

ROYAUME DE BELGIQUE

BREVET D'INVENTION



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1007194A3

NUMERO DE DEPOT : 09400520

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 18 Avril 1995

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 20 Mai 1994 à 14H40 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.

INVENTEUR(S) : Stroppolo Federico, Via Vedreggio 17, CH-6963 Pregassona (CH); Bonadeo Daniele, Via Frattini 12, I-21100 Varese (IT); Fornasini Gian Franco, Via Pianelli 58, I-20162 Milan (IT); Gazzaniga Annibale, Via Generale Porro 22, I-20027 Rescaldina, Milan (IT)

PRIORITE(S) 21.06.93 IT ITA93MI1325

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) demandeur(s).

Bruxelles, le 18 Avril 1995
PAR DELEGATION SPECIALE :

G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

**"Composition pharmaceutique ayant
une activité analgésique".**

La présente invention est relative à une composition pharmaceutique avec une activité analgésique pour l'utilisation orale et, plus particulièrement, elle est relative à une composition pharmaceutique pour l'utilisation orale contenant de l'acide S(+)-2-(4-isobutylphényl)propionique et de l'arginine.

L'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique, indiqué ci-après par la dénomination non protégée internationale (INN) Ibuprofène, est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdique connu (Index Merck XIème Edition, n° 4812, page 476) utilisé en thérapie pour son activité analgésique, antipyrétique et anti-inflammatoire.

Malgré le fait que l'Ibuprofène soit utilisé en thérapie depuis des années sous sa forme racémique, il est connu, depuis quelque temps, que son énantiomère actif est l'énantiomère avec la configuration (S), appelé ci-après (S)-Ibuprofène.

Il est également connu que le (S)-Ibuprofène a un effet analgésique plus rapide et, par conséquent, de plus longue durée que l'Ibuprofène (demande de brevet internationale WO 89/00421).

La nécessité d'avoir des compositions pharmaceutiques capables d'anticiper l'apparition de l'effet pharmacologique des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiques est, d'une manière générale, fortement ressentie, en particulier dans la thérapie analgésique.

- 2 -

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.689.218 (Zambon S.p.A.) décrit des compositions effervescentes à base d'Ibuprofène contenant 9-17 % en poids d'Ibuprofène, 17-33 % en poids d'arginine, 20-35 % en poids de bicarbonate de sodium ou de potassium et 25-40 % en poids de bitartrate de sodium qui permettent d'obtenir une augmentation de la concentration plasmatique maximale d'Ibuprofène et une anticipation remarquable du temps d'apparition de l'effet analgésique.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.834.966 (Zambon S.p.A.) décrit des compositions solubles dans l'eau à base 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 temps d'apparition de l'effet analgésique.

Le rapport molaire entre l'arginine et l'Ibuprofène se situe entre 1,1 et 1,5 tandis que le rapport en poids entre le bicarbonate de sodium et l'Ibuprofène se situe entre 0,25 et 0,75.

On a mis au point à présent une composition pharmaceutique contenant du (S)-Ibuprofène et de l'arginine capable d'anticiper de façon significative l'apparition de l'effet analgésique après administration orale.

Par conséquent, un but de la présente invention est de prévoir une composition pharmaceutique utilisable pour la préparation de formes pharmaceutiques pour l'utilisation orale consistant en un mélange d'arginine et de (S)-Ibuprofène dans un rapport molaire entre 1,1 et 1,9.

On utilise le (S)-Ibuprofène dans le mélange sous la forme d'acide libre.

- 3 -

L'arginine est avantageusement de la L-arginine.

Avantageusement, le rapport molaire entre l'arginine et le (S)-Ibuprofène se situe entre 1,1 et 1,5.

Encore plus avantageusement, le rapport molaire entre l'arginine et le (S)-Ibuprofène est de 1,1.

La composition objet de la présente invention permet d'obtenir une anticipation significative de l'apparition de l'effet analgésique après administration orale et elle est particulièrement intéressante pour la préparation de formes pharmaceutiques pour l'utilisation orale telles que des comprimés, des comprimés efferves- cents, des granulés effervescents ou hydrosolubles, des poudres, des sirops et des solutions.

La préparation des compositions pharmaceutiques objet de la présente invention est réalisée par mélange suivant les techniques usuelles.

Pour la formulation des formes pharmaceutiques finies, des excipients additionnels convenant pour l'utilisation pharmaceutique comme, par exemple, des agents édulcorants, des agents aromatisants, des agents colorants, des agents de désagrégation, des lubrifiants, des diluants, des agents anti-adhésifs et des absorbants peuvent être ajoutés à la composition pharmaceutique objet de la présente invention.

Avantageusement, les formes pharmaceutiques contiendront une quantité de (S)-Ibuprofène correspondant à 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg et 400 mg.

La préparation des formes pharmaceutiques est réalisée suivant les techniques de granulation, de compression et de dilution conventionnelles.

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

- 4 -

A cet égard, il est bon de souligner que, à la différence de ce que l'on sait pour l'Ibuprofène sous la forme racémique, la seule présence d'un excès d'arginine peut produire une anticipation significative de l'effet analgésique et une augmentation remarquable des concentrations plasmatiques (voir Exemple 13).

En particulier, la présence d'autres substances telles que du bicarbonate de sodium ou de potassium n'est pas nécessaire.

Ainsi qu'on l'a 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 compositions ne contenant que du (S)-Ibuprofène.

Il en résulte également une anticipation de l'apparition de l'effet analgésique obtenue avec les compositions objet de la présente invention comparativement à l'apparition de l'effet analgésique de compositions contenant une quantité équivalente de (S)-Ibuprofène sous la forme de sel d'arginine (voir Exemple 14).

D'un point de vue pratique, ceci signifie que l'effet analgésique commence avant (d'une manière générale après quelques minutes) et dure plus longtemps.

Le mécanisme suivant lequel les compositions de l'invention donnent lieu à une telle anticipation remarquable de l'apparition de l'effet analgésique du (S)-Ibuprofène et à une augmentation des concentrations plasmatiques n'est pas encore clair.

Ce résultat ne semble pas devoir dépendre d'une salification partielle ou totale du (S)-Ibuprofène capable d'accélérer la phase de dissolution au niveau gastrique.

En fait, l'effet pharmacologique de la composition suivant la présente invention est sensiblement supérieur à celui d'une composition contenant une

- 5 -

quantité équivalente d'ingrédient actif sous la forme de sel d'arginine (voir Exemple 15).

Expérimentalement, une hypothèse de mécanisme est celui d'un rôle actif de l'arginine libre dans la phase d'absorption du (S)-Ibuprofène au niveau gastrique.

De plus, cet effet de l'arginine est encore plus surprenant puisque la littérature indique clairement que, dans le cas de l'Ibuprofène racémique, l'action de l'arginine doit être facilitée par la présence simultanée de bicarbonate de sodium ou d'un équivalent de celui-ci.

Afin de mieux illustrer la présente invention, on donne à présent les exemples suivants.

15 Exemple 1

Un mélange ayant la composition suivante :

(S)-Ibuprofène 400 g

L-arginine 371,6 g

a été préparé par granulation par voie humide et le granulé a été séché dans un four statique.

Exemple 2

Un mélange ayant la composition suivante :

(S)-Ibuprofène 400 g

L-arginine 405,4 g

25 a été préparé par granulation par voie humide et le granulé a été séché dans un four statique.

Exemple 3

Un mélange ayant la composition suivante :

(S)-Ibuprofène 400 g

30 L-arginine 439,2 g

a été préparé par granulation par voie humide et le granulé a été séché dans un four statique.

Exemple 4

Un mélange ayant la composition suivante :

35 (S)-Ibuprofène 400 g

L-arginine 506,7 g

- 6 -

a été préparé par granulation par voie humide et le granulé a été séché dans un four statique.

Exemple 5

Un mélange ayant la composition suivante :

5	(S)-Ibuprofène	400 g
	L-arginine	641,8 g

a été préparé par granulation par voie humide et le granulé a été séché dans un four statique.

Exemple 6

10 On a ajouté du saccharose (1768,4 g), de la saccharine sodium (20 g), de l'aspartame (60 g), un agent aromatisant du goût abricot (180 g) et du bicarbonate de sodium (200 g) à un mélange préparé tel que décrit dans l'Exemple 1.

15 Le mélange résultant a été réparti dans environ 1000 sachets ayant la composition suivante (3 g en tout) :

	(S)-Ibuprofène	400 mg
	L-arginine	371,6 mg
20	Saccharose	1768,4 mg
	Saccharine sodium	20 mg
	Aspartame	60 mg
	Aromatisant à l'abricot	180 mg
	Bicarbonate de sodium	200 mg

25 Ou bien, le mélange a été réparti de façon homogène dans environ 2000 sachets pesant chacun 1,5 g de manière à contenir une quantité de (S)-Ibuprofène correspondant à 200 mg.

30 Ou bien, le mélange a été réparti de manière homogène dans environ 4000 sachets pesant chacun 0,750 g de manière à contenir une quantité de (S)-Ibuprofène correspondant à 100 mg.

Exemple 7

35 On a ajouté du saccharose (1007,3 g), de la saccharine sodium (13,3 g), de l'aspartame (40 g) et un

- 7 -

aromatisant à la menthe (100 g) à un mélange préparé tel que décrit dans l'Exemple 3.

Le mélange résultant a été réparti dans environ 666 sachets de papier-aluminium-polyéthylène ayant la composition suivante (3 g en tout) :

5	(S)-Ibuprofène	600	mg
	L-arginine	658,8	mg
	Saccharose	1511,2	mg
	Saccharine de sodium	20	mg
10	Aspartame	60	mg
	Aromatisant à la menthe	150	mg

Ou bien, le mélange a été réparti dans des sachets pesant chacun 1,5 g correspondant à 300 mg de (S)-Ibuprofène.

15 Exemple 8

On a ajouté du sorbitol (10074,4 g), de la saccharine sodium (80 g), de l'aspartame (240 g) et un aromatisant à la framboise (800 g) à un mélange préparé tel que décrit dans l'Exemple 2.

20 Le mélange résultant a été réparti dans environ 8000 sachets ayant la composition suivante (1,5 g en tout) :

	(S)-Ibuprofène	50	mg
	L-arginine	50,7	mg
25	Sorbitol	1259,3	mg
	Saccharine sodium	10	mg
	Aspartame	30	mg
	Aromatisant à la framboise	100	mg

30 Ou bien, le mélange a été réparti de façon homogène dans environ 4000 sachets pesant chacun 3 g de manière à contenir ainsi une quantité de (S)-Ibuprofène correspondant à 100 mg.

Exemple 9

35 On a ajouté de la polyvinylpyrrolidone réticulée (60 g), du bicarbonate de sodium (300 g) et du stéarate de magnésium (4 g) à un mélange préparé tel que

- 8 -

décrit dans l'Exemple 1 et on a mélangé le tout jusqu'à homogénéité.

Le mélange a été compressé en environ 1000 comprimés ayant la composition suivante (1135,6 mg en tout) :

5	(S)-Ibuprofène	400	mg
	L-arginine	371,6	mg
	Polyvinylpyrrolidone		
	réticulée	60	mg
10	Bicarbonate de sodium	300	mg
	Stéarate de magnésium	4	mg

Ou bien, on a préparé des comprimés pesant 567,8 mg ou 283,9 mg contenant chacun respectivement 200 mg ou 100 mg de (S)-Ibuprofène.

15 Exemple 10

Un mélange, préparé tel que décrit dans l'Exemple 1, a été granulé avec une solution aqueuse de polyvinylpyrrolidone (10 g) et séché dans un four statique.

20 On a ajouté du bicarbonate de potassium (300 g), de la polyvinylpyrrolidone réticulée (120 g) et du stéarate de magnésium (8 g) au granulé résultant et on a mélangé le tout jusqu'à homogénéité.

25 Le mélange a été compressé en environ 2000 comprimés ayant la composition suivante (604,8 mg en tout) :

	(S)-Ibuprofène	200	mg
	L-arginine	185,8	mg
	Polyvinylpyrrolidone	5	mg
30	Polyvinylpyrrolidone		
	réticulée	60	mg
	Bicarbonate de potassium	150	mg
	Stéarate de magnésium	4	mg

35 Ou bien, on a préparé environ 4000 comprimés pesant 302,4 mg ou environ 1000 comprimés pesant

- 9 -

1209,6 mg contenant chacun respectivement 100 mg ou 400 mg de (S)-Ibuprofène.

Exemple 11

On a ajouté du bicarbonate de sodium (2400 g), du bitartrate de sodium (2414 g), de l'aspartame (70 g), un aromatisant à la framboise (200 g) et de la gomme arabique (40 g) à un mélange préparé tel que décrit dans l'Exemple 4.

Le mélange résultant a été compressé en obtenant ainsi environ 2000 comprimés effervescents (3015,3 mg) ayant la composition suivante :

(S)-Ibuprofène	200	mg
L-arginine	253,3	mg
Bicarbonate de sodium	1200	mg
15 Bitartrate de sodium	1207	mg
Aspartame	35	mg
Aromatisant à la framboise	100	mg
Gomme arabique	20	mg

Ou bien, on a préparé environ 4000 comprimés effervescents pesant 1507,7 mg contenant chacun 100 mg de (S)-Ibuprofène.

Exemple 12

On a ajouté du bicarbonate de sodium (2400 g), du bitartrate de sodium (2414 g), de l'aspartame (70 g), un aromatisant à la menthe (200 g) et de la gomme arabique (40 g) à un mélange préparé tel que décrit dans l'Exemple 5.

Le mélange résultant a été compressé en obtenant ainsi environ 2000 comprimés effervescents (3082,9 mg) ayant la composition suivante :

(S)-Ibuprofène	200	mg
L-arginine	320,9	mg
Bicarbonate de sodium	1200	mg
Bitartrate de sodium	1207	mg
35 Aspartame	35	mg
Aromatisant à la menthe	100	mg

- 10 -

Gomme arabique 20 mg

Ou bien, on a préparé environ 4000 comprimés effervescents pesant 1541,5 mg ou environ 8000 comprimés effervescents pesant 770,7 mg contenant chacun respectivement 100 mg ou 50 mg de (S)-Ibuprofène.

Exemple 13

Une solution aqueuse (100 ml) d'un granulé préparé tel que décrit dans l'Exemple 5 se composant de 400 mg de (S)-Ibuprofène et d'arginine (371,6 mg) (Préparation A) et une suspension aqueuse (100 ml) contenant 400 mg de (S)-Ibuprofène (Préparation B) ont été administrées en une seule dose à 8 sujets d'un âge moyen de 37,6 ans.

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

Le modèle expérimental consistait en des administrations croisées distribuées au hasard de telle sorte que chaque sujet recevait les deux préparations en deux sessions de traitement, avec une période de rinçage de 7 jours entre les administrations.

Les préparations ont été administrées par la voie orale à des sujets à jeun depuis au moins 8 heures.

A des temps préétablis : temps zéro (avant le traitement) et 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360 et 480 après l'administration, environ 7 ml de sang veineux ont été prélevés de chaque sujet et mis dans des tubes d'essais contenant de l'héparine. Après cela, du plasma a été préparé par centrifugation et maintenu à -20°C jusqu'à l'analyse.

La détermination analytique de (S)-Ibuprofène dans les échantillons plasmatiques a été réalisée par une méthode HPLC avec un détecteur U.V., tel que décrit ici ci-après.

- 11 -

Conditions chromatographiques :

Système HPLC (Jasco) : pompe 880-PU avec détecteur

875-UV équipé d'un dispositif d'échantillonnage automatique 851 AS

5 Colonne : Chirale AGP, 100 x 4 mm, 5 μ m (Chrom Tech) avec une précolonne Chirale AGP 10 x 3 mm (Chrom Tech)

Phase mobile : (0,001M de N,N-diméthyl-octylamine
10 0,02M dans du dihydrogénophosphate de sodium, 99 %
acétonitrile, 1 %
pH de 6,5 ajusté avec du NaOH 6M

Débit : 1,2 ml/min

Longueur d'onde : 230 nm

15 L'acide propylparahydroxybenzoïque a été utilisé comme référence interne.

Processus :

De l'HCl 3N (150 μ l), une solution (50 μ l) de référence interne (60 μ g/ml d'un mélange CH₃CN/tampon phosphate de 0,01M, pH 7,4) et du tampon phosphate 0,01M de pH 7,4 (31,25 μ l) ont été ajoutés à du plasma (250 μ l). On a ajouté du cyclohexane (5 ml), on a agité le mélange pendant 15 minutes et on l'a ensuite centrifugé à 3500 tours par minute. Une portion (3 ml) de la
25 phase organique a été prélevée et l'extraction a été répétée avec une nouvelle quantité de cyclohexane (5 ml). Les phases organiques ont été recueillies et le solvant a été évaporé sous une circulation d'azote. Le résidu a été repris avec du tampon phosphate 0,01M de pH
30 7,4 (250 μ l).

Un échantillon (50 μ l) a été injecté dans le système HPLC.

Sous les conditions opératoires décrites, les temps de rétention (TR) étaient les suivants :

35 (R)-Ibuprofène TR = 3,5 min

(S)-Ibuprofène TR = 4,8 min

- 12 -

Référence interne

TR = 10,2 min.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le
Tableau 1.

Tableau 1

5 Concentrations plasmatiques moyennes de (S)-
Ibuprofène ($\mu\text{g/ml}$) après l'administration orale d'une
composition de (S)-Ibuprofène, suivant la présente
invention, contenant 400 mg de (S)-Ibuprofène (Prépara-
10 tion A) et après l'administration orale d'une composi-
tion contenant du (S)-Ibuprofène (400 mg) (Préparation
B).

Temps	Préparation A	Préparation B
0	0	0
5	18,32	0,7
15 10	31,01	1,62
15 15	35,17	4,1
30	35,56	20,13
45	29,07	23,76
60	28,44	27,12
20 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

Les paramètres de biodisponibilité suivants
ont été calculés :

- l'aire sous la courbe de concentration d'Ibuprofène
dans du plasma de $t=0$ à $t=480$ min ($\text{AUC}_{\text{obs}} = \text{AUC}_{0-480}$)
30 exprimée en $\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ a été calculée suivant la
méthode trapézoïdale (Gibaldi M. et Perrier D.,
Pharmacokinetics, pages 293-296, Marcel Dekker Inc.
New York, 1975)

- l'aire sous la courbe de concentration d'Ibuprofène de $t=0$ à l'infini ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) a été calculée par la formule suivante

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

$$AUC_{480 \rightarrow \infty} = \text{Conc. plasmatique de (S)-Ibuprofène après 480 min}/K_e$$
 et $K_e = \text{constante d'élimination}$
- le temps de pic moyen (t_{max}) exprimé en minutes a été obtenu par la moyenne des temps de pic isolés
- la concentration de pic moyenne (C_{max}) exprimée en $\mu\text{g/ml}$ a été calculée par la moyenne des valeurs C_{max} isolées
- le temps de retard (minutes) est le temps entre l'administration d'un médicament et le commencement de l'absorption du médicament.

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques ci-dessus sont rapportées dans le Tableau 2.

Tableau 2

Moyenne des paramètres pharmacocinétiques de (S)-Ibuprofène calculée après l'administration orale d'une composition de (S)-Ibuprofène suivant la présente invention contenant 400 mg de (S)-Ibuprofène (Préparation A) et après l'administration orale d'une composition de (S)-Ibuprofène (400 mg) (Préparation B).

Paramètres	Préparation A	Préparation B
t_{max} (min)	28,15	73,03
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	38,82	29,41
$AUC_{0 \rightarrow 480}$ ($\mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$)	6088	5913
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$)	6537	6429
Temps de retard (min)	0,1	7,8

Les résultats obtenus montrent que les compositions pharmaceutiques suivant la présente invention permettent d'obtenir une anticipation remarquable de l'absorption de l'ingrédient actif (temps de retard) et, par conséquent, de l'apparition de l'effet analgésique (t_{\max}) et d'atteindre des niveaux de concentrations plasmatiques sensiblement supérieurs par rapport à une composition contenant la même quantité de (S)-Ibuprofène (C_{\max}).

10

Exemple 14

Une solution aqueuse (100 ml) d'un granulé préparé comme décrit dans l'Exemple 1 contenant 200 mg de (S)-Ibuprofène et de l'arginine (Préparation C) et une solution aqueuse (100 ml) contenant une quantité équivalente de (S)-Ibuprofène sous la forme de sel d'arginine (Préparation D) ont été administrées en une seule dose à 6 sujets.

15

Chaque sujet était apparemment en bonne santé en particulier en ce qui concerne les fonctions rénale, hépatiques et hématopoïétique.

20

Le modèle expérimental consistait en des administrations croisées distribuées au hasard de telle sorte que chaque sujet reçoive les deux préparations en deux sessions de traitement, avec une période de rinçage de 7 jours entre les administrations.

25

Les préparations ont été administrées par la voie orale à des sujets à jeun depuis au moins 8 heures.

A des temps préétablis : temps zéro (avant le traitement) et 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 360 et 480 après l'administration, environ 7 ml de sang veineux ont été prélevés de chaque sujet et introduits dans des tubes d'essai contenant de l'héparine.

30

Après cela, du plasma a été préparé par centrifugation et maintenu à -20°C jusqu'à l'analyse.

35

La détermination analytique de (S)-Ibuprofène dans les échantillons plasmatiques a été réalisée

- 15 -

par une méthode HPCL avec un détecteur U.V., comme décrit ici de la façon suivante.

Conditions chromatographiques :

Système HPLC (Jasco) : pompe 880-PU avec détecteur

5 875-UV équipé d'un dispositif d'échantillonnage automatique 851 AS

Colonne : Chirale AGP, 100 x 4 mm, 5 μ m (Chrom Tech) avec une précolonne Chirale AGP 10 x 3 mm (Chrom Tech)

10 Phase mobile : (0,001M de N,N-diméthyl-octylamine 0,02M dans du dihydrogénophosphate de sodium, 99 %
acétonitrile, 1 %
pH de 6,5 ajusté avec du NaOH 6M

15 Débit : 1,2 ml/min

Longueur d'onde : 230 nm

L'acide propylparahydroxybenzoïque a été utilisé comme référence interne.

Processus :

20 De 1'HCl 3N (150 μ l), une solution (50 μ l) de référence interne (60 μ g/ml d'un mélange CH₃CN/tampon phosphate de 0,01M, pH 7,4) et du tampon phosphate 0,01M de pH 7,4 (31,25 μ l) ont été ajoutés à du plasma (250 μ l). On a ajouté du cyclohexane (5 ml), on a agité
25 le mélange pendant 15 minutes et on l'a ensuite centrifugé à 3500 tours par minute. Une portion (3 ml) de la phase organique a été prélevée et l'extraction a été répétée avec une nouvelle quantité de cyclohexane (5 ml). Les phases organiques ont été recueillies et le
30 solvant a été évaporé sous une circulation d'azote. Le résidu a été repris avec du tampon phosphate 0,01M de pH 7,4 (250 μ l).

Un échantillon (50 μ l) a été injecté dans le système HPLC.

35 Sous les conditions opératoires décrites, les temps de rétention (TR) étaient les suivants :

- 16 -

(R)-Ibuprofène TR = 3,5 min
 (S)-Ibuprofène TR = 4,8 min
 Référence interne TR = 10,2 min.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le
 5 Tableau 3.

Tableau 3

Concentrations plasmatiques moyennes de (S)-
 Ibuprofène ($\mu\text{g/ml}$) après l'administration orale d'une
 composition de (S)-Ibuprofène, suivant la présente
 10 invention, contenant 200 mg de (S)-Ibuprofène (Prépara-
 tion C) et après l'administration orale d'une composi-
 tion contenant une quantité équivalente de (S)-Ibupro-
 fène sous la forme de sel d'arginine (Préparation D).

	Temps	Préparation C	Préparation D
15	0	0	0
	5	9,88	8,71
	10	17,40	14,80
	15	22,00	21,60
	30	21,10	23,20
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
25	360	2,34	2,00
	480	1,69	1,09

Les paramètres de biodisponibilité suivants
 ont été calculés :

- 30 - l'aire sous la courbe de concentration d'Ibuprofène
 dans du plasma de $t=0$ à $t=480$ min ($\text{AUC}_{\text{obs}} = \text{AUC}_{0-480}$)
 exprimée en $\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1}$ a été calculée suivant la
 méthode trapézoïdale (Gibaldi M. et Perrier D.,
 Pharmacokinetics, pages 293-296, Marcel Dekker Inc.
 35 New York, 1975)

- 17 -

- l'aire sous la courbe de concentration d'Ibuprofène de $t=0$ à l'infini ($AUC_{0-\infty}$) a été calculée par la formule suivante

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

5

où

$$AUC_{480-\infty} = \text{Conc. plasmatique de (S)-Ibuprofène après 480 min}/K_e$$

$$\text{et } K_e = \text{constante d'élimination}$$

- le temps de pic moyen (t_{max}) exprimé en minutes a été obtenu par la moyenne des temps de pic isolés
- la concentration de pic moyenne (C_{max}) exprimée en $\mu\text{g/ml}$ a été calculée par la moyenne des valeurs C_{max} isolées

Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques ci-dessus sont rapportées dans le Tableau 4.

Tableau 4

Moyenne des paramètres pharmacocinétiques de (S)-Ibuprofène calculée après l'administration orale d'une composition de (S)-Ibuprofène suivant la présente invention contenant 200 mg de (S)-Ibuprofène (Préparation C) et après l'administration orale d'une composition contenant une quantité équivalente de (S)-Ibuprofène sous la forme de sel d'arginine (Préparation D).

Paramètres	Préparation C	Préparation D
t_{max} (min)	15	30
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	22,0	23,2
AUC_{0-480} ($\mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$)	3681	3281
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g.ml}^{-1}.\text{min}$)	3969	3444

30

Les résultats obtenus montrent que les compositions pharmaceutiques suivant la présente invention permettent d'obtenir une anticipation remarquable de l'apparition de l'effet analgésique (t_{max}).

Exemple 15Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire d'une composition préparée comme décrit dans l'Exemple 1 (Composition A) et d'une composition contenant une quantité équivalente de (S)-Ibuprofène sous la forme de sel d'arginine (Composition R) a été évaluée.

Le modèle d'oedème à la carragénine chez le rat a été adopté.

- Le modèle expérimental était le suivant :
- espèce d'animal : rat Sprague Dawley
 - nombre et sexe des animaux : 5, mâles
 - voie d'administration : orale, par gavage après une période de jeûne de 16 heures
 - fréquence d'administration : un seul traitement
 - dose : 5 mg/kg en termes de (S)-Ibuprofène
 - témoin : carboxyméthylcellulose 0,5 %.

L'oedème expérimental a été induit par injection de 0,1 ml d'une solution de carragénine à 2 % dans l'aponévrose plantaire de la patte du rat.

La Composition A, la Composition R et la carboxyméthylcellulose ont été administrées au moment de l'injection de la carragénine.

Les mesures du volume de la patte ont été réalisées immédiatement avant l'injection de la carragénine et 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75 et 90 minutes après.

L'effet anti-inflammatoire a été estimé en évaluant les différentes valeurs du volume de patte obtenues en soustrayant les valeurs de base aux valeurs absolues.

Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau 5.

Tableau 5

Valeurs moyennes du volume de patte (ml) chez des rats traités oralement avec une composition suivant la présente invention (Composition A), avec une

composition contenant une quantité équivalente de (S)-Ibuprofène sous la forme de sel d'arginine (Composition R) et avec de la carboxyméthylcellulose (témoin).

Dose administrée de (S)-Ibuprofène :

5 5 mg/kg.

Temps (minutes)	Volume de patte (ml)		
	Composition A	Composition R	Témoin
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
15 90	0,164	0,181	0,225

Les résultats ci-dessus montrent que la Composition A ainsi que la Composition R pouvaient réduire le volume de patte. Il s'est avéré que cet effet anti-inflammatoire était sensiblement plus marqué après l'administration de la Composition A qu'après l'administration de la Composition R, en particulier aux points d'observation entre 5 et 30 minutes.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique utilisable pour la préparation de formes de dosage pharmaceutiques pour l'utilisation orale consistant en un mélange
5 d'arginine et de (S)-Ibuprofène dans un rapport molaire entre 1,1 et 1,9.

2. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport molaire entre l'arginine et le (S)-Ibuprofène est de 1,1
10 à 1,5.

3. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le rapport molaire entre l'arginine et le (S)-Ibuprofène est de 1,1.

15 4. Forme de dosage pharmaceutique pour l'utilisation orale contenant une composition pharmaceutique suivant la revendication 1, en mélange avec des excipients pharmaceutiquement acceptables.

5. Forme de dosage pharmaceutique suivant la revendication 4, contenant pour une seule dose une
20 quantité de (S)-Ibuprofène correspondant à 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg ou 400 mg.

6. Forme de dosage pharmaceutique suivant la revendication 4, sous la forme de comprimés, de comprimés effervescents, de granulés effervescents ou hydrosolubles, de poudres, de sirops et de solutions.
25

7. Forme de dosage pharmaceutique qui permet d'obtenir une anticipation significative de l'apparition analgésique après l'administration orale, cette forme de dosage contenant une composition pharmaceutique suivant
30 la revendication 1.



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 5116
BE 9400520

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)
X	EP-A-0 267 321 (MEDICE CHEM.-PHARM. FABRIK) * page 3, ligne 56-57; revendication 7; exemple 4 *	1-7	A61K31/195 A61K47/18
X,Y	GB-A-2 193 093 (ZAMBON SPA) * le document en entier *	1-7	
D	& US-A-4 834 966 (IBID.)		
X,Y	GB-A-2 189 994 (ZAMBON SPA) * le document en entier *	1-7	
D	& US-A-4 689 218 (IBID.)		
D,Y	WO-A-89 00421 (A. SUNSHINE) * page 17, ligne 20 - ligne 31; revendications *	1-7	
Y	EP-A-0 424 028 (MERCK & CO. INC.) * le document en entier *	1-7	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
26 Octobre 1994		Orviz Diaz, P	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-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			

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

BO 5116
BE 9400520

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.

26-10-1994

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0267321	18-05-88	AUCUN	

GB-A-2193093	03-02-88	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
		FR-A- 2602141	05-02-88
		JP-A- 63041420	22-02-88
		NL-A- 8701729	01-03-88
		US-A- 4834966	30-05-89
ZA-A- 8705397	01-02-88		

US-A-4834966	30-05-89	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
		FR-A- 2602141	05-02-88
		GB-A, B 2193093	03-02-88
		JP-A- 63041420	22-02-88
		NL-A- 8701729	01-03-88
ZA-A- 8705397	01-02-88		

GB-A-2189994	11-11-87	AT-B- 395372	10-12-92
		AU-A- 6509886	14-05-87
		BE-A- 905737	12-05-87
		CA-A- 1276113	13-11-90
		CH-A- 674934	15-08-90
		DE-A- 3638414	21-05-87
		FR-A- 2590893	05-06-87
		JP-A- 62149615	03-07-87
		NL-A- 8602870	01-06-87
US-A- 4689218	25-08-87		

US-A-4689218	25-08-87	AT-B- 395372	10-12-92
		AU-A- 6509886	14-05-87
		BE-A- 905737	12-05-87
		CA-A- 1276113	13-11-90
		CH-A- 674934	15-08-90

EPO FORM P0463

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

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

**BO 5116
BE 9400520**

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.

26-10-1994

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A-4689218		DE-A- 3638414	21-05-87
		FR-A- 2590893	05-06-87
		GB-A, B 2189994	11-11-87
		JP-A- 62149615	03-07-87
		NL-A- 8602870	01-06-87
WO-A-8900421	26-01-89	US-A- 4851444	25-07-89
		AU-A- 2080388	13-02-89
		EP-A- 0324007	19-07-89
		JP-T- 2500107	18-01-90
		US-A- 4980375	25-12-90
EP-A-0424028	24-04-91	AU-B- 635074	11-03-93
		AU-A- 6469290	26-04-91
		CA-A- 2027624	18-04-91
		JP-A- 3206064	09-09-91
		US-A- 5200558	06-04-93