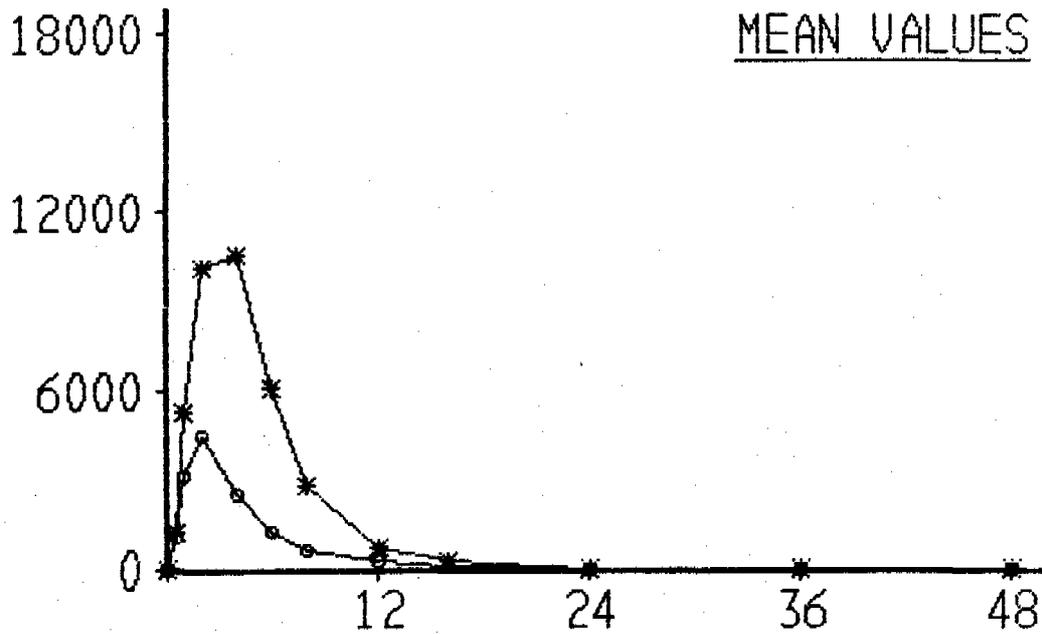
TREATMENT

(A)

(B)

VERTICAL AXIS
CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HOUR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 9

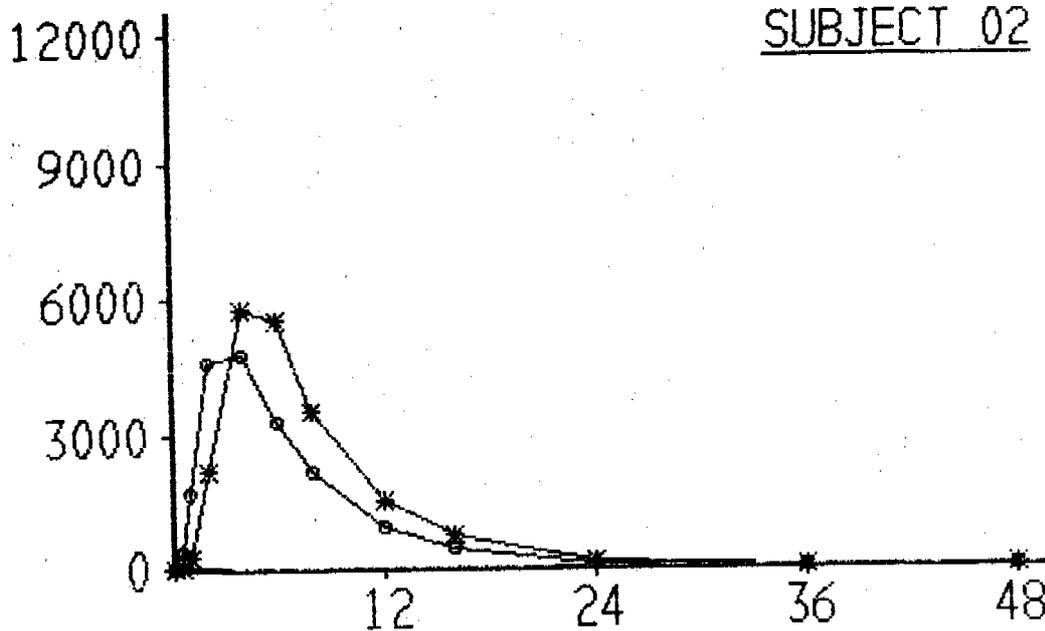
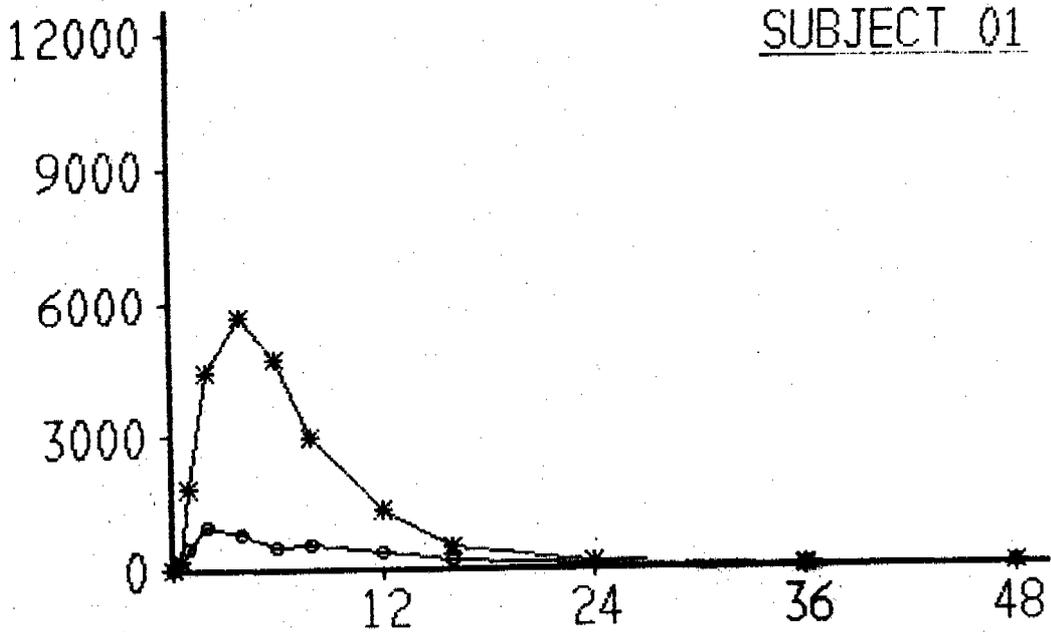
CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :
o--o : FASTING
-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
(A)
(B)

VERTICAL AXIS
CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



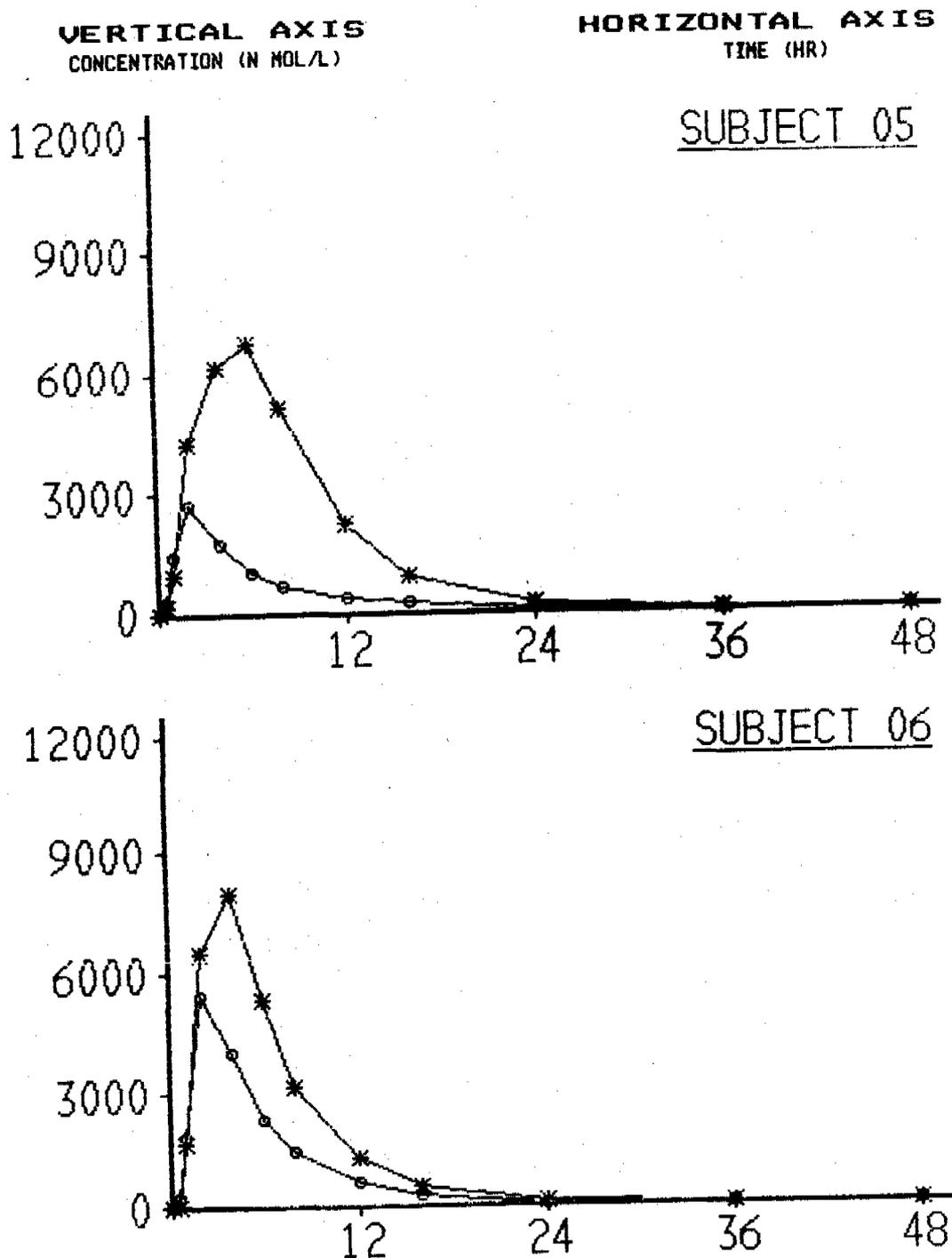
STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 11

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :
 o--o : FASTING
 -- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
 (A)
 (B)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 12

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L.).

LEGEND :

o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

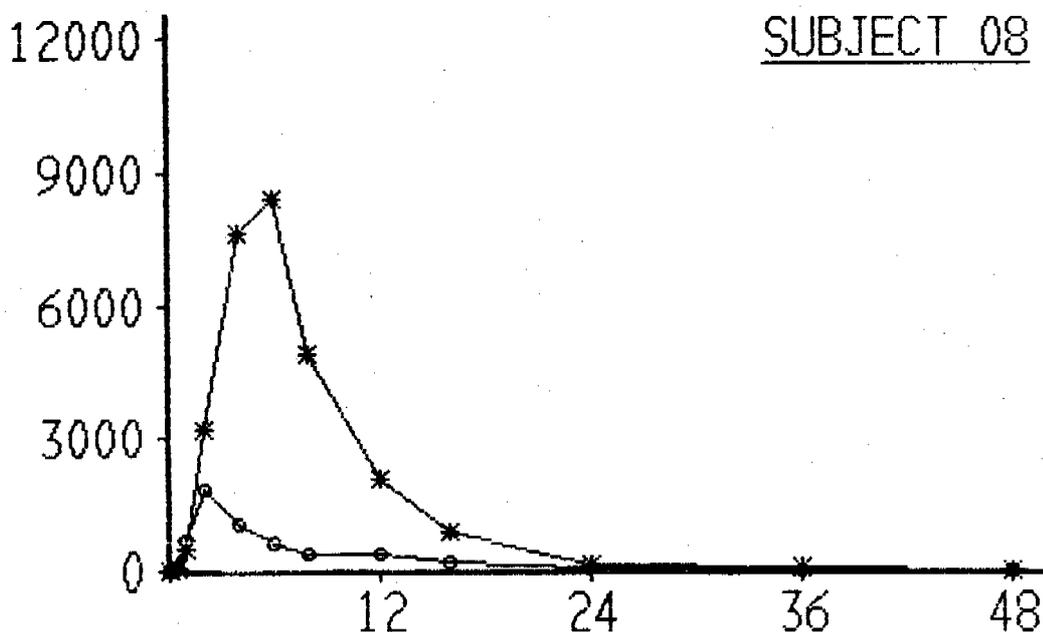
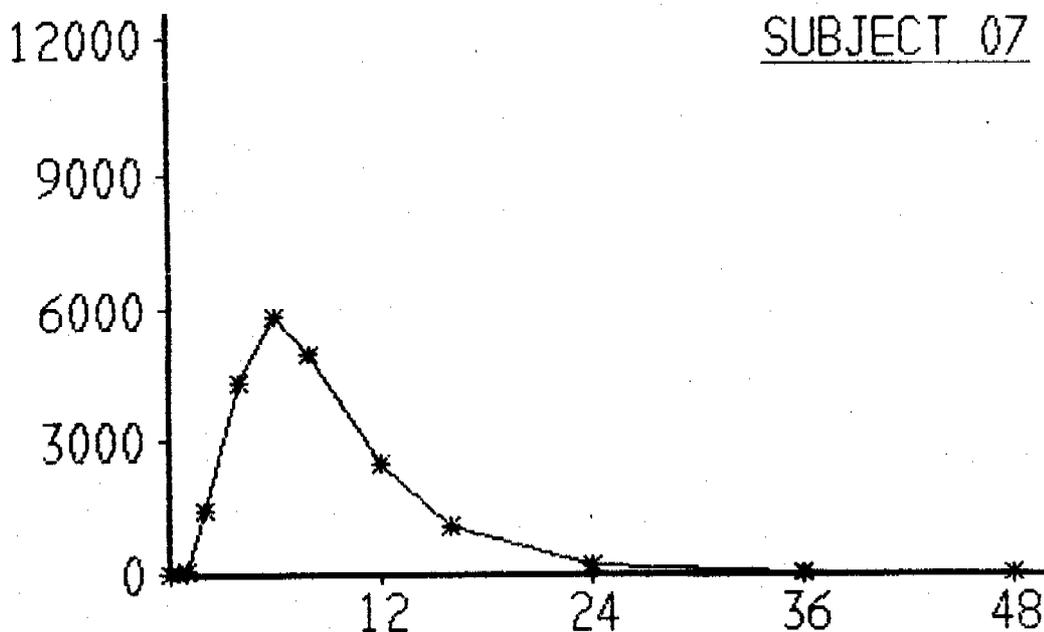
TREATMENT

(A)

(B)

VERTICAL AXIS
CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 13

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :

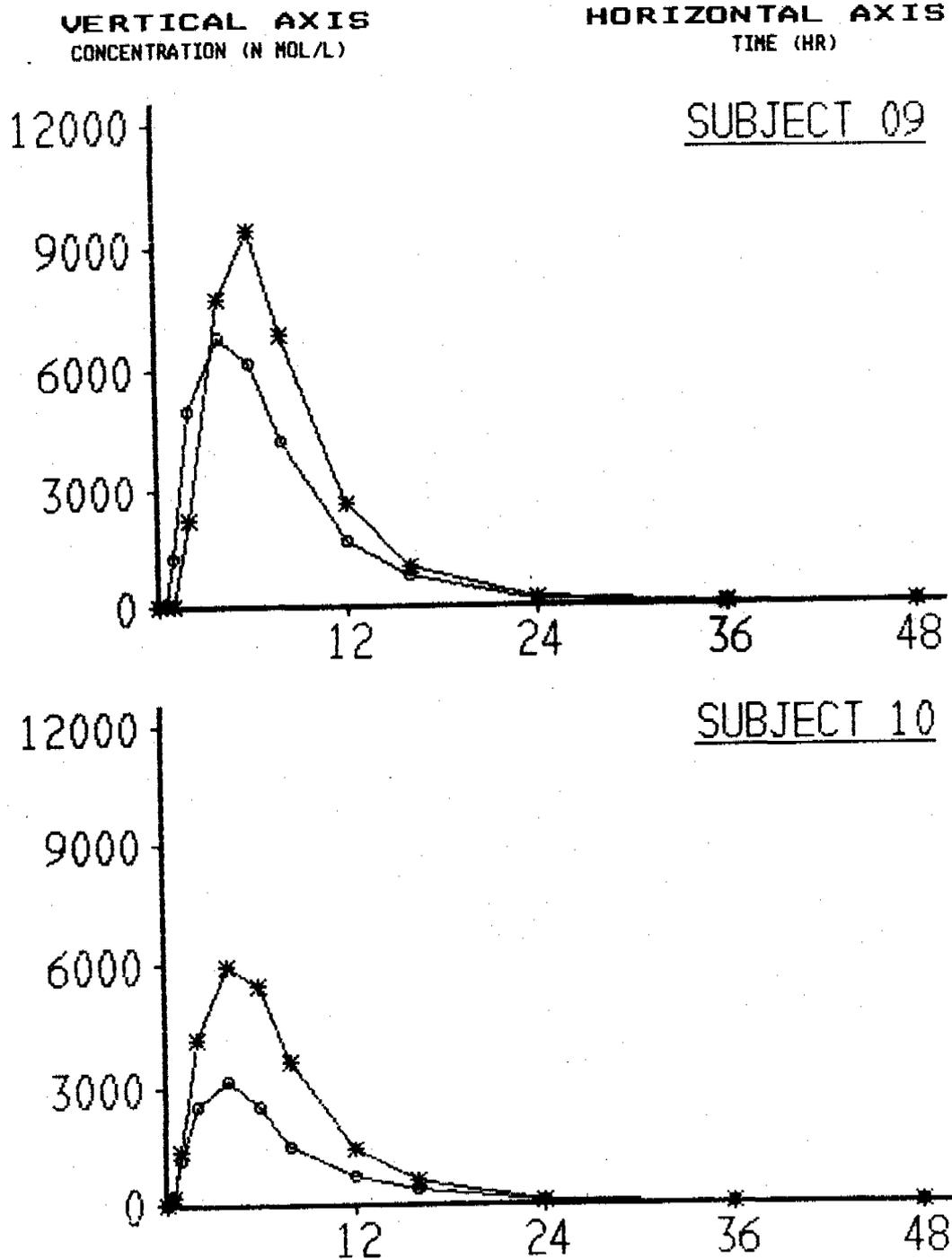
o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT

(A)

(B)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 14

CGP 13 231 CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).

LEGEND :

o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

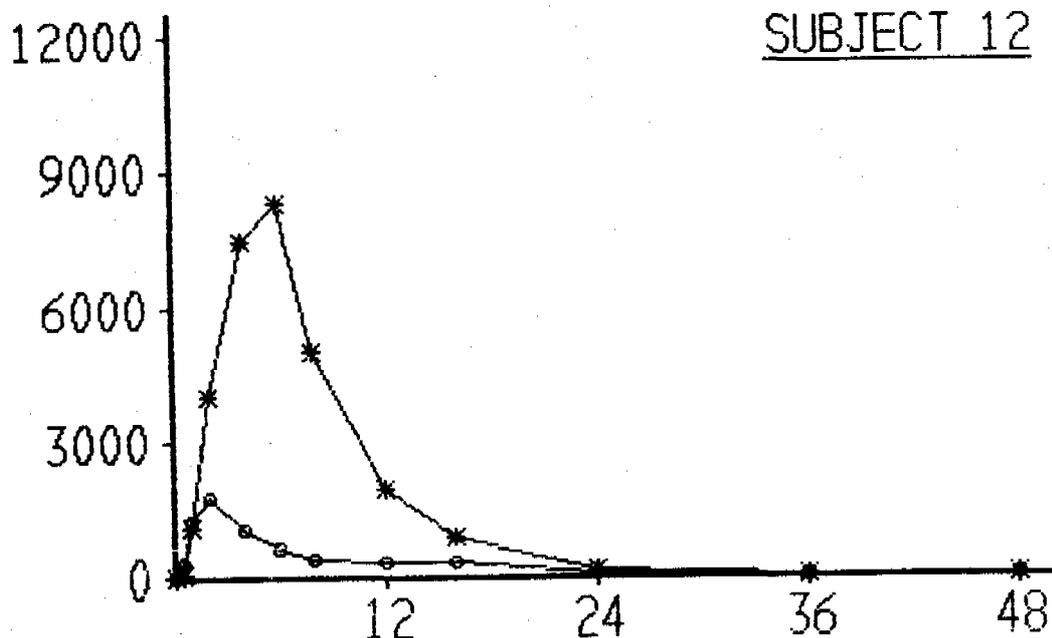
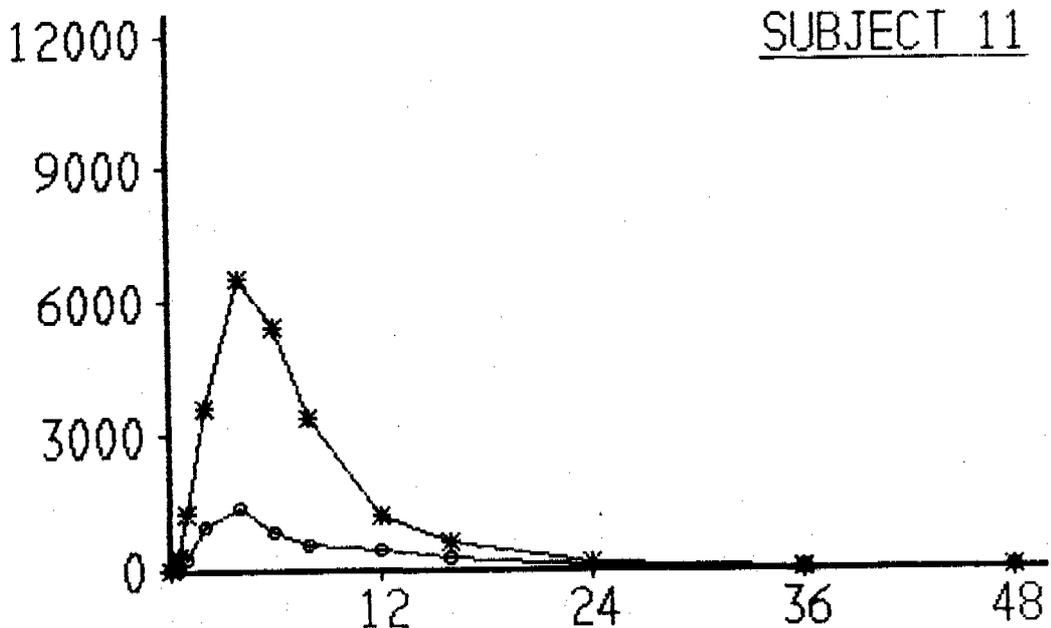
TREATMENT

(A)

(B)

VERTICAL AXIS
CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 15

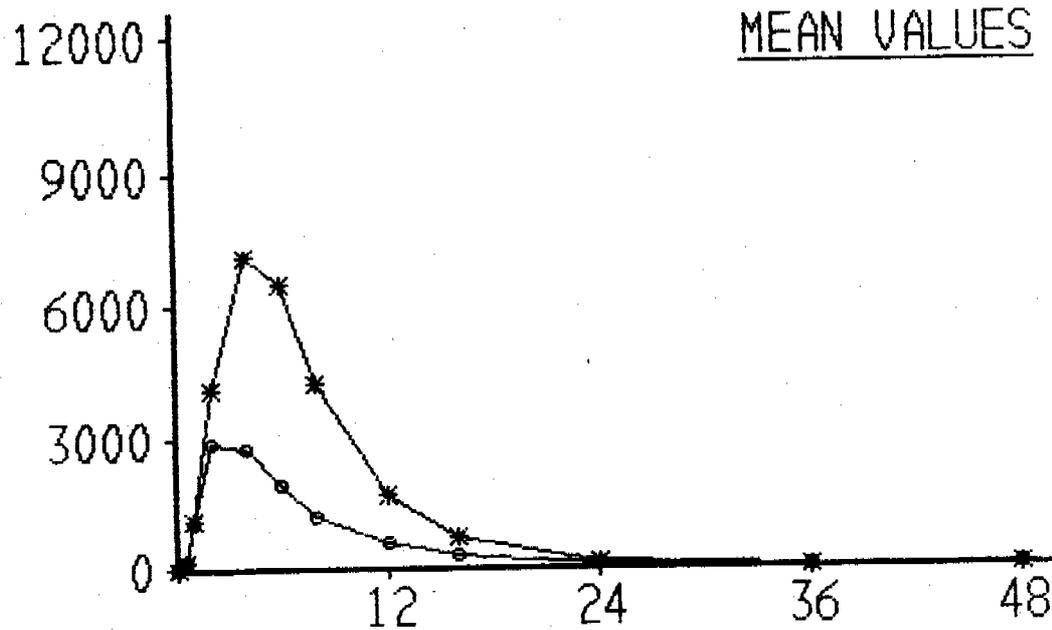
CGP 13 231 MEAN CONCENTRATIONS IN PLASMA (N MOL/L).
(SUBJECT 07 OMITTED)

LEGEND :
o--o : FASTING
-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
(A)
(B)

VERTICAL AXIS
CONCENTRATION (N MOL/L)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HOUR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 16

CGP 6140 MEAN CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).
(SUBJECT 07 OMITTED)

LEGEND :

o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

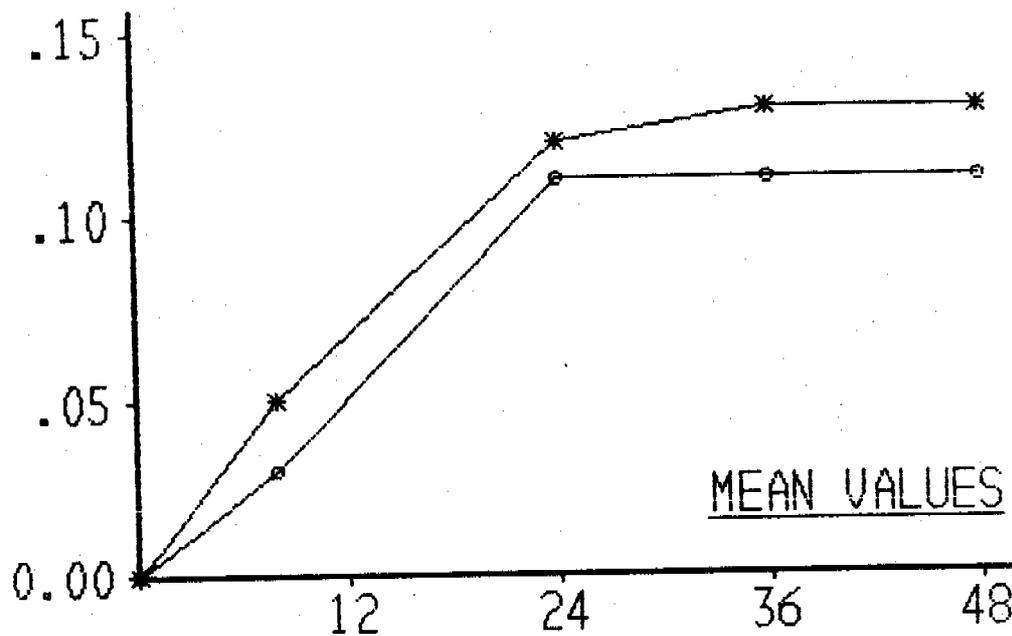
TREATMENT

(A)

(B)

VERTICAL AXIS
CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HOUR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 17

CGP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

LEGEND :

o--o : FASTING

-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

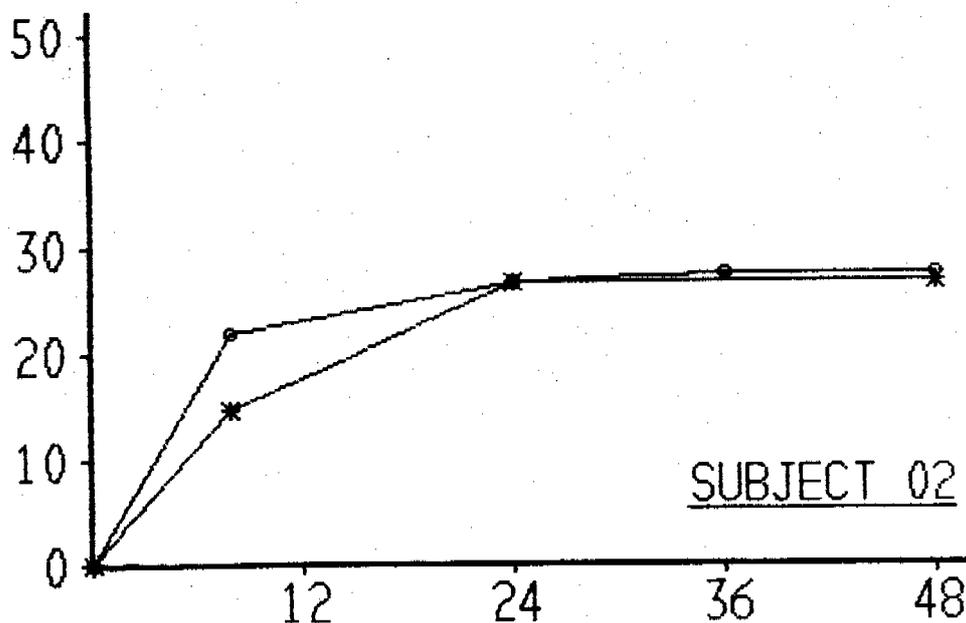
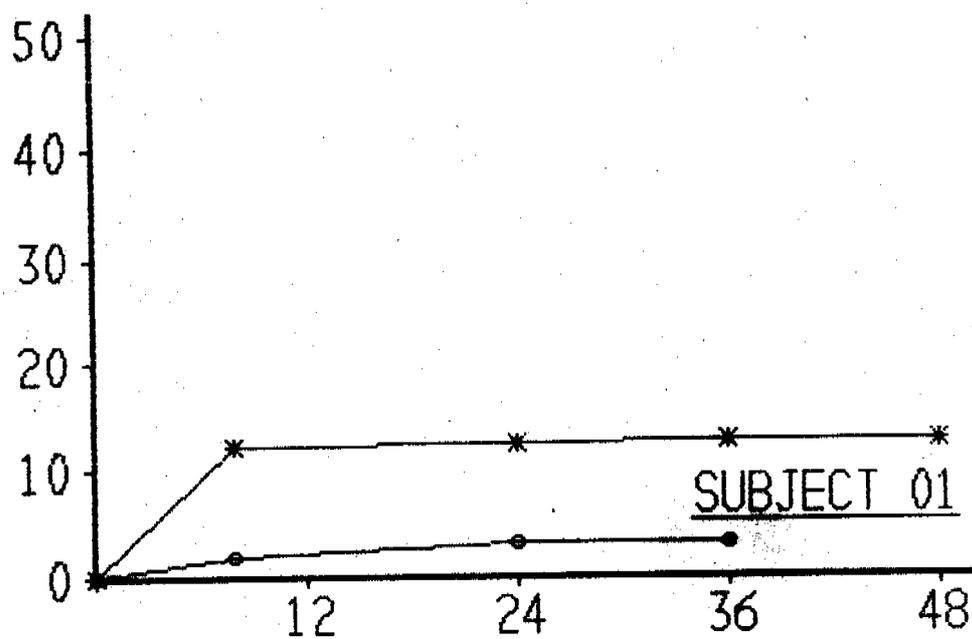
TREATMENT

(A)

(B)

VERTICAL AXIS
CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CCP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CCP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CCP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 18

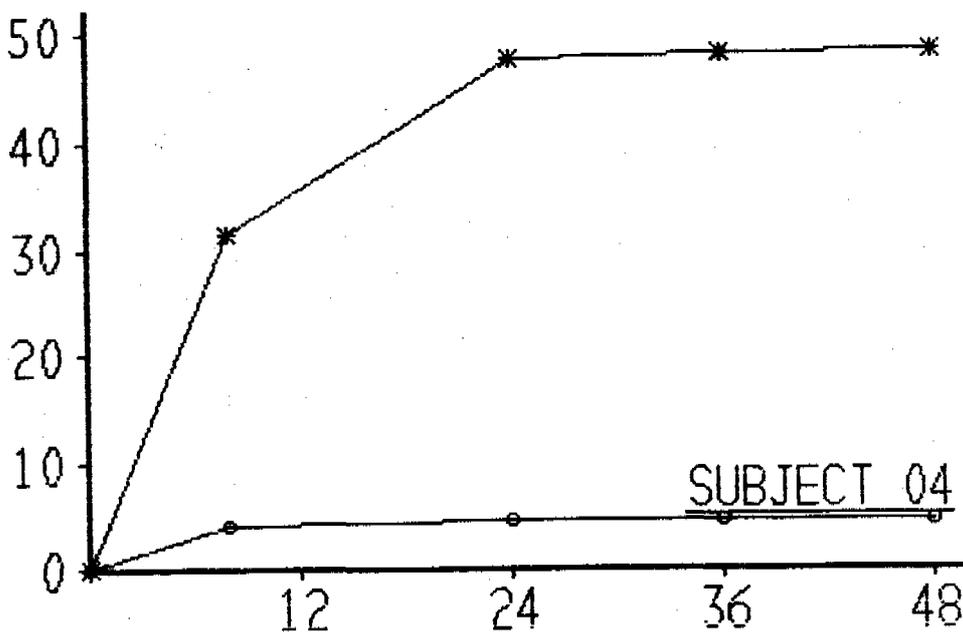
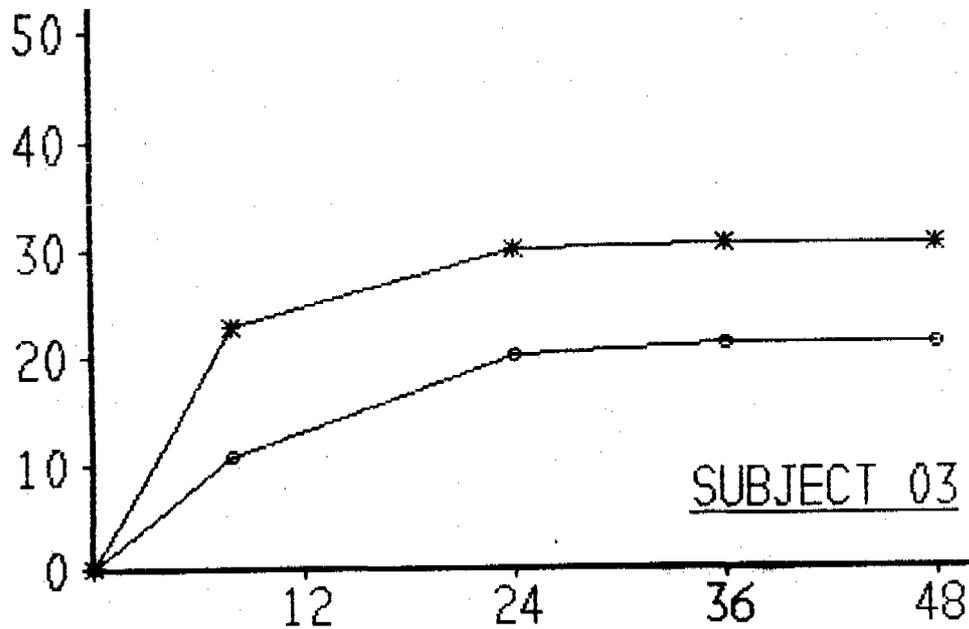
CCP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

LEGEND :
o--o : FASTING
-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
(A)
(B)

VERTICAL AXIS
CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 19

CGP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

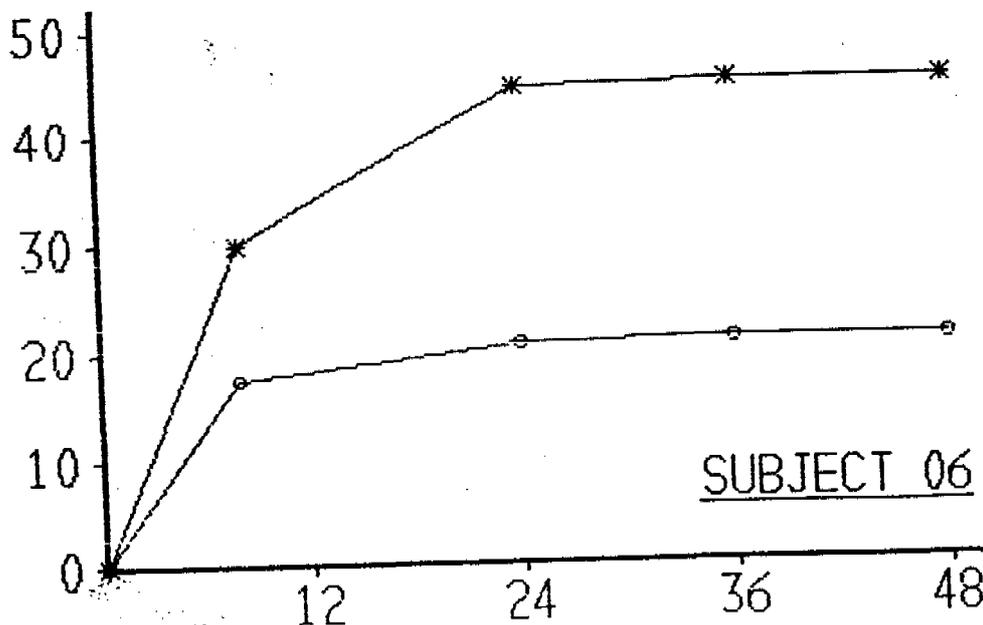
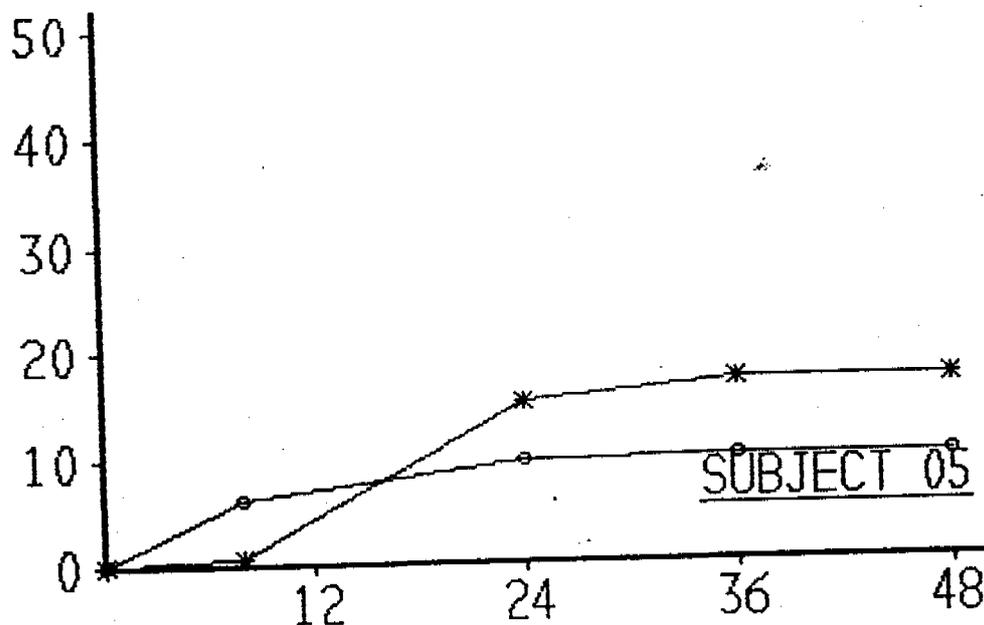
DRAFT

LEGEND :
o--o : FASTING
-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
(A)
(B)

VERTICAL AXIS
CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 20

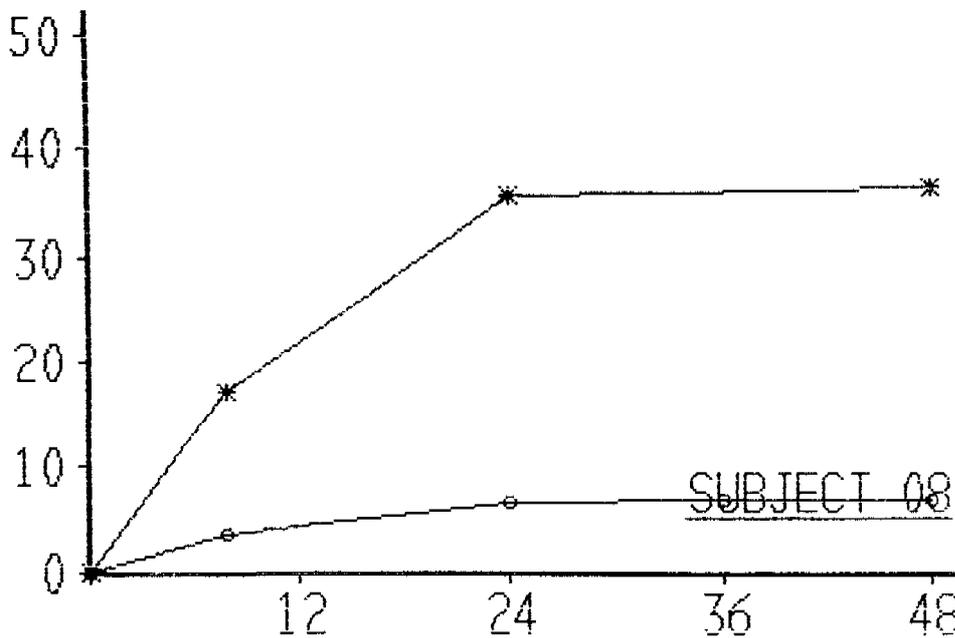
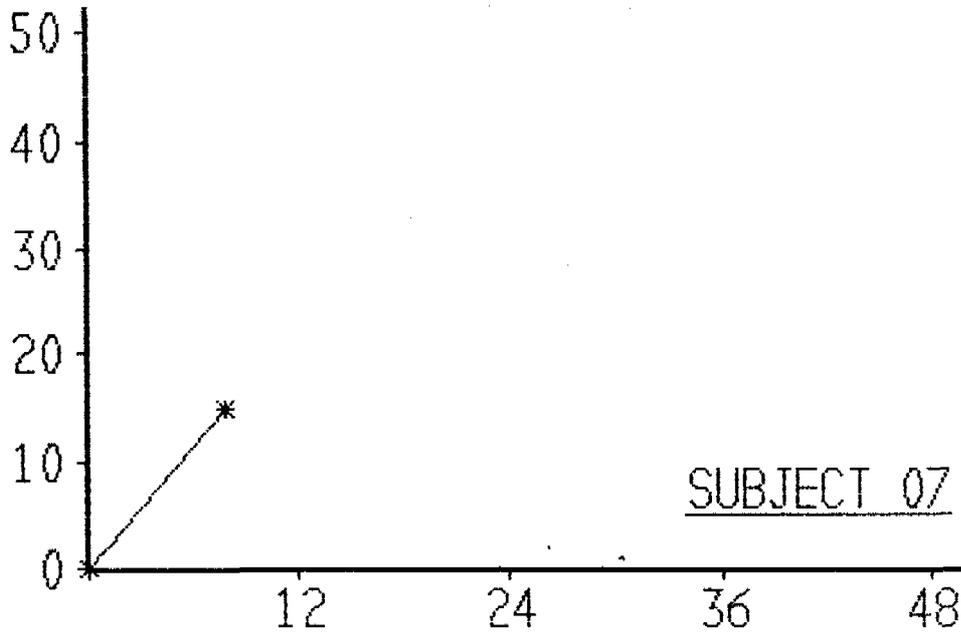
CGP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

LEGEND :
o--o : FASTING
-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
(A)
(B)

VERTICAL AXIS
CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

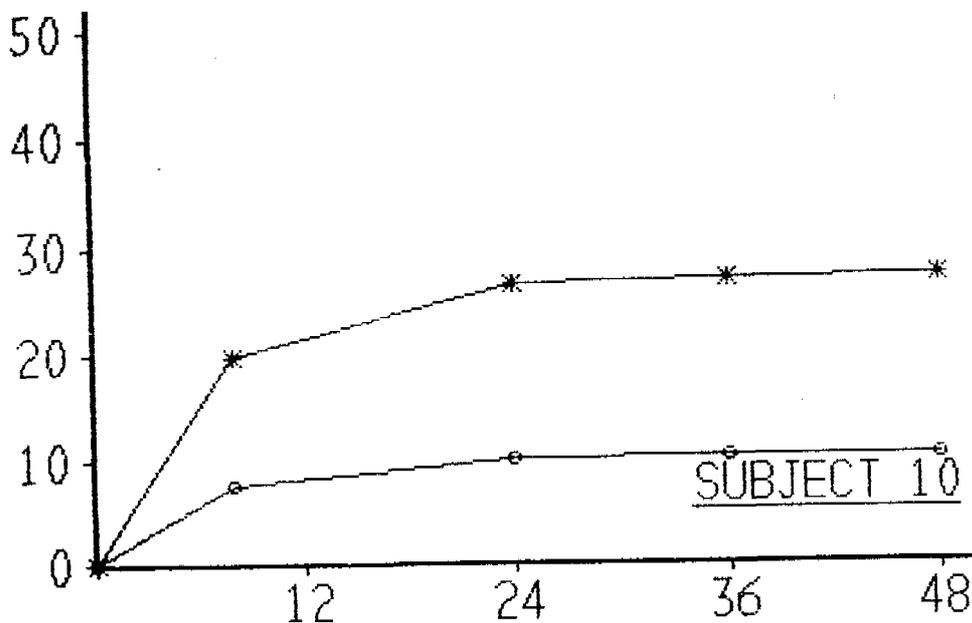
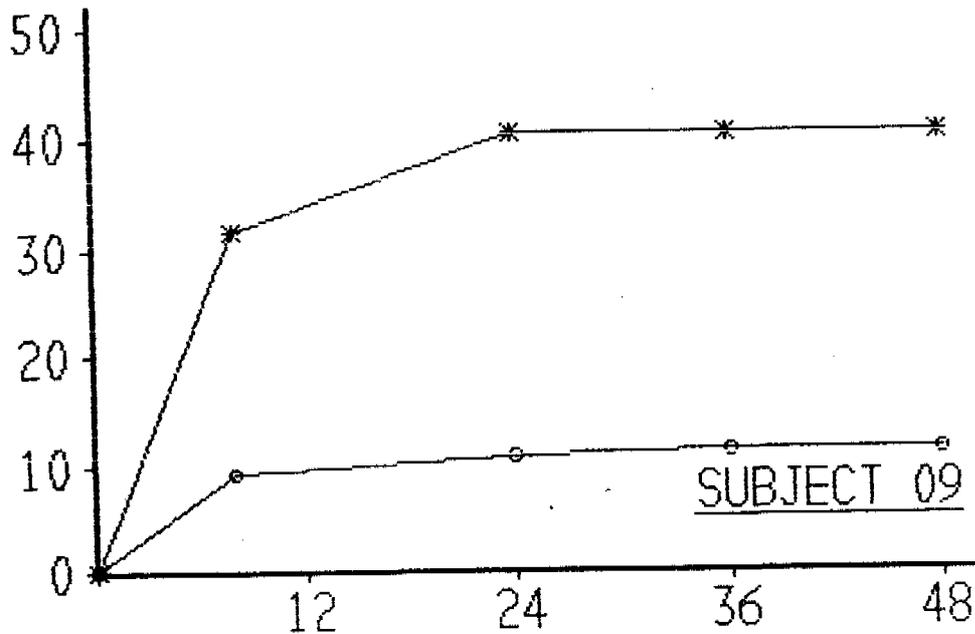
FIGURE 21

CGP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

LEGEND :
 o--o : FASTING
 -- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
 (A)
 (B)

VERTICAL AXIS : CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)
 HORIZONTAL AXIS : TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

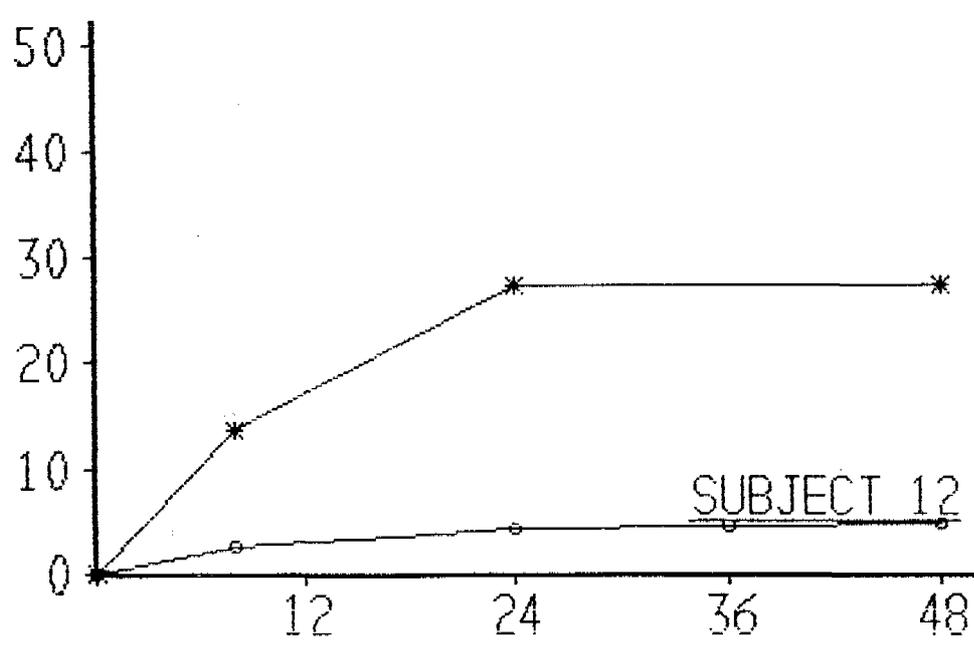
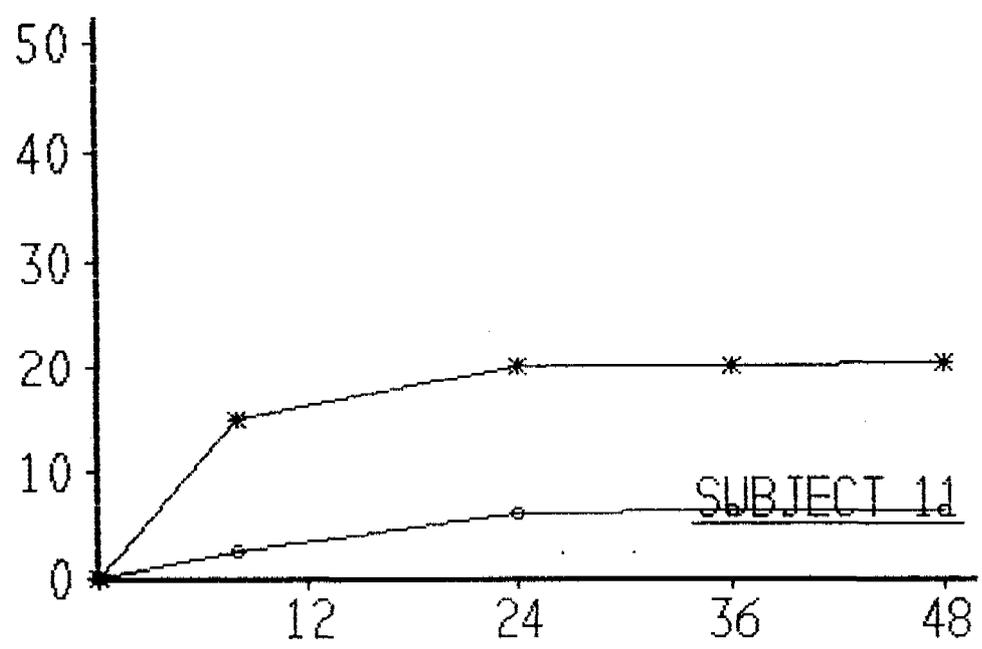
FIGURE 22

CGP 13 231 CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).

LEGEND :
o--o : FASTING
-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
(A)
(B)

VERTICAL AXIS : CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)
HORIZONTAL AXIS : TIME (HR)



STUDY OF A POSSIBLE INFLUENCE OF FOOD ON THE PHARMACOKINETICS OF CGP 6140 AND OF ITS N-OXIDE METABOLITE CGP 13231 AFTER ORAL ADMINISTRATION ON DAYS 1 AND 5 OF A 1200 MG SINGLE DOSE OF CGP 6140 TO ONCHOCERCIASIS PATIENTS FROM MALI (PROJ. 1480).

FIGURE 23

CGP 13 231 MEAN CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE).
(SUBJECT 07 OMITTED)

LEGEND :
o--o : FASTING
-- : AFTER COPIOUS BREAKFAST

TREATMENT
(A)
(B)

VERTICAL AXIS
CUMULATIVE URINARY EXCRETION (% OF DOSE)

HORIZONTAL AXIS
TIME (HOUR)

