

(19) **DANMARK**

(11)

DK 174687 B1



(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: **A 61 K 31/195**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1994 00725**

(22) Indleveringsdag: **1994-06-20**

(24) Løbedag: **1994-06-20**

(41) Alm. tilgængelig: **1994-12-22**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2003-09-15**

(30) Prioritet: **1993-06-21 IT 93001325**

(73) Patenthaver: **Zambon Group S.p.A., Via della Chimica 9, 36100 Vicenza, Italien**

(72) Opfinder: **Federico Stroppolo, Via Vedreggio 17, 6963 Pregassona, Schweiz**
Gian Franco Fornasini, Via Pianell 58, 20162 Milano, Italien
Annibale Gazzaniga, Via Generale Porro 22, 20027 Rescaldina (Milano), Italien
Daniele Bonadeo, Via Frattini, 12, I-21100 Varese, Italien

(74) Fuldmægtig: **Zacco Denmark A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark**

(54) Benævnelse: **Farmaceutisk sammensætning med analgetisk aktivitet til oral anvendelse og farmaceutisk doseringsform**

(56) Fremdragne publikationer:

DE A 3638414

US A 4834966

EP A 267321

(57) Sammendrag:

Farmaceutisk sammensætning (til oral anvendelse) med analgetisk virkning og indeholdende en blanding af arginin og (S)-Ibuprofen i et molært forhold mellem 1,1 og 1,9

Den foreliggende opfindelse angår en farmaceutisk sammensætning som er anvendelig ved fremstilling af farmaceutiske doseringsformer til oral anvendelse, hvilken sammensætning er særegen ved at den består af en blanding af arginin og (S)-ibuprofen i et molart forhold mellem 1,1 og 1,9 og med den forudsætning
5 at den ikke indeholder hydrogencarbonat.

Opfindelsen angår også en farmaceutisk doseringsform som giver en betydelig fremskyndelse af indtræden af den analgetiske virkning efter oral indgivelse, hvilken doseringsform er særegen ved at den indeholder en farmaceutisk sammensætning som består af en blanding af arginin og (S)-ibuprofen i et molart
10 forhold mellem 1,1 og 1,9 og med den forudsætning at den ikke indeholder hydrogencarbonat.

2-(4-Isobutylphenyl)propionsyre, i det følgende betegnet med det internationale frinavn (INN) "ibuprofen", er et kendt nonsteroidisk antiinflammatorisk lægemiddel (Merck Index XI ed., n. 4812, side 476) der anvendes terapeutisk på grund
15 af dets analgetiske, antipyretiske og antiinflammatoriske virkning.

Uanset at ibuprofen i racemisk form har været anvendt til behandling i flere år, har det i nogen tid være kendt, at dets aktive enantiomer er den der har (S)-konfiguration, i det følgende betegnet (S)-ibuprofen.

Det er ligeledes kendt, at (S)-ibuprofen har en hurtigere og derfor længerevarende analgetisk virkning end ibuprofen (International patentansøgning WO 89/00421).
20

Behovet for farmaceutiske sammensætninger, der er i stand til at fremskynde indtræden af den farmakologiske virkning af non-steroide antiinflammatoriske lægemidler, er generelt betydeligt, især ved analgetisk behandling.

25 US patent nr. 4 689 218 (Zambon S.p.A.) beskriver ibuprofen-brusepræparater indeholdende 9-17 vægt-% ibuprofen, 17-33 vægt-% arginin, 20-35 vægt-% natrium - eller kaliumcarbonat og 25-40 vægt-% natriumhydrogentartrat, hvilket muliggør opnåelse af en forøgelse af ibuprofen's maksimale plasmakoncentration og en bemærkelsesværdig fremskyndelse af tidspunktet for indtræden af den
30 analgetiske virkning.

US patent nr. 4 834 966 (Zambon S.p.A.) beskriver vandopløselige ibuprofen-præparater indeholdende 33-46 vægt-% ibuprofen, 34-51 vægt-% L-arginin og 9-29 vægt-% natriumhydrogencarbonat, hvilket muliggør opnåelse af en forøgelse af maksimal plasmakoncentration af ibuprofen og bemærkelsesværdig
5 fremskyndelse af tidspunktet for den analgetiske virkning.

Det molære forhold mellem arginin og ibuprofen er mellem 1,1 og 1,5, mens vægtforholdet mellem natriumhydrogencarbonat og ibuprofen er mellem 0,25 og 0,75.

Vi har nu fundet en farmaceutisk sammensætning indeholdende (S)-ibuprofen og arginin, som er i stand til signifikant af fremskynde indtræden af den analgetiske virkning efter peroral indgivelse.
10

(S)-ibuprofen anvendes i blandingen i form af fri syre. Arginin er fortrinsvis L-arginin.

Det molære forhold mellem arginin og (S)-ibuprofen er fortrinsvis mellem 1,1 og 1,5.
15

Det molære forhold mellem arginin og (S)-ibuprofen er mere foretrukket 1,1.

Sammensætningen ifølge den foreliggende opfindelse gør det muligt at opnå en signifikant fremskyndelse af indtræden af den analgetiske effekt efter oral indgivelse, og den er særlig anvendelig til fremstilling af farmaceutiske former til oral brug såsom tabletter, brusetabletter, bruse- eller vandopløselige granulater, pulvere, sirupper og opløsninger.
20

Fremstilling af de farmaceutiske sammensætninger ifølge den foreliggende opfindelse udføres ved blanding ifølge sædvanlige teknikker.

Til formulering af de færdige farmaceutiske former kan der til den farmaceutiske sammensætning ifølge opfindelsen sættes yderligere excipienter, der er egnede til farmaceutisk anvendelse, såsom for eksempel sødemidler, smagsstoffer, farvestoffer, sprængmidler, smøremidler, fortyndingsmidler, antiadhæsionsmidler og absorptionsmidler.
25

De farmaceutiske former vil fortrinsvis indeholde en mængde (S)-ibuprofen, der svarer til 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg og 400 mg.

5 Fremstillingen af de farmaceutiske former udføres ifølge konventionelle teknikker til granulering, kompression og fortynding. Det særligt karakteristiske ved den sammensætning, der er formålet med den foreliggende opfindelse, er arginin.

I denne sammenhæng er det værd at fremhæve, at til forskel fra, hvad der er kendt for ibuprofen i racemisk form, er alene tilstedeværelsen af overskud af arginin i stand til at fremkalde en signifikant fremskyndelse af den analgetiske virkning og en bemærkelsesværdig forøgelse af plasmakoncentrationen (se
10 eksempel 13).

Især er tilstedeværelsen af andre stoffer såsom natrium- eller kaliumhydrogen-carbonat ikke nødvendig.

Som allerede fremhævet, muliggør sammensætningerne ifølge den foreliggende opfindelse opnåelse af en betydelig fremskyndelse af indtræden af den analgetiske virkning i forhold til sammensætninger, der kun indeholder (S)-ibuprofen.
15

En fremskyndelse af indtræden af den analgetiske virkning ved de sammensætninger, der er formålet med den foreliggende opfindelse, opnås også sammenlignet med indtræden af den analgetiske virkning for sammensætninger, der indeholder en ækvivalent mængde (S)-ibuprofen i form af argininsalt (se eksempel 14).
20

Fra et praktisk synspunkt betyder dette, at den analgetiske virkning begynder tidligere (sædvanligvis efter nogle minutter) og varer længere.

Det er endnu ikke klarlagt, ved hvilken mekanisme sammensætningerne ifølge opfindelsen giver anledning til en sådan bemærkelsesværdig fremskyndelse af indtræden af (S)-ibuprofens analgetiske virkning og til en forøgelse i plasmakoncentrationerne.
25

Dette resultat ser ikke ud til at være afhængigt af at en delvis eller total salt-dannelse af (S)-ibuprofen er i stand til at fremskynde opløsningsfasen på gastrisk niveau.

Den farmakologiske virkning ved sammensætningen ifølge den foreliggende opfindelse er i realiteten signifikant højere end for en sammensætning, der indeholder en ækvivalent mængde aktiv bestanddel i form af argininsalt (se eksempel 15).

- 5 Tentativt er en hypotese for mekanismen en aktiv rolle af frit arginin i fasen for absorption af (S)-ibuprofen på gastrisk niveau.

Endvidere er denne virkning af arginin endnu mere overraskende, eftersom litteraturen klart viser, at når det gælder racemisk ibuprofen, må arginins virkning assisteres af den samtidige tilstedeværelse af natriumhydrogencarbonat eller en
10 ækvivalent dertil.

For bedre at belyse den foreliggende opfindelse, beskrives herefter følgende eksempler.

Eksempel 1

En blanding med følgende sammensætning:

15	(S)-ibuprofen	400 g
	L- arginin	371,6 g

blev fremstillet ved vådgranulering, og granulatet blev tørret i en statisk ovn.

Eksempel 2

En blanding med følgende sammensætning:

20	(S)-ibuprofen	400 g
	L-arginin	405,4 g

blev fremstillet ved vådgranulering, og granulatet blev tørret i en statisk ovn.

Eksempel 3

En blanding med følgende sammensætning:

25	(S)-ibuprofen	400 g
----	---------------	-------

L-arginin	439,2 g
-----------	---------

blev fremstillet ved vådgranulering, og granulatet blev tørret i en statisk ovn.

Eksempel 4

En blanding med følgende sammensætning:

5	(S)-ibuprofen	400 g
	L-arginin	506,7 g

blev fremstillet ved vådgranulering, og granulatet blev tørret i en statisk ovn.

Eksempel 5

En blanding med følgende sammensætning:

10	(S)-ibuprofen	400 g
	L-arginin	641,8 g

blev fremstillet ved vådgranulering, og granulatet blev tørret i en statisk ovn.

Eksempel 6

15 Saccharose (1768,4 g), natriumsaccharin (20 g), aspartam (60 g), abrikossmagsstof (180 g) og natriumhydrogencarbonat (200 g) blev tilsat til en blanding fremstillet som beskrevet i eksempel 1. Den opnåede blanding blev fordelt i ca. 1000 poser med følgende sammensætning (3 g i alt):

	(S)-ibuprofen	400 mg
	L-arginin	371,6 mg
20	Saccharose	1768,4 mg
	Natriumsaccharin	20 mg
	Aspartam	60 mg
	Abrikossmagsstof	180 mg
	Natriumhydrogencarbonat	200 mg

25 Alternativt blev blandingen homogent fordelt i ca. 2000 poser, der hver vejede 1,5 g, således at de indeholdt en (S)-ibuprofen-mængde, der svarede til 200 mg.

Alternativt blev blandingen homogent fordelt i ca. 4000 poser, der hver vejede 0,750 g og således indeholdt en (S)-ibuprofen-mængde, der svarede til 100 mg.

Eksempel 7

5 Saccharose (1007,3 g), natriumsaccharin (13,3 g), aspartam (40 g) og myntesmagstof (100 g) blev tilsat til en blanding fremstillet som beskrevet i eksempel 3.

Den dannede blanding blev fordelt i ca. 666 papiraluminiumpolyethylen-poser med følgende sammensætning (3 g ialt):

	(S)-ibuprofen	600 mg
10	L- arginin	658,8 mg
	Saccharose	1511,2 mg
	Natriumsaccharin	20 mg
	Aspartam	60 mg
	Myntesmagstof	150 mg

15 Alternativt blev blandingen fordelt i poser, der hver vejede 1,5 g svarende til 300 mg (S)-ibuprofen.

Eksempel 8

20 Sorbitol (10074,4 g), natriumsaccharin (80 g), aspartam (240 g) og hindbærsmagstof (800 g) blev tilsat til en blanding fremstillet som beskrevet i eksempel 2.

Den dannede blanding blev fordelt i ca. 8000 poser med følgende sammensætning (1,5 g i alt):

	(S)-ibuprofen	50 mg
	L-arginin	50,7 mg
25	Sorbitol	1259,3 mg
	Natriumsaccharin	10 mg
	Aspartam	30 mg
	Hindbærsmagstof	100 mg

Alternativt blev blandingen homogent fordelt i ca. 4000 poser, der hver vejede 3 g, og som således indeholdt en (S)-ibuprofen-mængde svarende til 100 mg.

Eksempel 9

- 5 Krydsbundet polyvinylpyrrolidon (60 g), natriumhydrogencarbonat (300 g) og magnesiumstearat (4 g) blev tilsat til en blanding fremstillet som beskrevet i eksempel 1, og det hele blev blandet indtil homogenitet. Blandingen blev komprimeret til ca. 1000 tabletter med følgende sammensætning (1135,6 mg i alt):

	(S)-ibuprofen	400 mg
	L- arginin	371,6 mg
10	Krydsbundet polyvinylpyrrolidon	60 mg
	Natriumhydrogencarbonat	300 mg
	Magnesiumstearat	4 mg

Alternativt blev der fremstillet tabletter, der vejede 567,8 mg eller 283,9 mg, og som indeholdt 200 mg eller 100 mg (S)-ibuprofen.

15 Eksempel 10

En blanding fremstillet som beskrevet i eksempel 1 blev granuleret med en vandig opløsning af polyvinylpyrrolidon (10 g) og tørret i en statisk ovn.

- 20 Kaliumhydrogencarbonat (300 g), krydsbundet polyvinylpyrrolidon (120 g) og magnesiumstearat (8 g) blev tilsat til det dannede granulat, og det hele blev blandet indtil homogenitet.

Blandingen blev komprimeret til ca. 2000 tabletter med følgende sammensætning (604,8 mg i alt):

	(S)-ibuprofen	200 mg
	L-arginin	185,8 mg
25	Polyvinylpyrrolidon	5 mg
	Krydsbundet polyvinylpyrrolidon	60 mg
	Kaliumhydrogencarbonat	150 mg
	Magnesiumstearat	4 mg

Alternativt blev der fremstillet ca. 4000 tabletter, der hver vejede 302,4 mg eller ca. 1000 tabletter, der hver vejede 1209,6 mg indeholdende henholdsvis 100 mg eller 400 mg (S)-ibuprofen.

Eksempel 11

- 5 Natriumhydrogencarbonat (2400 g), natriumhydrogentartrat (2414 g), aspartam (70 g), hindbærsmagsstof (200 g) og gummiarabicum (40 g) blev tilsat til en blanding fremstillet som beskrevet i eksempel 4.

Den dannede blanding blev komprimeret, hvorved der blev opnået ca. 2000 brusetabletter (3015,3 mg) med følgende sammensætning:

10	(S)-ibuprofen	200 mg
	L-arginin	253,3 mg
	Natriumhydrogencarbonat	1200 mg
	Natriumhydrogentartrat	1207 mg
	Aspartam	35 mg
15	Hindbærsmagsstof	100 mg
	Gummiarabicum	20 mg

Alternativt blev der fremstillet ca. 4000 brusetabletter, der vejede 1507,7 mg og hver indeholdt 100 mg (S)-ibuprofen

Eksempel 12

- 20 Natriumhydrogencarbonat (2400 g), natriumhydrogentartrat (2414 g), aspartam (70 g), myntesmagstof (200 g) og gummiarabicum (40 g) blev tilsat til en blanding fremstillet som beskrevet i eksempel 5.

Den dannede blanding blev komprimeret, hvorved der blev opnået ca. 2000 brusetabletter (3082,9 mg) med følgende sammensætning:

25	(S)-ibuprofen	200 mg
	L-arginin	320,9 mg
	Natriumhydrogencarbonat	1200 mg
	Natriumhydrogentartrat	1207 mg
	Aspartam	35 mg

Myntesmagsstof	100 mg
Gummi arabicum	20 mg

Alternativt blev der fremstillet ca. 4000 brusetabletter der vejede 1541,5 mg eller ca. 8000 brusetabletter, der vejede 770,7 mg og hver indeholdt henholdsvis 100 mg eller 50 mg (S)-ibuprofen.

Eksempel 13

En vandig opløsning (100 mg) af et granulat fremstillet som beskrevet i eksempel 1 bestående af 400 mg (S)-ibuprofen og arginin (371,6 mg) (Præparation A) og en vandig suspension (100 ml) indeholdende 400 mg (S)-ibuprofen (Præparation B) blev indgivet i en enkelt dosis til 8 individer med gennemsnitsalder 37,6 år.

Hvert individ var tilsyneladende sundt, især hvad angår de renale, hepatiske og hæmatopoietiske funktioner.

Det eksperimentelle design bestod i randomiserede krydsede indgivelser, således at hvert individ fik begge præparationer i to behandlingssessioner med en udvaskningsperiode på 7 dage mellem indgivelserne.

Præparationerne blev indgivet ad oral vej til individer der havde fastet i mindst 8 timer.

Til forudbestemte tidspunkter: tid 0 (inden behandling) og 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360 og 480 efter indgivelsen blev der fra hvert individ udtaget 7 ml veneblod, som blev anbragt i reagensglas indeholdende heparin. Herefter blev der fremstillet plasma ved centrifugering, og det blev opbevaret ved -20 °C indtil analysen.

Den analytiske bestemmelse af (S)-ibuprofen i plasmaprøverne blev udført ved HPLC metoden med UV detektor som beskrevet i det følgende.

25 Kromatografiske betingelser:

HPLC system (Jasco): pumpe 880-PU med detektor 875-UV udstyret med auto-sampler 851 AS

Søjle: Kiralt AGP, 100 x 4 mm, 5 µm (Chrom Tech) med en for-søjle

Kiralt AGP 10 x 3 mm (Chrom Tech)

Mobil fase: (0,001 M N,N-dimethyloctylamin 0,02 M i natriumdihydrogen-
phosphat) 99%
acetonitril 1%
5 pH 6,5 justeret med NaOH 6M

Flow: 1,2 ml/minut

Bølgelængde: 230 nm

Propylparahydroxybenzoesyre blev anvendt som intern standard.

Procedure:

- 10 HCl 3N (150 µl), en opløsning (50 µl) af intern standard (60 µg/ml af en blanding af CH₃CN og phosphatpuffer 0,01 M pH 7,4) og phosphatpuffer 0,01 M pH 7,4 (31,25 µl) blev tilsat til plasma (250 µl). Cyclohexan (5 ml) blev tilsat, blandingen blev omrørt i 15 minutter og derpå centrifugeret ved 3500 o/min. En aliquot (3 ml) af den organiske fase blev udtaget, og ekstraktionen blev gentaget med yderligere cyclohexan (5 ml). De organiske faser blev opsamlet, og opløsningsmidlet blev inddampet under nitrogenflow. Remanensen blev taget op med phosphatpuffer 0,01 M pH 7,4 (250 µl).
- 15

En prøve (50 µl) blev injiceret i HPLC-systemet.

Under de beskrevne operative betingelser var retentionstiderne (RT) følgende:

20	(R)-ibuprofen	RT = 3,5 minutter
	(S)-ibuprofen	RT = 4,8 minutter
	Indre standard	RT = 10,2 minutter

De opnåede resultater er rapporteret i tabel 1.

TABEL 1

Gennemsnitsplasmakonzentrationer af (S)-ibuprofen ($\mu\text{g/ml}$) efter oral indgivelse af et præparat af (S)-ibuprofen ifølge den foreliggende opfindelse indeholdende 400 mg (S)-ibuprofen (Præparation A) og efter oral indgivelse af et præparat indeholdende (S)-ibuprofen (400 mg) (Præparation B).

Tid	Præparation A	Præparation 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

Følgende bioavailability-parametre blev beregnet:

- arealet under kurven for ibuprofen-konzentrationen i plasma fra $t = 0$ til $t = 480$ minutter ($\text{AUC}_{\text{obs}} = \text{AUC}_{0 \rightarrow 480}$) udtrykt som $\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ beregnet ifølge trapezmetoden (Gibaldi M. og Perrier D., Pharmacokinetics, side 293-296, Marcel Dekker Inc. New York, 1975).

- arealet under kurven for ibuprofen-koncentration fra $t = 0$ til uendelig ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) blev beregnet ved hjælp af følgende formel

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow 480} + AUC_{480 \rightarrow \infty}$$

hvor

- 5 $AUC_{480 \rightarrow \infty} = (S)\text{-ibuprofen-plasmakoncentration efter 480 min}/K_e$ og
 $K_e = \text{eliminationskonstant}$

- den gennemsnitlige maksimumstid (t_{max}) udtrykt som minutter blev opnået ved gennemsnittet af de enkelte maksimumstider

- 10 - den gennemsnitlige maksimumskoncentration (C_{max}) udtrykt som $\mu\text{g/ml}$ blev beregnet ved gennemsnittet af de enkelte C_{max} -værdier

- lag-tiden (minutter) er tiden mellem lægemiddelindgivelsen og begyndelsen af lægemiddelabsorption.

Gennemsnitsværdierne for ovennævnte farmakokinetiske parametre er rapporteret i tabel 2.

15

TABEL 2

Gennemsnit af de farmakokinetiske parametre for (S)-ibuprofen beregnet efter oral indgivelse af et (S)-ibuprofenpræparat ifølge den foreliggende opfindelse og indeholdende 400 mg (S)-ibuprofen (Præparation A) og efter oral indgift af et (S)-ibuprofen præparat (400 mg) (Præparation B).

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

De opnåede resultater viser, at de farmaceutiske sammensætninger ifølge den foreliggende opfindelse gør det muligt at opnå en bemærkelsesværdig fremskyndelse af absorptionen af den aktive bestanddel (lag-tid), og som følge deraf af starten på den analgetiske virkning ($t_{\max}$), og at nå plasmakoncentrationsniveauer, der er signifikant højere, hvad angår en sammensætning indeholdende den samme mængde (S)-ibuprofen ($C_{\max}$).

Eksempel 14

En vandig opløsning (100 ml) af et granulat fremstillet som beskrevet i eksempel 1 og indeholdende 200 mg (S)-ibuprofen og arginin (Præparation C) og en vandig opløsning (100 ml) indeholdende en ækvivalent mængde (S)-ibuprofen i form af argininsalt (Præparation D) blev indgivet i en enkelt dosis til seks individer. Hvert individ var tilsyneladende rask, især hvad angår de renale, hepatiske og hæmatopoietiske funktioner.

Det eksperimentelle design bestod i randomiseret krydset indgivelse, således at hvert individ fik begge præparater i to behandlingssessioner med en udvaskningsperiode på 7 dage mellem indgivelserne.

Præparaterne blev indgivet ad oral vej til individer, der havde fastet i mindst 8 timer.

Til forud fastsatte tidspunkter: tid 0 (inden behandling) og 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360 og 480 efter indgivelsen, blev ca. 7 ml ven blod fra hvert individ udtaget og anbragt i reagensglas indeholdende heparin.

Herefter blev der ved centrifugering fremstillet plasma, som blev holdt ved -20°C indtil analysen.

Den analytiske bestemmelse af (S)-ibuprofen i plasmaprøverne blev udført ved HPLC-metoden med UV detektor som beskrevet i det følgende.

Kromatografiske betingelser:

HPLC-system (Jasco): pumpe 880-PU med detektor 875-UV udstyret med auto-sampler 851 AS

Søjle: Kiralt AGP, 100 x 4 mm, 5 µm (Chrom Tech) med en forsøjle
Kiralt AGP 10 x 3 mm (Chrom Tech)

Mobil fase: (0,001 M N,N-dimethyloctylamin 0,02 M i natriumdihydrogen-
phosphat) 99%
5 acetonitril 1%
pH 6,5 justeret med NaOH 6M

Flow: 1,2 ml/min

Bølgelængde: 230 nm

Propylparahydroxybenzoesyre blev anvendt som intern standard.

10 Procedure:

HCl 3N (150 µl), en opløsning (50 µl) af intern standard (60 µg/ml af en blanding
CH₃CN/phosphatpuffer 0,01 M pH 7,4) og phosphatpuffer 0,01 M pH 7,4 (31,25
µl) blev tilsat til plasma (250 µl). Cyclohexan (5 ml) blev tilsat, blandingen blev
omrørt i 15 minutter og derpå centrifugeret ved 3500 o/min. En aliquot (3 ml) af
15 den organiske fase blev udtaget, og ekstraktionen blev gentaget med yderligere
cyclohexan (5 ml). De organiske faser blev opsamlet, og opløsningsmidlet blev
inddampet under nitrogenflow. Remanensen blev taget op med phosphatpuffer
0,01 M pH 7,4 (250 µl).

En prøve (50 µl) blev injiceret i HPLC-systemet.

20 Under de ovenfor beskrevne operative betingelser var retentionstiderne (RT)
følgende:

(R)-ibuprofen RT = 3,5 min

(S)-ibuprofen RT = 4,8 min

Intern standard RT = 10,2 min

25 De opnåede resultater er rapporteret i tabel 3.

TABEL 3

Gennemsnitlige plasmakoncentrationer af (S)-ibuprofen ($\mu\text{g/ml}$) efter oral indgivelse af en sammensætning af (S)-ibuprofen ifølge den foreliggende opfindelse og indeholdende 200 mg (S)-ibuprofen (Præparation C), og efter oral indgivelse af en sammensætning indeholdende en ækvivalent mængde (S)-ibuprofen i form af argininsalt (Præparation D).

Tid	Præparation C	Præparation D
0	0	0
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
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
480	1,69	1,09

Følgende bioavailability-parametre blev beregnet:

- arealet under kurven for ibuprofen-koncentrationen i plasma fra $t = 0$ til $t = 480$ min ($AUC_{\text{obs}} = AUC_{0 \rightarrow 480}$) udtrykt som $\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ blev beregnet ifølge trapezmetoden (Gibaldi M. og Perrier D., Pharmacokinetics, side 293-296, Marcel Dekker Inc. New York, 1975).

- arealet under kurven for ibuprofen-koncentration fra $t = 0$ til uendelig ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) blev beregnet ved hjælp af følgende formel

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow 480} + AUC_{480 \rightarrow \infty}$$

hvor

- 5 $AUC_{480 \rightarrow \infty} = (S)\text{-ibuprofen -plasmakoncentration efter 480 min}/K_e$ og $K_e = \text{eliminationskonstant}$

- den gennemsnitlige maksimumstid (t_{max}) udtrykt som minutter blev opnået ved gennemsnittet af de enkelte maksimumstider

- 10 - den gennemsnitlige maksimumskoncentration (C_{max}) udtrykt som $\mu\text{g/ml}$ blev beregnet ved gennemsnittet af de enkelte C_{max} -værdier.

Gennemsnitsværdierne for ovennævnte farmakokinetiske parametre er rapporteret i tabel 4.

TABEL 4

- 15 Gennemsnittet af de farmakokinetiske parametre af (S)-ibuprofen beregnet efter oral indgivelse af en (S)-ibuprofensammensætning ifølge den foreliggende opfindelse og indeholdende 200 mg (S)-ibuprofen (Præparation C), og efter oral indgivelse af en sammensætning indeholdende en ækvivalent mængde (S)-ibuprofen i form af argininsalt (Præparation D).

Parametre	Præparation A	Præparation B
t_{max} (min)	15	30
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	22,0	23,2
$AUC_{0 \rightarrow 480}$ ($\mu\text{g} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)	3681	3281
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}$)	3969	3444

- 20 De opnåede resultater viser, at de farmaceutiske sammensætninger ifølge den foreliggende opfindelse gør det muligt at opnå en bemærkelsesværdig fremskyndelse af indtræden af den analgetiske effekt (t_{max}).

Eksempel 15

Antiinflammatorisk aktivitet

Den antiinflammatoriske aktivitet af en sammensætning fremstillet som beskrevet i eksempel 1 (sammensætning A) og af en sammensætning indeholdende en ækvivalent mængde (S)-ibuprofen i form af argininsalt (sammensætning R) blev vurderet.

Carrageenin-ødem-modellen hos rotten blev anvendt.

Det eksperimentelle design var som følger:

- dyreart: Sprague Dawley rotte
- 10 - dyrenes antal og køn: 5, hanner
- indgivelsesvej: oral, ved sondeernæring efter 16 timers fasteperiode
- indgivelsesfrekvens: enkelt behandling
- dosis: 5 mg/kg hvad angår (S)-ibuprofen
- kontrol: carboxymethylcellulose 0,5%
- 15 Det eksperimentelle ødem blev induceret ved injektion af 0,1 ml 2% carrageenin-opløsning i den plantare aponeurose i rottepoten. Sammensætning A, sammensætning R og carboxymethylcellulose blev indgivet samtidig med carrageenin-injektionen.
- 20 Målinger af potevolumenet blev udført umiddelbart før carrageenininjektionen og 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 og 90 minutter efter.

Den antiinflammatoriske virkning blev bedømt ved at vurdere de forskellige værdier for potevolumenet opnået ved at trække basalværdierne fra de absolutte værdier.

De opnåede resultater er rapporteret i tabel 5.

TABEL 5

Gennemsnitsværdier for potevolumenet (ml) hos rotter behandlet oralt med en sammensætning ifølge den foreliggende opfindelse (sammensætning A), med en sammensætning indeholdende en ækvivalent mængde (S)-ibuprofen i form af argininsalt (sammensætning R) og med carboxymethylcellulose (kontrol).

Indgivet dosis af (S)-ibuprofen: 5 mg/kg.

Tid (minutter)	Potevolumen (ml)		
	Sammensætning A	Sammensætning R	Kontrol
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

Ovenstående resultater viser, at sammensætning A såvel som sammensætning R var i stand til at reducere potevolumenet. Denne antiinflammatoriske virkning viste sig at være signifikant mere markeret efter indgivelse af sammensætning A end efter indgivelse af sammensætning R især ved observationstidspunkterne mellem 5 og 30 minutter.

PATENTKRAV

1. Farmaceutisk sammensætning som er anvendelig ved fremstilling af farmaceutiske doseringsformer til oral anvendelse, **kendetegnet** ved at den består af en blanding af arginin og (S)-ibuprofen i et molart forhold mellem 1,1 og 1,9 og med den forudsætning at den ikke indeholder hydrogencarbonat.
5
2. Farmaceutisk sammensætning ifølge krav 1, **kendetegnet** ved at det molare forhold mellem arginin og (S)-ibuprofen er fra 1,1 til 1,5.
3. Farmaceutisk sammensætning ifølge krav 1, **kendetegnet** ved at det molare forhold mellem arginin og (S)-ibuprofen er 1,1.
- 10 4. Farmaceutisk doseringsform som giver en betydelig fremskyndelse af indtræden af den analgetiske virkning efter oral indgivelse, **kendetegnet** ved at den indeholder en farmaceutisk sammensætning ifølge krav 1.
5. Farmaceutisk doseringsform ifølge krav 4, **kendetegnet** ved at den tillige indeholder farmaceutisk acceptable excipienter.
- 15 6. Farmaceutisk doseringsform ifølge krav 4, **kendetegnet** ved at den til en enkelt dosis indeholder en mængde (S)-ibuprofen svarende til 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg eller 400 mg.
7. Farmaceutisk doseringsform ifølge krav 4, **kendetegnet** ved at den foreligger i form af tabletter, brusetabletter, bruse- eller vandopløselige granulater, pulvere, sirupper eller opløsninger.
20