

19



Octrooiraad
Nederland

11 193820

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 9401005

22 Ingediend: 20.06.1994

51 Int.Cl.⁷
A61K31/19, A61K31/195, A61K9/14,
A61K9/20

30 Voorrang:
21.06.1993 IT MI93A01325

43 Ter inzage gelegd:
16.01.1995 I.E. 1995/02

44 Openbaargemaakt:
01.08.2000 I.E. 2000/08

47 Dagtekening:
04.12.2000

45 Uitgegeven:
01.02.2001 I.E. 2001/02

73 Octrooihouder(s):
Zambon Group S.p.A. te Vicenza, Italië (IT).

72 Uitvinder(s):
Federico Stroppolo te Pregassona (CH)
Daniele Bonadeo te Varese (IT)
Gian Franco Fornasini te Milaan (IT)
Annibale Gazziniga te Rescaldina (IT)

74 Gemachtigde:
Mr. Ir. A.W. Prins c.s. te 2508 DH Den Haag.

54 Vaste farmaceutische doseringsvorm voor orale toediening van Ibuprofen.

Vaste farmaceutische doseringsvorm voor orale toediening van Ibuprofen

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een vaste farmaceutische doseringsvorm voor orale toediening, die Ibuprofen alleen in de S-vorm bevat, in een mengsel tezamen met farmaceutisch aanvaardbare excipiëntia.

- 5
10 Een dergelijke doseringsvorm is bekend uit de Europese octrooiaanvraag EP 0.267.321 A1. Ibuprofen (de chemische naam daarvan is 2-(4-isobutylfenyl)propionzuur) is een bekende niet-steroïdale ontstekingsremmer die in de geneeskunde wordt toegepast vanwege zijn analgetische, koortsverlagende en ontstekingsremmende activiteit. In de genoemde EP 0.267.321 A1 wordt vermeld, dat het S-Ibuprofen een belangrijk grotere farmacologische werking heeft dan het racemische mengsel.

Uit de internationale octrooiaanvraag WO 89/00421 is bekend, dat S-Ibuprofen een grotere analgetische reactie dan het racemaat heeft en dat deze reactie ook eerder optreedt dan bij toediening van Ibuprofen in de racemische vorm.

- 15 Met name met het oog op de analgetische werking bestaat echter behoefte aan doseringsvormen voor orale toediening, die tot een snellere ontplooiing van het farmacologische effect leiden.

Verrassenderwijze is nu gevonden, dat een snellere aanvang van de farmacologische werking kan worden verkregen door het Ibuprofen in bepaalde molaire verhoudingen te combineren met arginine zonder dat nodig is daarbij tevens waterstofcarbonaat toe te passen.

- 20 De vaste farmaceutische doseringsvorm voor orale toediening volgens de aanhef wordt volgens de uitvinding gekenmerkt, doordat het mengsel vrij is van waterstofcarbonaat en dat het mengsel tevens arginine bevat in een molaire verhouding van arginine tot S-Ibuprofen tussen 1,1 en 1,9.

- Uit de Britse octrooiaanvragen GB 2.193.093 en GB 2.189.994 zijn weliswaar ook analgetisch werkzame vaste farmaceutische doseringsvormen voor orale toediening bekend, die Ibuprofen en arginine bevatten, maar in beide gevallen gaat het om racemisch Ibuprofen en om doseringsvormen die ten minste ook waterstofcarbonaat bevatten. De doseringsvormen volgens GB 2.193.093 bevatten 33-46 gew.% Ibuprofen, 34-51 gew.% L-arginine en 9-29 gew.% natriumwaterstofcarbonaat. De doseringsvormen volgens GB 2.189.994 zijn bruispreparaten, die 9-17 gew.% Ibuprofen, 17-33 gew.% arginine (of een mengsel van arginine en lysine), 20-35 gew.% natrium- of kaliumwaterstofcarbonaat en 25-40 gew.% natriumwaterstofftartraat bevatten. Er wordt in deze publicatie vermeld, dat een preparaat dat Ibuprofen en arginine bevat zonder waterstofcarbonaat en waterstofftartraat, onder voor farmaceutische toepassingen geschikte omstandigheden niet goed oplost.
- 25
30

Verder is uit de Europese octrooiaanvraag EP 0.424.028 A2 bekend, dat zouten van S-Ibuprofen met een basische aminozuur, zoals arginine, een snellere analgetische reactie vertonen in vergelijking met Ibuprofen als zodanig. Een probleem van het gebruik van zulke zouten is echter, dat ze niet volledig

- 35 oplossen.
S-Ibuprofen wordt toegepast in een mengsel in de vorm van het vrije zuur.

Arginine is bij voorkeur L-arginine.

Bij voorkeur is de molaire verhouding tussen arginine en S-Ibuprofen tussen 1,1 en 1,5.

Het heeft meer de voorkeur dat de molaire verhouding tussen arginine en S-Ibuprofen 1,1 is.

- 40 De doseringsvorm die onderwerp is van de onderhavige uitvinding, is in staat om een significante vervroeging mogelijk te maken van de aanvang van het analgetisch effect na orale toediening en is geschikt voor de bereiding van farmaceutische doseringsvormen voor orale toepassing zoals tabletten, water-oplosbare granulaten en poeders.

- 45 De bereiding van de farmaceutische doseringsvormen die doel zijn van de onderhavige uitvinding wordt uitgevoerd door volgens de gebruikelijke technieken te mengen.

Voor de formulering van de uiteindelijke farmaceutische doseringsvormen, kunnen additionele excipiëntia die geschikt zijn voor farmaceutische toepassing toegevoegd worden aan de farmaceutische doseringsvormen volgens de onderhavige uitvinding, zoals b.v. zoetmiddelen, smaakstoffen, kleurstoffen, des-integreermiddelen, smeermiddelen, verdunningsmiddelen, anti-adhesiemiddelen en absorbentia.

- 50 Bij voorkeur bevatten de farmaceutische doseringsvormen een hoeveelheid S-Ibuprofen die overeenkomt met 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg en 400 mg.

Zoals reeds beschreven is, maken de doseringsvormen volgens de onderhavige uitvinding het mogelijk om een significante vervroeging van de aanvang van het analgetisch effect te verkrijgen in vergelijking met samenstellingen die alleen S-Ibuprofen bevatten.

- 55 Een vervroeging van de aanvang van het analgetisch effect door de doseringsvormen volgens de onderhavige uitvinding resulteert ook in vergelijking met de vervroeging van het analgetisch effect van doseringsvormen die een equivalente hoeveelheid S-Ibuprofen in de vorm van argininezout bevatten (zie

voorbeeld 9).

Uit praktisch oogpunt betekent dit dat het analgetisch effect eerder begint (in het algemeen enkele minuten) en langer duurt.

- 5 Het mechanisme volgens welk de doseringsvormen volgens de onderhavige uitvinding leiden tot een dergelijke aanzienlijke vervroeging van de aanvang van het analgetisch effect van S-Ibuprofen en een toename van de plasmaconcentraties is nog niet duidelijk.

Dit resultaat lijkt niet afhankelijk te zijn van een partieel of totale zoutvorming van S-Ibuprofen, die in staat is om de fase van het oplossen in de maag te versnellen.

- 10 Het farmacologisch effect van de doseringsvorm volgens de onderhavige uitvinding is in feite significant hoger dan dat van een doseringsvorm die een equivalente hoeveelheid actieve ingrediënt in de vorm van argininezout bevat (zie voorbeeld 10).

Een mogelijke hypothese van het mechanisme is die waarin een actieve rol wordt gespeeld door vrij arginine in de fase van de absorptie van S-Ibuprofen op gastrisch niveau.

- 15 Verder is het effect van arginine des te verrassender omdat de literatuur duidelijk aantoont dat, in het geval van racemisch Ibuprofen, de werking van arginine geholpen moet worden door de tijdelijke aanwezigheid van natriumwaterstofcarbonaat of een equivalente verbinding.

De volgende voorbeelden lichten de onderhavige uitvinding nader toe.

Voorbeeld 1

- 20 Een mengsel met de volgende samenstelling

S-Ibuprofen	400 g
L-arginine	371,6 g

werd bereid door middel van een natte granulatie. Het granulaat werd gedroogd in een statische oven.

25 Voorbeeld 2

Een mengsel met de volgende samenstelling

S-Ibuprofen	400 g
L-arginine	405,4 g

werd bereid door middel van natte granulatie. Het granulaat werd gedroogd in een statische oven.

30

Voorbeeld 3

Een mengsel met de volgende samenstelling

S-Ibuprofen	400 g
L-arginine	439,2 g

- 35 werd bereid door middel van natte granulatie. Het granulaat werd gedroogd in een statische oven.

Voorbeeld 4

Een mengsel met de volgende samenstelling

- 40
- | | |
|-------------|---------|
| S-Ibuprofen | 400 g |
| L-arginine | 506,7 g |

werd bereid door middel van natte granulatie. Het granulaat werd gedroogd in een statische oven.

Voorbeeld 5

Een mengsel met de volgende samenstelling

- 45
- | | |
|-------------|---------|
| S-Ibuprofen | 400 g |
| L-arginine | 641,8 g |

werd bereid door middel van natte granulatie. Het granulaat werd gedroogd in een statische oven.

Voorbeeld 6

- 50 Saccharose (1007,3 g), natriumsaccharine (13,3 g), aspartaam (40 g) en mint-smaakstof (100 g) werden toegevoegd aan een mengsel bereid als beschreven in voorbeeld 3.

Het resulterende mengsel werd verdeeld in ongeveer 666 papier-aluminium-polyetheen sachets met de volgende samenstelling (elk 3 g):

- 55
- | | |
|-------------------|-----------|
| S-Ibuprofen | 600 mg |
| L-arginine | 658,8 mg |
| Saccharose | 1511,2 mg |
| Natriumsaccharine | 20 mg |

Aspartaam 60 mg

Mint-smaakstof 150 mg

Daarnaast werd het mengsel verdeeld in sachets die elk 1,5 g wogen, overeenkomstig aan 300 mg S-Ibuprofen.

5

Voorbeeld 7

Sorbitol (10074,4 g), natriumsaccharine (80 g), aspartaam (240 g) en frambozen-smaakstof (800 g) werden toegevoegd aan een mengsel bereid als beschreven in voorbeeld 2.

Het resulterende mengsel werd verdeeld in ongeveer 8000 sachets met de volgende samenstelling (elk

10 1,5 g):

S-Ibuprofen 50 mg

L-arginine 50,7 mg

Sorbitol 1259,3 mg

Natriumsaccharine 10 mg

15 Aspartaam 30 mg

Frambozen-smaakstof 100 mg

Daarnaast werd het mengsel homogeen verdeeld in ongeveer 4000 sachets die elk 3 g wogen, en op deze wijze een hoeveelheid S-Ibuprofen omvatten overeenkomstig met 100 mg.

20 Voorbeeld 8

Een waterige oplossing (100 ml) van een granulaat dat bereid was als beschreven in voorbeeld 1, bestaande uit 400 mg S-Ibuprofen en arginine (371,6 mg) (preparaat A) en een waterige oplossing (100 ml) die 400 mg S-Ibuprofen bevatte (preparaat B) werden toegediend in één enkele dosering aan acht personen met een gemiddelde leeftijd van 37,6 jaren.

25 Elke persoon was blijkbaar gezond in het bijzonder voorzover het de functies van de nieren, lever en bloedsomloop betrof.

De experimentele opzet bestond uit willekeurig gekruiste toedieningen zodat elke persoon beide preparaten verkreeg in twee behandelingssessies, met een uitwasperiode van 7 dagen tussen de toedieningen.

30 De preparaten werden via de orale route toegediend aan personen die gedurende ten minste 8 uur hadden vast.

Op vooraf vastgestelde tijden: tijd nul (voorbehandeling) en 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360 en 480 minuten na de toediening, werden ongeveer 7 ml veneus bloed afgenomen van elke persoon en in testbuizen die heparine bevatten, geplaatst. Daarna werd plasma bereid door middel van centrifugatie en

35 bewaard bij -20°C tot de analyse.

De analytische bepaling van S-Ibuprofen in de plasmamonsters werd uitgevoerd door middel van een HPLC-methode met UV-detector zoals hierin verder beschreven wordt.

Chromatografische omstandigheden:

HPLC-systeem (Jasco): pomp 880-PU met detector 875-UV uitgerust met auto-sampler 851 AS

40 Kolom: Chiral AGP, 100x4 mm, 5 µm (Chrom Tech) met een voorkolom Chiral AGP 10x3 mm (Chrom Tech)

Mobiele fase: (0,001M N,N-dimethyloctylamine 0,02M in natriumdiwaterstoffosfaat) 99%

acetonitril 1%

pH 6,5 ingesteld met NaOH 6M

Stroomsnelheid: 1,2 ml/min

45 Golflengte: 230 nm.

Propylparahydroxybenzoëzuur werd toegepast als interne standaard.

Procedure: HCl 3N (150 µl), een oplossing (50 µl) van interne standaard (60 µg/ml van een mengsel CH₃CN/fosfaatbuffer 0,01M pH 7,4) en fosfaatbuffer 0,01M pH 7,4 (31,25 µl) werden toegevoegd aan plasma (250 µl).

50 Cyclohexaan (5 ml) werd toegevoegd, het mengsel werd gedurende 15 minuten geroerd en daarna bij 3500 opm gecentrifugeerd.

Een aliquot (3 ml) van de organische fase werd afgenomen en de extractie werd herhaald met een verdere hoeveelheid cyclohexaan (5 ml). De organische fasen werden verzameld en het oplosmiddel werd verdampt onder een stikstofstroom. Het residu werd opgenomen met fosfaatbuffer 0,01M pH 7,4 (250 µl).

55 Een monster (50 µl) werd in het HPLC-systeem geïnjecteerd.

Onder de beschreven uitvoeringsomstandigheden waren de retentietijden (RT) als volgt:

R-Ibuprofen RT = 3,5 minuten

S-Ibuprofen RT = 4,8 minuten
 Interne standaard RT = 10,2 minuten.
 De verkregen resultaten worden weergegeven in tabel 1.

5

TABEL 1

Gemiddelde plasmaconcentraties van S-Ibuprofen ($\mu\text{g/ml}$) na orale toediening van een doseringsvorm van S-Ibuprofen, volgens de onderhavige uitvinding, die 400 mg S-Ibuprofen en 371,6 mg arginine bevatte ((preparaat A) en na orale toediening van een doseringsvorm die S-Ibuprofen bevatte (400 mg) (preparaat B).

Tijd	Preparaat A	Preparaat B
0	0	0
5	18,32	0,7
10	31,01	1,62
15	35,17	4,1
30	35,56	20,13
45	29,07	23,76
60	28,44	27,12
90	23,89	28,91
120	19,33	21,37
240	7,22	10,74
360	4,46	5,03
480	2,09	2,28

25

De volgende biobeschikbaarheidsparameters werden berekend:

- de oppervlakte onder de curve van Ibuprofen concentratie in plasma van $t=0$ tot $t=480$ minuten ($\text{AUC}_{\text{obs}} = \text{AUC}_{0 \rightarrow 480}$) uitgedrukt in $\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ werd berekend volgens de trapezoidale methode (Gibaldi M. en Perrier D., Pharmacokinetics, blz. 293 tot 296, Marcel Dekker Inc. New York, 1975),
- de oppervlakte onder de curve van Ibuprofen concentratie van $t=0$ tot oneindig ($\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$) werd berekend door middel van de volgende formule
 $\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty} = \text{AUC}_{0 \rightarrow 480} + \text{AUC}_{480 \rightarrow \infty}$ -waarin
 $\text{AUC}_{480 \rightarrow \infty} = \text{S-Ibuprofen plasmaconcentratie na 480 minuten} / K_e$ en K_e = eliminatieconstante
- de gemiddelde piektijd (t_{max}) uitgedrukt in minuten werd verkregen uit het gemiddelde van de enkele piektijden,
- de gemiddelde piekconcentratie (C_{max}) uitgedrukt in $\mu\text{g/ml}$ werd berekend uit het gemiddelde van de enkele C_{max} -waarden,
- de lagtijd (minuten) is de tijd tussen toediening van het geneesmiddel en het begin van de absorptie van het geneesmiddel.

40

De gemiddelde waarden van de hierboven genoemde farmacokinetische parameters worden weergegeven in tabel 2.

TABEL 2

45

Gemiddelde van de farmacokinetische parameters van S-Ibuprofen berekend na orale toediening van een S-Ibuprofendoseringsvorm volgens de onderhavige uitvinding die 400 mg S-Ibuprofen en 371,6 mg arginine bevatte (preparaat A) en na orale toediening van een S-Ibuprofendoseringsvorm (400 mg) (preparaat B).

Parameters	Preparaat A	Preparaat B
t_{max} (min)	28,15	73,03
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	38,82	29,41
$\text{AUC}_{0 \rightarrow 480}$ ($\mu\text{g} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)	6088	5913
$\text{AUC}_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)	6537	6429
Lagtijd (min)	0,1	7,8

55

- De verkregen resultaten tonen aan dat de farmaceutische doseringsvormen volgens de onderhavige uitvinding het mogelijk maken om een aanzienlijke vervroeging van de absorptie van de actieve ingrediënt te verkrijgen (lagtijd) en, als gevolg daarvan, van de aanvang van het analgetisch effect ($t_{\max}$) en om plasmaconcentratieniveaus te bereiken die significant hoger liggen indien vergeleken met een doseringsvorm die dezelfde hoeveelheid S-Ibuprofen bevatte ($C_{\max}$).

Voorbeeld 9

- Een waterige oplossing (100 ml) van een granulaat, bereid als beschreven in voorbeeld 1, dat 200 mg S-Ibuprofen en arginine bevatte (preparaat C) en een waterige oplossing (100 ml) die een equivalente hoeveelheid S-Ibuprofen in de vorm van argininezout bevatte (preparaat D) werden toegediend in één enkele dosering aan zes personen.

Elke persoon was blijkaar gezond, in het bijzonder met betrekking tot de functies van de nieren, lever en bloedsomloop.

- De experimentele opzet bestond uit willekeurig gekruiste toedieningen zodat elk persoon beide preparaten in twee behandelingssessies verkreeg, met een uitwasperiode van 7 dagen tussen de toedieningen.

De preparaten werden toegediend via de orale route aan personen die gedurende ten minste 8 uur hadden gevast.

- Op vooraf vastgestelde tijdstippen: tijd nul (voorbehandeling) en 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 360 en 480 minuten na de toediening, werden ongeveer 7 ml veneus bloed afgenomen van elke persoon en in testbuizen geplaatst die heparine bevatten.

Daarna werd plasma bereid door centrifugering en bewaard bij -20°C tot de analyse.

De analytische bepaling van S-Ibuprofen in de plasmamonsters werd uitgevoerd door middel van HPLC-methode met UV-detector als hierin nader wordt beschreven.

Chromatografische omstandigheden:

- HPLC-systeem (Jasco): pomp 880-PU met detector 875-UV uitgerust met auto-sampler 851 AS
Kolom: Chiral AGP, 100x4 mm, 5 μm (Chrom Tech) met een voorkolom Chiral AGP 10x3 mm (Chrom Tech)
Mobiele fase: (0,001M N,N-dimethyloctylamine 0,02M in natriumdihydrogendifosfaat) 99% acetonitril 1%

pH 6,5 gesteld met NaOH 6M

- Stroomsnelheid: 1,2 ml/min

Golflengte: 230 nm.

Propylparahydroxybenzoëzuur werd toegepast als interne standaard.

- Procedure: HCl 3N (150 μl), een oplossing (50 μl) van interne standaard (60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ van een mengsel CH_3CN (fosfaatbuffer 0,01M pH 7,4) en fosfaatbuffer 0,01M pH 7,4 (31,25 μl) werden toegevoegd aan plasma (250 μl).

Cyclohexaan (5 ml) werd toegevoegd, het mengsel werd gedurende 15 minuten geroerd en daarna gecentrifugeerd bij 3500 opm. Een aliquot (3 ml) van de organische fase werd afgenomen en de extractie werd herhaald met een verdere hoeveelheid cyclohexaan (5 ml). De organische fasen werden verzameld en het oplosmiddel werd verdampt onder stikstofstroom. Het residu werd daarna opgenomen met fosfaatbuffer

- 0,01M pH 7,4 (250 μl).

Een monster (50 μl) werd geïnjecteerd in het HPLC-systeem.

Onder de beschreven uitvoeringsomstandigheden, waren de retentietijden (RT) als volgt:

R-Ibuprofen RT = 3,5 minuten

S-Ibuprofen RT = 4,8 minuten

- Interne standaard RT = 10,2 minuten

De verkregen resultaten worden weergegeven in tabel 3.

TABEL 3

Gemiddelde plasmaconcentraties van S-Ibuprofen ($\mu\text{g/ml}$) na orale toediening van een samenstelling van S-Ibuprofen volgens de onderhavige uitvinding, die 200 mg S-Ibuprofen en arginine bevatte (preparaat C) en na orale toediening van een samenstelling die een equivalente hoeveelheid S-Ibuprofen bevatte in de vorm van argininezout (preparaat D).

	Tijd	Preparaat C	Preparaat D
	0	0	0
10	5	9,88	8,71
	10	17,40	14,80
	15	22,00	21,60
	30	21,10	23,20
	45	18,90	19,10
15	60	16,70	14,30
	90	14,80	11,70
	120	11,00	10,90
	240	5,81	4,31
	360	2,34	2,00
20	480	1,69	1,09

De volgende biobeschikbaarheidsparameters werden berekend:

- de oppervlakte onder de curve van Ibuprofen concentratie in plasma van $t=0$ tot $t=480$ minuten ($AUC_{\text{obs}} = AUC_{0 \rightarrow 480}$) uitgedrukt in $\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ werd berekend volgens de trapezoïdale methode (Gibaldi M. en Perrier D., Pharmacokinetics, blz. 293 tot 296, Marcel Dekker Inc. New York, 1975),
- de oppervlakte onder de curve van Ibuprofen concentratie van $t=0$ tot oneindig ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) werd berekend door middel van de volgende formule
 $AUC_{0 \rightarrow \infty} \approx AUC_{0 \rightarrow 480} + AUC_{480 \rightarrow \infty}$ –waarin
- 30 $AUC_{480 \rightarrow \infty} \approx S\text{-Ibuprofen plasmaconcentratie na 480 minuten}/k_e$ en k_e = eliminatieconstante,
- de gemiddelde piektijd (t_{max}) uitgedrukt in minuten werd verkregen uit het gemiddelde van de enkele piektijden,
- de gemiddelde piekconcentratie (C_{max}) uitgedrukt als $\mu\text{g/ml}$ werd berekend uit het gemiddelde van de enkele C_{max} -waarden.
- 35 De gemiddelde waarden van de hierboven genoemde farmacokinetische parameters worden weergegeven in tabel 4.

TABEL 4

40 Gemiddelde van de farmacokinetische parameters van S-Ibuprofen berekend na orale toediening van een S-Ibuprofendoseringsvorm volgens de onderhavige uitvinding die 200 mg S-Ibuprofen en arginine bevatte (preparaat C) en na orale toediening van een doseringsvorm die een equivalente hoeveelheid S-Ibuprofen bevatte in de vorm van argininezout (preparaat D).

	Parameters	Preparaat C	Preparaat D
45	t_{max} (min)	15	30
	C_{max} ($\mu\text{g/l}$)	22,0	23,2
	$AUC_{0 \rightarrow 480}$ ($\mu\text{g} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)	3681	3281
50	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)	3969	3444

De verkregen resultaten tonen aan dat de farmaceutische doseringsvormen volgens de onderhavige uitvinding het mogelijk maken om een aanzienlijke vervroeging van de aanvang van het analgetisch effect (t_{max}) te verkrijgen.

Voorbeeld 10**Ontstekingsremmende activiteit**

De ontstekingsremmende activiteit van een doseringsvorm bereid als beschreven in voorbeeld 1 (doseringsvorm A) en van een doseringsvorm die een equivalente hoeveelheid S-Ibuprofen bevatte in de vorm van argininezout (doseringsvorm R) werd geëvalueerd.

Het carrageen oedeem model in de rat werd toegepast.

De experimentele opzet was als volgt:

- diersoort: Sprague Dawley rat
- aantal en geslacht van de dieren: 5, mannetjes
- toedieningsroute: oraal, door middel van een sonde na 16 uur vasten
- frequentie van toediening: één enkele behandeling
- dosering: 5 mg/kg met betrekking tot S-Ibuprofen
- controle: carboxymethylcellulose 0,5%.

Het experimentele oedeem werd geïnduceerd door 0,1 ml van een 2%ige carrageenoplossing te injecteren in de plantar aponeurosis van de rattenpoot.

Doseringsvorm A, doseringsvorm R en carboxymethylcellulose werden toegediend op hetzelfde moment als de carrageeninjectie.

Metingen van het pootvolume werden onmiddellijk voor de carrageeninjectie en 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 en 90 minuten daarna uitgevoerd.

Het ontstekingsremmende effect werd geschat door de differentieel waarden van het verkregen pootvolume te evalueren, waarbij de basale waarden werden afgetrokken van de absolute waarden.

De verkregen resultaten worden weergegeven in tabel 5.

TABEL 5

Gemiddelde waarden van het pootvolume (ml) in ratten die oraal behandeld werden met een doseringsvorm volgens de onderhavige uitvinding (doseringsvorm A), met een doseringsvorm die een equivalente hoeveelheid S-Ibuprofen in de vorm van argininezout bevatte (doseringsvorm R) en met carboxymethylcellulose (controle).

Toegediende dosis van S-Ibuprofen: 5 mg/kg

Tijd	Pootvolume (ml)		
	Doseringsvorm A	Doseringsvorm R	Controle
5	0,010	0,029	0,043
10	0,018	0,036	0,039
15	0,025	0,041	0,070
30	0,053	0,088	0,148
45	0,122	0,136	0,167
60	0,138	0,130	0,190
75	0,133	0,155	0,220
90	0,164	0,181	0,225

De bovengenoemde resultaten tonen aan dat zowel doseringsvorm A als doseringsvorm R in staat was om het pootvolume te verkleinen. Dit ontstekingsremmende effect bleek significant meer aanwezig te zijn na toediening van doseringsvorm A dan na toediening van dosering R, in het bijzonder op de observerings-tijdstippen tussen 5 en 30 minuten.

Conclusies

1. Vaste farmaceutische doseringsvorm voor orale toediening, die Ibuprofen alleen in de S-vorm bevat, is een mengsel tezamen met farmaceutisch aanvaardbare excipiëntia, met het kenmerk, dat het mengsel vrij is van waterstofcarbonaat en dat het mengsel tevens arginine bevat in een molaire verhouding van arginine tot

S-Ibuprofen tussen 1,1 en 1,9.

2. Doseringsvorm volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de molaire verhouding tussen arginine en S-Ibuprofen 1,1 is.