



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1006718A3

NUMERO DE DEPOT : 09400290

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 22 Novembre 1994

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 17 Mars 1994 à 14H20 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : ZAMBON GROUP S.p.A.
Via della Chimica 9, I-36100 VICENZA(ITALIE)

représenté(e)s par : VOSSWINKEL Philippe, GEVERS Patents S.A., Brussels Airport
Bus. Park-Holidaystr. 5-1831 DIEGEM.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE AYANT UNE ACTIVITE ANALGESIQUE CONTENANT DU NAPROXENE.

INVENTEUR(S) : Stroppolo Federico, Via Vedreggio 17, CH-6963 Pregassona (CH); Bonadeo Daniele, Via Frattini 12, I-21100 Varese (IT); Vigano' Luigi, Via Tari Cippo 19, CH-6944 Curglià (CH); Gazzaniga Annibale, Via Generale Porro 22, I-20027 Rescaldina (Milan) (IT)

PRIORITE(S) 26.03.93 IT ITA93MI0582

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 22 Novembre 1994
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L.
Directeur.

"Composition pharmaceutique ayant une activité analgésique
contenant du naproxène"

La présente invention concerne une composition pharmaceutique ayant une activité analgésique et, plus particulièrement, elle concerne une composition pharmaceutique contenant comme ingrédient actif de
5 l'acide (S)-2-(6-méthoxy-2-naphtyl)propionique, utilisable pour la préparation de formulations pharmaceutiques pour usage oral.

L'acide (S)-2-(6-méthoxy-2-naphtyl)propionique et ses sels avec des bases organiques ou minérales acceptables
10 sur le plan pharmaceutique ont été décrits pour la première fois dans le brevet US N° 3 904 682 (Syntex Corporation).

Par la suite, les sels de certains médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) avec des amino-
15 acides basiques ont été décrits dans le brevet US N° 4 279 926 (SPA-Società Prodotti Antibiotici S.p.A.) comme étant particulièrement utiles pour la préparation de formulations pharmaceutiques injectables en raison de leur solubilité dans l'eau donnant des
20 solutions aqueuses neutres.

Depuis quelques années, l'acide (S)-2-(6-méthoxy-2-naphtyl)propionique, désigné ci-après par sa dénomination commune internationale (DCI) naproxène, est
25 utilisé en thérapie sous forme d'acide libre ou sous forme d'un sel, en particulier le sel de sodium ou le sel de pipérazine, pour ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques (Merck Index, XI ed., No. 6337, page 1014).

Le naproxène est utilisé par voie orale à des doses
30 quotidiennes de 500-1500 mg. La concentration plasmatique maximale est généralement comprise entre 49

et 90 µg/ml et elle est atteinte en environ deux heures [Verbruggen et Moll, Nonclassical oral formulations of NSAIDs, page 391 - "Therapeutic Applications of NSAIDs", publié par J.P. Famaey, Harold E. Paulus, Marcel Dekker Inc., New York, (1992)1].

5

Il est clair que le besoin de compositions pharmaceutiques pouvant anticiper l'apparition de l'effet pharmacologique des anti-inflammatoires non stéroïdiens est largement ressenti, en particulier dans la thérapie analgésique.

10

Le brevet US N° 4 587 249 (Analgesic Associates) décrit une composition analgésique et anti-inflammatoire contenant une association de caféine et d'un anti-inflammatoire non stéroïdien pouvant augmenter l'effet analgésique et anti-inflammatoire et anticiper son apparition.

15

Tant la caféine que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont couramment utilisés en thérapie analgésique.

20

Le brevet US N° 4 834 966 (Zambon S.p.A.) décrit des compositions hydrosolubles d'ibuprofène contenant 33-46% en poids d'ibuprofène, 34-51% en poids de L-arginine et 9-29% en poids de bicarbonate de sodium, qui permettent d'obtenir une augmentation de la concentration plasmatique maximale d'ibuprofène et une anticipation remarquable du moment d'apparition de l'effet analgésique.

25

Le rapport molaire entre l'arginine et l'ibuprofène doit être de 1,1 à 1,5 alors que le rapport pondéral entre le bicarbonate de sodium et l'ibuprofène est de 0,25 à 0,75.

30

Il a maintenant été trouvé de manière surprenante une composition pharmaceutique contenant du naproxène et de l'arginine, pouvant anticiper de façon significative le début de l'effet analgésique après administration par voie orale.

35

Le but de la présente invention est donc une composition pharmaceutique utilisable pour la préparation de formulations pharmaceutiques pour usage oral, consistant en un mélange de naproxène et d'arginine dans un rapport molaire de 1:0,8 à 1:1,5 et d'une substance basique auxiliaire, pharmaceutiquement compatible, optionnelle, dans un rapport molaire allant jusqu'à 0,7 par rapport au naproxène, de sorte qu'après dissolution dans l'eau, la solution aqueuse résultante ait un pH de 7,5 à 9,0. Le naproxène est utilisé dans le mélange sous forme de l'acide libre. L'arginine est de préférence la L-arginine.

Le rapport molaire entre le naproxène et l'arginine est de préférence entre 1:0,8 et 1:1,2, mieux encore il est de 1:1,1.

Des exemples spécifiques de substances basiques auxiliaires pharmaceutiquement compatibles sont les bases inorganiques comme le bicarbonate de sodium ou de potassium, le carbonate de sodium ou de potassium, le phosphate disodique ou dipotassique, le phosphate tripotassique (Na_3PO_4) ou le phosphate tripotassique (K_3PO_4) ou des bases organiques comme le citrate de sodium ou de potassium, le tartrate de sodium ou de potassium, la N-méthylglucamine, la D-glucamine ou la glucosamine, et leurs mélanges.

On préfère utiliser le bicarbonate de sodium ou de potassium, mais exclusivement pour des raisons pratiques et économiques.

De préférence, le rapport molaire entre le naproxène et la substance basique auxiliaire pharmaceutiquement compatible, lorsqu'elle est présente, est compris entre 1:0,2 et 1:0,4.

La composition pharmaceutique, objet de la présente invention, permet d'obtenir une anticipation remarquable de l'apparition de l'effet analgésique après administration orale et elle est particulièrement

utilisable pour la préparation de formulations pharmaceutiques pour usage oral comme des comprimés, des comprimés effervescents, des granulés, des poudres, des sirops et des solutions.

5 La caractéristique essentielle de la composition objet de la présente invention est l'arginine.

Il est utile de souligner que l'arginine peut également être présente en défaut stoechiométrique par rapport à la quantité molaire de naproxène. En outre, la
10 composition pharmaceutique de la présente invention est hydrosoluble et donne des solutions aqueuses avec un pH de 7,5 à 9,0.

Il est évident pour l'homme de métier que le pH de la solution aqueuse est essentiellement dû à la présence de
15 l'arginine et en conséquence, quand l'arginine est en excès molaire, l'addition de la substance basique auxiliaire peut ne pas être nécessaire.

Le choix de la substance basique auxiliaire pharmaceutiquement compatible éventuelle a également
20 pour fonction d'améliorer la caractéristique de la formulation pharmaceutique finie.

Par exemple, l'utilisation d'une base inorganique comme le bicarbonate de sodium ou de potassium améliore les caractéristiques rhéologiques du mélange le rendant
25 particulièrement approprié à la granulation et à la compression.

La préparation des compositions pharmaceutiques objet de la présente invention est effectuée par mélange selon les techniques classiques.

30 Comme déjà souligné, les compositions objet de la présente invention permettent d'obtenir une anticipation significative de l'apparition de l'effet analgésique par rapport aux formulations sur le marché contenant du naproxène sodique (exemple 16).

35 Une anticipation significative de l'apparition de l'effet analgésique due à une augmentation de la

concentration plasmatique maximale est obtenue également avec les compositions de la présente invention, si on les compare à des compositions contenant une quantité équivalente de naproxène sous forme du sel d'arginine (exemple 17).

Il est intéressant de noter que l'aire sous courbe [AUC (Area under Curve)] est essentiellement la même dans les compositions de l'invention et dans les formulations contenant du naproxène sodique présentes sur le marché ou dans les formulations contenant seulement le sel d'arginine du naproxène.

D'un point de vue pratique, ceci signifie que l'effet analgésique commence en avance (généralement après quelques minutes) et dure plus longtemps.

On n'a pas encore élucidé le mécanisme grâce auquel les compositions de l'invention donnent lieu à une telle anticipation remarquable de l'apparition de l'effet analgésique du naproxène par rapport aux formulations commerciales du naproxène sodique.

Ce résultat ne semble pas dépendre d'une salification partielle ou totale du naproxène résultant d'une étape de dissolution plus rapide au niveau gastrique, car on sait que le sel de sodium du naproxène est beaucoup plus soluble, et permet donc une plus grande vitesse de dissolution au niveau gastrique, que le sel d'arginine [A.Fini et al., Pharm. Acta Helv., 60(2), 58-62, (1985)].

A titre d'hypothèse, on pourrait suggérer que l'arginine a un rôle actif au niveau gastrique dans l'étape d'absorption du naproxène sous forme acide libre.

Par ailleurs, les compositions objet de la présente invention se comportent différemment au niveau gastrique par rapport aux compositions contenant le sel de naproxène avec l'arginine.

En fait, la présence d'un léger excès d'arginine ou de faibles quantités d'une substance basique auxiliaire pharmaceutiquement compatible, selon l'invention, permet d'augmenter de manière significative le pourcentage d'ingrédient actif (naproxène) dissous dans l'estomac par rapport à la dissolution gastrique du simple sel d'arginine (exemple 18).

Pour la préparation de formulations pharmaceutiques comme des comprimés, des comprimés effervescents, des granulés, des poudres, des sirops et des solutions, d'autres excipients convenant pour un usage pharmaceutique comme, par exemple, des édulcorants, des aromatisants, des mélanges effervescents et des colorants, peuvent être ajoutés aux compositions objet de la présente invention.

De préférence, les formulations pharmaceutiques contiendront une quantité de naproxène égale à 125, 250 ou 500 mg.

La préparation des formulations pharmaceutiques est effectuée selon les techniques classiques de granulation, de compression et de dilution.

Pour mieux illustrer la présente invention, sans la limiter, on donne maintenant les exemples suivants.

Exemple 1

On prépare en mélangeant les deux poudres, tamisées séparément, dans un mélangeur jusqu'à homogénéité, un mélange ayant la composition suivante

naproxène	500 g
L-arginine	416 g

La solution aqueuse obtenue en dissolvant 0,916 g du mélange résultant dans 200 ml d'eau a un pH de 8,2.

Exemple 2

On prépare par granulation par voie humide un mélange ayant la composition suivante

naproxène	500 g
L-arginine	416 g

et on sèche le granulé dans une étuve statique.

Exemple 3

On prépare en mélangeant dans un mélangeur jusqu'à
homogénéité les trois poudres, tamisées séparément, un
5 mélange ayant la composition suivante

naproxène	500	g
L-arginine	302,5	g
bicarbonate de sodium	73	g.

Exemple 4

10 On prépare par granulation par voie humide un mélange
ayant la composition suivante

naproxène	500	g
L-arginine	302,5	g
bicarbonate de sodium	73	g

15 et on sèche le granulé dans une étuve statique.

Exemple 5

On prépare en mélangeant dans un mélangeur jusqu'à
homogénéité les trois poudres, tamisées séparément, un
mélange ayant la composition suivante

20

naproxène	500	g
L-arginine	378,2	g
bicarbonate de sodium	36,5	g.

Exemple 6

25 On prépare par granulation par voie humide un mélange
ayant la composition suivante

naproxène	500	g
L-arginine	378,2	g
bicarbonate de sodium	36,5	g

et on sèche le granulé dans une étuve statique.

30

Exemple 7

On prépare en mélangeant, dans un mélangeur jusqu'à
homogénéité, les deux poudres tamisées séparément, un
mélange ayant la composition suivante

35

naproxène	500	g
L-arginine	560	g.

On peut également granuler le mélange avec de l'eau et sécher le granulé dans une étuve statique.

Exemple 8

On prépare par granulation par voie humide un mélange
5 ayant la composition suivante

naproxène	500 g
L-arginine	378,2 g
bicarbonate de sodium	54,7 g

et on sèche le granulé dans une étuve statique.

10 Exemple 9

On ajoute du saccharose (1939 g), de la saccharine sodique (20 g), de l'aspartame (25 g) et un arôme menthe (100 g) à un mélange préparé comme décrit dans l'exemple 1.

15 Le mélange résultant est partagé dans environ 1000 sachets ayant la composition suivante (3 g en tout)

naproxène	500 mg
L-arginine	416 mg
saccharose	1939 mg
20 saccharine sodique	20 mg
aspartame	25 mg
arôme menthe	100 mg.

Exemple 10

25 On ajoute du saccharose (1939 g), de la saccharine sodique (20 g), de l'aspartame (25 g) et un arôme menthe (100 g) à un granulé préparé comme dans l'exemple 2.

30 Le mélange résultant est réparti dans environ 1000 sachets en papier/aluminium/polyéthylène ayant la composition suivante (3 g en tout)

naproxène	500 mg
L-arginine	416 mg
saccharose	1939 mg
saccharine sodique	20 mg
35 aspartame	25 mg
arôme menthe	100 mg

Ou bien, on répartit le mélange dans des sachets contenant 1,5 g ou 0,75 g, correspondant respectivement à 250 ou 125 mg de naproxène.

Exemple 11

5 On ajoute de la cellulose microcristalline (116 g), de la polyvinylpyrrolidone réticulée (40 g) et du stéarate de magnésium (8 g) à un granulé préparé comme décrit dans l'exemple 2 et on mélange jusqu'à homogénéité le mélange résultant.

10 Le mélange est comprimé pour obtenir des comprimés (1,080 g) contenant chacun 500 mg de naproxène.

On peut également préparer des comprimés pesant 0,540 g ou 0,270 g chacun et contenant respectivement 250 mg ou 125 mg de naproxène.

15 Exemple 12

On ajoute du sorbitol (1939 g), de la saccharine sodique (20 g), de l'aspartame (60 g) et un arôme abricot (100 g) à un granulé préparé comme décrit dans l'exemple 4.

20 On répartit le mélange résultant dans environ 1000 sachets papier/aluminium/polyéthylène à raison de 3 g dans chaque sachet.

On peut également répartir le mélange dans des sachets contenant 1,5 g ou 0,75 g, correspondant respectivement à 250 ou 125 mg de naproxène.

25 Exemple 13

On ajoute du xylitol (900,3 g), de la saccharine sodique (25 g), de l'aspartame (60 g) et un arôme anis (100 g) à un mélange préparé comme décrit dans l'exemple 6.

30 On répartit le mélange résultant dans environ 1000 sachets ayant la composition suivante (2 g en tout)

	naproxène	500 mg
	L-arginine	378,2 mg
35	bicarbonate de sodium	36,5 mg
	xylitol	900,3 mg

saccharine sodique	25	mg
aspartame	60	mg
arôme anis	100	mg

Exemple 14

5 On ajoute du bicarbonate de sodium (800 g), du bitartrate de sodium (900 g), de l'aspartame (40 g) et un arôme (100 g) à un mélange préparé comme décrit dans l'exemple 7.

10 Le mélange résultant est comprimé en obtenant des comprimés effervescents (2,9 g) contenant chacun 500 mg de naproxène.

On peut également préparer des comprimés effervescents pesant 1,45 g et contenant chacun 250 mg de naproxène.

15

Exemple 15

On ajoute du bicarbonate de sodium (800 g), du bitartrate de sodium (900 g), du saccharose (1140 g) et un arôme (100 g) à un mélange préparé comme décrit dans l'exemple 7.

20 On comprime le mélange résultant en obtenant des comprimés effervescents (4 g) contenant chacun 500 mg de naproxène.

On peut également préparer des comprimés effervescents pesant 2 g ou 1 g chacun et contenant respectivement 250 ou 125 mg de naproxène.

25

Exemple 16

On administre une seule dose, par voie orale, à douze sujets âgés de $32,5 \pm 4,05$ ans, de solutions aqueuses d'un granulé préparé comme décrit dans l'exemple 1, contenant 30 500 mg de naproxène (traitement A) et d'un granulé du commerce de naproxène sodique contenant une quantité équivalente d'ingrédient actif (traitement B).

Chaque sujet est apparemment en bonne santé, en particulier en ce qui concerne les fonctions rénale, 35 hépatique et hématopoïétique.

Chaque sujet reçoit les deux préparations en deux sessions de traitement effectuées à deux semaines d'intervalle, en rendant aléatoire l'ordre d'administration.

5 Pendant chaque session, on prélève (le matin) des échantillons de base de sang veineux de chaque sujet à jeun, avant l'administration par voie orale de la préparation A ou B. On prélève également d'autres échantillons de sang veineux 0,25, 0,50, 0,75, 1, 2, 3,
10 4, 8, 12 et 24 heures après traitement.

La détermination analytique du naproxène dans les échantillons sanguins est effectuée en suivant le procédé par HPLC (chromatographie liquide sous pression élevée) décrite ci-après.

15 Conditions chromatographiques :

- appareil HP 1090 L équipé d'un détecteur à groupement de diodes
- colonne HPLC Hypersil ODS (5 μ m, 100x2,1 mm) plus une précolonne Hypersil ODS (5 μ m, 20x2,1 mm)
- 20 - phase mobile: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,03M (corrigé à pH 3 avec un mélange H_3PO_4 : CH_3OH de 48:52)
- débit: 0,5 ml/mn
- température de colonne: 40°C
- longueur d'onde: 230,4 nm
- 25 - étalon interne: une solution de flurbiprofène dans le méthanol (0,15 mg/ml).

L'étalon interne (0,2 ml) est ajouté à du plasma (0,1 ml). Le tout est mélangé et laissé au repos.

30 Au bout de 30 mn, on le centrifuge à 4500 t/10 mn. Le surnageant limpide (10 μ l) est injecté dans le système HPLC.

Dans les conditions de fonctionnement décrites, les temps de rétention sont les suivants:

naproxène = 3,8 minutes

35 étalon interne = 8,7 minutes

les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 1 suivant.

Tableau 1

Concentration plasmatique moyenne du naproxène après traitement par voie orale par une solution d'une composition pharmaceutique selon la présente invention (traitement A) et après traitement par voie orale par une composition du commerce (traitement B).

Dose administrée : 500 mg d'ingrédient actif

Traitement	Concentration plasmatique du naproxène (µg/ml)									
	Temps après traitement (h)									
	0,25	0,50	0,75	1	2	3	4	8	12	24
A	52,2	58,6	69,8	61,3	58,6	53,3	48,4	37,3	29,9	18,0
B	13,0	22,0	31,1	43,5	61,8	63,4	56,0	39,9	32,4	18,0

Paramètres pharmacocinétiques

On calcule et on évalue les paramètres suivants.

On calcule l'aire sous courbe (AUC) de la concentration plasmatique de naproxène du temps "zéro" au temps "24 heures" ($AUC_{0-24h} = AUC_{0-24h}$) exprimée en $\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$, selon la méthode de la règle trapézoïdale (Gibaldi M. et Perrier D., "Pharmacokinetics", pages 293-296, Marcel Dekker Inc. New York 1975).

L'aire sous courbe de la concentration plasmatique du naproxène du temps "zéro" au temps "infini" (AUC_{tot}) a été calculée par la formule suivante

$$AUC_{0-24h} + AUC_{24h-\infty}$$

où

$$AUC_{24h-\infty} = \frac{\text{concentration à 24h}}{K_e}$$

et K_e = constante d'élimination

Le temps du maximum moyen exprimé en heures a été obtenu en faisant la moyenne des temps de maximum individuels.

5 La concentration plasmatique moyenne (C_{max}) exprimée en $\mu\text{g/ml}$ a été calculée en faisant la moyenne des valeurs maximales individuelles des concentrations.

Le temps de décalage (h) est le délai entre l'administration du médicament et le début de l'absorption.

10 Les valeurs des paramètres pharmacocinétique décrits ci-dessus sont indiquées dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2

15 Paramètres pharmacocinétiques obtenus après traitement par voie orale avec une solution d'une composition pharmaceutique selon l'invention (préparation A) et après traitement par voie orale avec une solution d'une composition du commerce (préparation B).

Dose administrée: 500 mg d'ingrédient actif.

20	Paramètres pharmacocinétiques	Préparation A	Préparation B
	AUC_{obs} ($\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$)	812	835
	AUC_{tot} ($\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$)	1192	1041
	Temps du maximum (h)	1,22	2,63
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	75,4	70,6
25	Décalage (h)	0,02	0,12

D'après les valeurs reportées dans le tableau, il est évident que les compositions objet de la présente invention présentent une anticipation remarquable du début de l'effet analgésique.

30 En fait, le temps du maximum et le décalage sont nettement inférieurs à ceux d'une composition du commerce de naproxène sodique et la concentration maximale (C_{max}) est supérieure.

Exemple 17

On administre en une seule dose, par voie orale, à six volontaires mâles adultes en bonne santé et à jeun, des solutions aqueuses d'un granulé préparé comme décrit dans l'exemple 6, contenant 250 mg de naproxène, de l'arginine et du bicarbonate de sodium (traitement A) et d'un granulé contenant une quantité équivalente d'ingrédient actif mais sous forme du sel d'arginine et sans bicarbonate de sodium (traitement B).

Les solutions ont été administrées dans les deux cas selon un schéma d'expériences croisées, aléatoire, équilibré et ouvert. On observe entre les traitements une période d'élimination de 7 jours.

Pour chaque traitement, on prélève un échantillon de base de sang veineux de chaque sujet à jeun, avant l'administration par voie orale de la préparation A ou B. D'autres échantillons de sang veineux sont également prélevés 0,17, 0,33, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 8, 12, 24, 30 et 36 heures après traitement.

La détermination analytique du naproxène dans les échantillons sanguins est effectuée par HPLC avec détection U.V.

Conditions chromatographiques:

- colonne HPLC Hypersil ODS (5 µm, 100x2,1 mm) plus une précolonne Hypersil ODS (5 µm, 20x2,1 mm)
- phase mobile: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,03M (corrigé à pH 3 avec un mélange H_3PO_4 : CH_3OH à 48:52)
- débit: 0,5 ml/mn
- température de colonne: 40°C
- longueur d'onde: 230,4 nm
- étalon interne: une solution de flurbiprofène dans du méthanol (0,15 mg/ml).

L'étalon interne (0,2 ml) est ajouté à du plasma (0,1 ml). Le tout est mélangé et laissé au repos à 4°C.

Au bout de 30 mn, on le centrifuge à 4500 t/10 mn. Le surnageant limpide (0,1 ml) est injecté dans le système

HPLC. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 3 suivant.

Tableau 3

5 Concentration plasmatique moyenne de naproxène après traitement par voie orale avec une solution d'une composition pharmaceutique selon la présente invention (traitement A) et après traitement par voie orale avec une composition contenant seulement du naproxène sous

10 Dose administrée: 250 mg d'ingrédient actif

Concentration plasmatique du naproxène ($\mu\text{g/ml}$)			
Temps après traitement (h)	Traitement A	Traitement B	
	0,17	20,0	19,1
	0,33	28,5	27,7
15	0,5	30,4	29,3
	0,75	35,2	31,2
	1	33,6	30,6
	1,5	32,0	29,5
	2	30,6	29,3
20	2,5	28,5	27,9
	3	26,5	26,7
	4	25,1	24,2
	8	19,8	18,7
	12	16,6	15,0
25	24	10,8	9,02
	30	6,65	6,31
	36	3,60	4,20

Paramètres pharmacocinétiques

On calcule et on évalue les paramètres suivants.

30 On calcule l'aire sous courbe de la concentration plasmatique du naproxène du temps "zéro" au temps "36 heures" ($\text{AUC}_{0-36\text{h}} = \text{AUC}_{0 \rightarrow 36\text{h}}$) exprimée en $\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$, selon la méthode de la règle trapézoïdale (Gibaldi M. et

Perrier D., "Pharmacokinetics", pages 293-296, Marcel Dekker Inc., New York 1975).

L'aire sous courbe de la concentration plasmatique de naproxène du temps "zéro" au temps "infini" (AUC_{tot}) est calculée par la formule suivante

$$AUC_{0 \rightarrow 36h} + AUC_{36h \rightarrow \infty}$$

où

$$AUC_{36h \rightarrow \infty} = \frac{\text{concentration à 36h}}{K_e}$$

et K_e = constante d'élimination

Le temps du maximum moyen exprimé en heures a été obtenu en faisant la moyenne des temps du maximum individuels.

La concentration plasmatique moyenne (C_{max}) exprimée en $\mu\text{g/ml}$ a été calculée en faisant la moyenne des valeurs maximales individuelles des concentrations.

La demi-durée de vie d'élimination ($t_{1/2}$) est exprimée en heures.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques susmentionnés sont reportées dans le tableau 4 suivant.

Tableau 4

Paramètres pharmacocinétiques obtenus après traitement par voie orale par une solution d'une composition pharmaceutique selon l'invention (préparation A) et après traitement par voie orale par une solution d'une composition contenant seulement une quantité équivalente de naproxène sous forme du sel d'arginine (préparation B).

Dose administrée: 250 mg d'ingrédient actif.

Paramètres pharmacocinétiques	Préparation A	Préparation B
AUC _{obs} ($\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$)	570	493
AUC _{tot} ($\mu\text{g} \times \text{h} \times \text{ml}^{-1}$)	592	535
Temps du maximum (h)	0,70	0,68
5 C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	36,8	32,4
t _{1/2} (h)	11,8	12,0

D'après les valeurs indiquées dans le tableau, il est évident qu'une composition contenant du naproxène, de l'arginine et du bicarbonate de sodium dans le rapport 1:1:0,2, selon la présente invention, permet d'obtenir une concentration plasmatique maximum (C_{max}) nettement plus élevée que celle d'une composition contenant seulement le sel d'arginine de naproxène. Ceci signifie que l'effet analgésique de la composition de la présente invention est plus important et plus rapide.

Exemple 18

Afin de simuler l'acidité produite par le suc gastrique, on traite par HCl 0,03N (30 ml) des solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé préparé comme décrit dans l'exemple 8, contenant 200 mg de naproxène, de l'arginine et du bicarbonate de sodium (préparation A), et d'un granulé, contenant une quantité équivalente d'ingrédient actif mais sous forme du sel d'arginine et sans bicarbonate de sodium (préparation B).

On filtre les suspensions résultantes sur une membrane filtrante Millipore (0,8 μm).

On effectue selon le mode opératoire suivant une détermination quantitative du naproxène présent dans la suspension de départ, dans la solution filtrée et dans le résidu sur le filtre.

Appareils: chromatographe en phase liquide Hewlett-Packard (modèle 1050 et modèle 1090A) avec un détecteur U.V. à longueur d'onde modifiable.

Systeme d'enregistrement de données Hewlett-Packard (modèle 3359A).

Colonne: Hewlett-Packard RP-18, 200x4,6 nm, 5 µm.

Conditions chromatographiques:

- 5 - phase mobile: hydroxyde de tétrabutylammonium 0,005M corrigé à pH 7,0 avec un mélange acide phosphorique: acétonitrile de 62:38
- débit : 2,0 ml/mn
- longueur d'onde : 270 nm
- 10 - température de l'éluant : température ambiante
- température de colonne : 40°C
- volume injecté : 10 µl
- durée de rétention : 2,2 mn.

15 Préparation de la solution étalon : on dissout du naproxène (200 mg) dans la phase mobile jusqu'à un volume de 100 ml. On dilue ensuite une partie aliquote (5 ml) de la solution résultante à l'aide de la phase mobile jusqu'à un volume de 20 ml.

20 Préparation de la solution échantillon : on dilue de façon appropriée la substance de départ et la solution obtenue après filtration de la substance de départ, à l'aide de la phase mobile pour obtenir une concentration en naproxène théorique aussi proche que possible de la concentration de la solution étalon (environ 0,5 mg/ml).

25 On dissout le résidu filtré avec la phase mobile jusqu'à un volume correspondant autant que possible à la concentration théorique en naproxène de la solution étalon.

30 Les quantités détectées résultantes de naproxène sont indiquées dans le tableau 5 suivant.

Tableau 5

35 Quantités de naproxène dissous dans des conditions gastriques simulées, obtenues à partir d'un granulé selon l'invention (préparation A) et d'un granulé contenant une quantité équivalente d'ingrédient actif (préparation B).

	Quantité de naproxène (%)	
	Préparation A	Préparation B
suspension de départ	100	100
solution filtrée	28,45	6,15
résidu filtré	71,55	93,85

5 D'après les données précédentes, il résulte
clairement que, dans des conditions simulant l'acidité
gastrique, la composition de la présente invention
permet la dissolution d'une plus grande quantité
d'ingrédient actif qu'une composition contenant une
10 quantité équivalente de naproxène sous forme du sel
d'arginine.

REVENDICATIONS

1.- Composition pharmaceutique utilisable pour la préparation de formulations pharmaceutiques pour utilisation par voie orale, consistant en un mélange de naproxène et d'arginine dans un rapport molaire de 1:0,8 à 1:1,5 et d'une substance basique auxiliaire pharmaceutiquement compatible éventuelle dans un rapport molaire allant jusqu'à 0,7 par rapport au naproxène, de sorte que, après dissolution dans l'eau, la solution aqueuse résultante ait un pH de 7,5 à 9,0.

2.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle l'arginine est la L-arginine.

3.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le rapport molaire entre le naproxène et l'arginine est de 1:0,8 à 1:1,2.

4.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le rapport molaire entre le naproxène et l'arginine est 1:1,1.

5.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la substance basique auxiliaire pharmaceutiquement compatible est choisi dans le groupe comprenant le bicarbonate de sodium ou de potassium, le carbonate de sodium ou de potassium, le phosphate disodique ou dipotassique, le phosphate trisodique (Na_3PO_4) ou le phosphate tripotassique (K_3PO_4), le citrate de sodium ou de potassium, le tartrate de sodium ou de potassium, la N-méthylglucamine, la D-glucamine ou la glucosamine et leurs mélanges.

6.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle la substance basique auxiliaire

pharmaceutiquement compatible est le bicarbonate de sodium ou de potassium.

5 7.- Composition pharmaceutique selon la revendication 1, dans laquelle le rapport molaire entre le naproxène et la substance basique auxiliaire pharmaceutiquement compatible est de 1:0,2 à 1:0,4.

10 8.- Formulation pharmaceutique pour utilisation par voie orale contenant une composition selon la revendication 1 et des excipients convenant pour un usage pharmaceutique.

9.- Formulation pharmaceutique selon la revendication 8 contenant une quantité de naproxène égale à 125, 250 ou 500 mg.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 5013
BE 9400290

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
A	DE-A-37 00 172 (THERAPICON S.R.L.) * revendications * * exemple 6 *	1-9	A61K31/19 A61K31/205 A61K47/02 A61K47/18
A	EP-A-0 486 046 (MEDICE) * revendications *	1-9	
A	EP-A-0 486 045 (MEDICE) * revendications *	1-9	
D,A	FR-A-2 602 141 (ZAMBON S.P.A.) * revendications *	1-9	
D,A	FR-A-2 262 975 (SPA SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI S.P.A.) * revendications *	1-9	
D,A	US-A-3 904 682 (J.H.FRIED) * revendications * * colonne 2, ligne 54 - ligne 68 * * colonne 3, ligne 1 - ligne 4 *	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		1 Juillet 1994	Scarponi, U
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrières-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

1

EPO FORM 1503 03.82 (POMC48)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 5013
BE 9400290

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

01-07-1994

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE-A-3700172	09-07-87	JP-A- 62252749	04-11-87
		US-A- 4748174	31-05-88
EP-A-0486046	20-05-92	AU-B- 642309	14-10-93
		AU-A- 8790491	21-05-92
		CA-A- 2055681	16-05-92
		CN-A- 1061415	27-05-92
		DE-A- 4137683	21-05-92
EP-A-0486045	20-05-92	AU-A- 8790591	21-05-92
		CA-A- 2055683	16-05-92
		CN-A- 1061404	27-05-92
		DE-A- 4137675	21-05-92
		JP-A- 6056737	01-03-94
FR-A-2602141	05-02-88	AT-B- 394945	27-07-92
		AU-B- 595342	29-03-90
		BE-A- 1002109	10-07-90
		CH-A- 673394	15-03-90
		DE-A- 3725176	04-02-88
		GB-A, B 2193093	03-02-88
		JP-A- 63041420	22-02-88
		NL-A- 8701729	01-03-88
		US-A- 4834966	30-05-89
		ZA-A- 8705397	01-02-88
FR-A-2262975	03-10-75	GB-A- 1497044	05-01-78
		AU-A- 7880375	09-09-76
		BE-A- 826446	30-06-75
		CA-A- 1070324	22-01-80
		DE-A, C 2508895	18-09-75
		JP-C- 1239537	13-11-84
		JP-A- 50126818	06-10-75
		JP-B- 59012650	24-03-84
		NL-A- 7502644	09-09-75
		US-A- 4279926	21-07-81
US-A-3904682	09-09-75	US-A- 4009197	22-02-77
		US-A- 4048330	13-09-77
		CA-A- 960689	07-01-75

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

BO 5013
BE 9400290

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

01-07-1994

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-3904682		CA-A- 991655	22-06-76
		CH-A- 517690	15-01-72
		CH-A- 520644	31-03-72
		CH-A- 520645	31-03-72
		CH-A- 537369	13-07-73
		DE-A, B, C 1793825	05-02-76
		DE-A, B, C 1793828	22-04-76
		DE-A- 1668654	15-04-71
		FR-M- 8487	27-07-73
		FR-M- 8494	27-07-73
		FR-A- 1587861	03-04-70
		GB-A- 1211134	04-11-70
		NL-A- 7512107	30-01-76
		NL-A- 6800251	15-07-68
		US-A- 3896157	22-07-75
		US-A- 4207241	10-06-80
		CH-A- 536805	29-06-73
		DE-A- 2013641	08-10-70
		FR-A, B 2035847	24-12-70
		GB-A- 1299295	13-12-72
		NL-A- 7004196	28-09-70
		BE-A- 747812	31-08-70
		CA-A- 960668	07-01-75
		CH-A- 559161	28-02-75
		CH-A- 559162	28-02-75
		CH-A- 536803	29-06-73
		DE-A- 2005454	15-10-70
		FR-A, B 2035827	24-12-70
		GB-A- 1291386	04-10-72
		NL-A- 7004193	28-09-70
