



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1007193A5

NUMERO DE DEPOT : 09400519

Classif. Internat. : C07C 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 VINCENZA(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 : COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT LES SELS D'ACIDE S(+)-2-(4-ISOBUTYLPHENYL) PROPIONIQUE AVEC DES AMINOACIDES BASIQUES.

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 ITA93MI1324

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 18 Avril 1995
PAR DELEGATION SPECIALE :

G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

"Compositions pharmaceutiques contenant les sels
d'acide S(+)-2-(4-isobutylphényl)propionique
avec des aminoacides basiques".

La présente invention est relative à une
5 composition pharmaceutique pour l'utilisation orale
contenant un sel d'acide S(+)-2-(4-isobutylphényl)-
propionique avec un aminoacide basique et, plus particu-
lièrement, elle est relative à une composition pharma-
ceutique pour l'utilisation orale contenant le sel
10 d'acide S(+)-2-(4-isobutylphényl)propionique avec un
aminoacide basique choisi entre la L-arginine et la L-
lysine.

L'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique est
un médicament anti-inflammatoire non stéroïdique connu
15 (Index Merck, XIème Edition, n° 4812, page 776) dont
l'appellation internationale non protégée est
l'Ibuprofène.

Pour les besoins de clarté et de simplicité,
on rapporte ici ci-après la terminologie qui sera
20 utilisée dans la présente description, sauf indication
contraire, pour indiquer l'Ibuprofène, ses formes
énantiomères et ses sels avec les aminoacides basiques,
ainsi que les significations correspondantes :

Ibuprofène	= mélange racémique d'acide 2-(4-iso-
25	butylphényl)propionique
S(+)-Ibuprofène	= (S)-énantiomère d'acide 2-(4-isobu-
	tylphényl)propionique
R(-)-Ibuprofène	= (R)-énantiomère d'acide 2-(4-isobu-
	tylphényl)propionique
30 Sel d'Ibuprofène	= sel d'Ibuprofène avec un aminoacide basique

Sel de S(+)-

Ibuprofène = sel de S(+)-Ibuprofène avec un aminoacide basique choisi entre la L-arginine et la L-lysine

5 Arginate

d'Ibuprofène = Sel d'Ibuprofène avec la L-arginine
Lysinate

d'Ibuprofène = Sel d'Ibuprofène avec la L-lysine
Arginate de S(+)-

10 Ibuprofène = sel de S(+)-Ibuprofène avec la L-arginine

Lysinate de S(+)-

Ibuprofène = sel de S(+)-Ibuprofène avec la L-lysine.

15 L'Ibuprofène est largement utilisé en thérapie, pour ses propriétés analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, sous la forme de mélange racémique qui est sous la forme d'un mélange 1/1 des deux énantiomères S(+)-Ibuprofène et R(-)-Ibuprofène.

20 Depuis quelques années, il est connu que le S(+)-Ibuprofène est l'énantiomère pharmacologiquement actif de l'Ibuprofène.

Dans la littérature, il est également décrit que l'utilisation de S(+)-Ibuprofène permet d'obtenir
25 certains avantages thérapeutiques comparativement à l'administration équivalente d'Ibuprofène.

La demande de brevet internationale WO 89/00421 (Sunshine A. et Laska E.M.) décrit, par exemple, que le S(+)-Ibuprofène a un effet analgésique plus
30 rapide et, par conséquent, plus long que l'Ibuprofène.

D'une façon similaire, la demande de brevet européen n° 424 028 (Merck & Co. Inc.) décrit que les sels de S(+)-Ibuprofène avec des aminoacides basiques tels que la L-lysine, la L-arginine, la L-hystidine, la
35 D-lysine, la D-arginine et la D-hystidine permettent d'obtenir un effet analgésique plus rapide et plus long

que l'Ibuprofène, que les sels d'Ibuprofène et que le S(+)-Ibuprofène.

5 Dans la demande de brevet européen susmentionnée n° 424 028, l'effet analgésique plus rapide et plus long est décrit en particulier dans le cas des sels de S(+)-Ibuprofène avec la L-lysine ou la D-lysine.

10 Les demandes de brevet citées suggèrent que l'utilisation de S(+)-Ibuprofène en particulier de ses sels avec des aminoacides basiques représente un avantage dans le cas du traitement analgésique des douleurs modérées, telles que les douleurs consécutives à une chirurgie orale, des crampes utérines post-partum et la dysménorrhée, du fait de l'apparition plus rapide de l'effet analgésique.

15 De plus, la littérature suggère qu'un tel avantage thérapeutique est particulièrement intéressant à des doses analgésiques faibles.

20 Toutefois, les faibles doses d'Ibuprofène, d'une manière générale inférieures ou égales à 200 mg, ne sont pas thérapeutiquement intéressantes dans le cas du traitement analgésique de douleurs sévères, en particulier lorsque celles-ci sont associées à différents états inflammatoires.

25 Par conséquent, il y a un besoin important de compositions pharmaceutiques permettant de traiter efficacement et avantageusement des pathologies qui combinent des douleurs modérées et sévères avec des états inflammatoires plus ou moins sévères comme, par exemple, l'ostéoarthrose et les syndromes apparentés, 30 les maladies rhumatismales dégénératives ou inflammatoires, le rhumatisme articulaire, la spondylarthrite ankylosante, les maladies rhumatismales périarticulaires et extraarticulaires.

35 Pour le traitement de ces maladies particulières, qui dans la plupart des cas nécessitent une thérapie très longue, on utilise des médicaments anti-

inflammatoires non stéroïdiques à des doses élevées pour autant que la dose unique et la dose journalière soient concernées. Par exemple, dans le cas de l'Ibuprofène, les doses journalières thérapeutiques vont de 600 mg à 1800 mg à diviser en une ou plusieurs administrations.

On a à présent constaté que les sels de S(+)-Ibuprofène avec des aminoacides basiques et, en particulier, les sels de S(+)-Ibuprofène avec un aminoacide basique choisi entre la L-arginine et la L-lysine montrent des avantages thérapeutiques particuliers lorsque administrés par la voie orale à des doses supérieures à 200 mg, exprimées en teneur de S(+)-Ibuprofène.

Par conséquent, le but de la présente invention est une composition pharmaceutique pour l'utilisation orale contenant un sel de S(+)-Ibuprofène avec un aminoacide basique choisi entre la L-arginine et la L-lysine en une quantité, exprimée en S(+)-Ibuprofène, supérieure à 200 mg en mélange avec un support pharmaceutiquement acceptable.

Avantageusement, la quantité de sel de S(+)-Ibuprofène est de 300 mg à 800 mg, exprimée en S(+)-Ibuprofène.

Encore plus avantageusement, la quantité de sel de S(+)-Ibuprofène est équivalente à 300 mg ou 400 mg de S(+)-Ibuprofène.

La composition pharmaceutique pour utilisation orale suivant la présente invention peut être sous la forme solide ou liquide.

Des exemples de compositions pharmaceutiques sous la forme solide sont des poudres, des granulés, des comprimés et des capsules.

Des exemples de compositions pharmaceutiques sous la forme liquide sont des solutions aqueuses, des sirops et des gouttes orales.

Indépendamment de la forme pharmaceutique choisie, le support pharmaceutiquement acceptable peut contenir des agents édulcorants, des agents aromatisants, des diluants, des agents de désagrégation, des agents lubrifiants et des agents épaississants.

Des exemples spécifiques sont les agents édulcorants tels que le saccharose, le sorbitol, le mannitol, la saccharine et l'aspartame, les agents aromatisants tels que les aromates naturels ou du type naturel, les diluants tels que les sucres et les celluloses, les agents de désagrégation tels que la polyvinylpyrrolidone réticulée, le bicarbonate de sodium et le carbonate de sodium, les lubrifiants tels que le stéarate de magnésium, l'huile de ricin hydrogénée, le polyéthylène glycol, les agents épaississants tels que les celluloses modifiées, l'alcool polyvinylique et la polyvinylpyrrolidone.

Avantageusement, la composition pharmaceutique objet de la présente invention est sous la forme solide.

Encore plus avantageusement, la composition pharmaceutique objet de la présente invention est sous la forme de granulés ou comprimés éventuellement effervescents.

Les compositions pharmaceutiques de l'invention sont préparées suivant des techniques conventionnelles.

Comme déjà souligné, la composition contenant le sel de S(+)-Ibuprofène objet de la présente invention montre d'autres avantages thérapeutiques qui la différencient des compositions pharmaceutiques contenant une dose inférieure d'ingrédient actif.

Les compositions objet de l'invention permettent d'obtenir une anticipation de l'apparition de l'effet pharmacologique tel que rapporté dans la littérature.

De plus, les compositions pharmaceutiques objet de l'invention permettent d'atteindre des niveaux de concentration plasmatique maxima de S(+)-Ibuprofène sensiblement plus élevés que ceux atteints avec une
5 composition pharmaceutique contenant une dose équivalente d'Ibuprofène.

Comme rapporté dans les Exemples 6, 8 et 9, les valeurs des concentrations plasmatiques maximales de S(+)-Ibuprofène obtenues après l'administration orale
10 d'une composition pharmaceutique suivant la présente invention contenant une quantité d'ingrédient actif correspondant à 400 mg ou 300 mg de S(+)-Ibuprofène, sous la forme d'arginate ou de lysinate de S(+)-Ibuprofène, sont d'environ 15-20 % plus élevées que celles obtenues
15 après l'administration orale d'une composition analogue contenant une quantité d'ingrédient actif correspondant respectivement à 800 mg ou 600 mg d'Ibuprofène, sous la forme d'arginate ou de lysinate d'Ibuprofène.

Il va sans dire que, après l'administration
20 orale d'une composition contenant de l'arginate ou du lysinate de S(+)-Ibuprofène, en une quantité correspondant à 200 mg de S(+)-Ibuprofène, les valeurs obtenues de concentration plasmatique maximale sont sensiblement égales à celles obtenues après l'administration d'une
25 quantité équivalente respectivement d'arginate ou de lysinate d'Ibuprofène (voir les Exemples 7 et 10).

En d'autres termes, les concentrations plasmatiques maximales de S(+)-Ibuprofène obtenues après l'administration de 200 mg de S(+)-Ibuprofène sous la
30 forme de sel d'arginine ou de lysine sont les mêmes que celles obtenues en mesurant les concentrations plasmatiques maximales de S(+)-Ibuprofène après l'administration de 400 mg d'Ibuprofène racémique sous la forme de sel d'arginine ou de lysine.

35 Au contraire, les niveaux de concentrations plasmatiques maximales de S(+)-Ibuprofène obtenues après

l'administration de 300 mg ou 400 mg de S(+)-Ibuprofène sous la forme de sel d'arginine ou de lysine sont sensiblement supérieurs à ceux obtenus en mesurant la concentration plasmatique maximale de S(+)-Ibuprofène après l'administration de 600 mg ou 800 mg d'Ibuprofène racémique respectivement sous la forme de sel d'arginine ou de lysine.

Ceci signifie que l'effet pharmacologique du sel de S(+)-Ibuprofène, lorsque administré oralement à des doses supérieures à 200 mg, exprimées en teneur en S(+)-Ibuprofène, est sensiblement supérieur à celui obtenu avec une quantité équivalente de S(+)-Ibuprofène sous la forme du sel d'Ibuprofène correspondant.

L'effet des compositions objet de la présente invention a été évalué également dans une étude distribuée au hasard, en double aveugle réalisée sur des patients traités avec une simple dose.

Un groupe de patients a été traité avec une solution aqueuse contenant 400 mg de S(+)-Ibuprofène, sous la forme d'arginate de S(+)-Ibuprofène, et un second groupe de patients a été traité avec une solution aqueuse contenant 800 mg d'Ibuprofène, sous la forme d'arginate d'Ibuprofène.

Les patients souffraient de douleurs aiguës ou modérées consécutives à une chirurgie stomatologique (extraction dentaire).

La vitesse d'apparition de l'effet analgésique et son efficacité ont été évaluées en considérant l'intensité de la douleur et le degré d'atténuation de la douleur 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5 et 6 heures après l'administration et en vérifiant le moment de la disparition de la douleur.

Les résultats obtenus ont montré une amélioration significative des avantages thérapeutiques obtenus avec l'administration d'une composition suivant la présente invention par rapport à ceux obtenus avec

- 8 -

l'administration de la composition pharmaceutique de comparaison.

5 A cet égard, il est important d'insister sur le fait que l'effet amélioré est particulier aux compositions contenant un sel de S(+)-Ibuprofène suivant la présente invention, c'est-à-dire des composition avec une teneur en S(+)-Ibuprofène supérieure à 200 mg; les compositions pharmaceutiques connues contenant des quantités de S(+)-Ibuprofène, sous la forme d'un sel, 10 supérieures ou égales à 200 mg ne montrent pas un effet amélioré de ce type.

Du point de vue pratique, ceci permet de diminuer sensiblement les doses à administrer à des patients nécessitant des thérapies avec des doses 15 élevées tout en maintenant le même effet thérapeutique, avec un risque inférieur d'effets secondaires et de toxicité consécutif.

Il est évident que ceci représente un avantage thérapeutique remarquable principalement pour 20 ce qui est des thérapies nécessitant l'administration de doses élevées d'ingrédient actif, plusieurs fois répétées au cours de la journée et pendant des périodes de temps prolongées.

Afin de mieux illustrer la présente invention, les exemples suivants sont donnés à présent. 25

Exemple 1

Préparation d'un granulé contenant de l'arginate de S(+)-Ibuprofène

30 L'arginate de S(+)-Ibuprofène (738 g) a été passé au tamis et introduit dans un mélangeur. On a ajouté du saccharose (2162 g) et un aromatisant (100 g). Après le mélange, le granulé a été réparti dans des sachets (de chacun 3 g) de telle sorte que la teneur en S(+)-Ibuprofène par sachet soit de 400 mg.

- 9 -

Ou bien, le granulé a été réparti dans des sachets contenant 1,5 g ou 2,25 g de telle sorte que la teneur en S(+)-Ibuprofène par sachet soit de 300 mg.

5 En travaillant de la même manière, on a préparé à titre de référence des sachets contenant 1,5 g correspondant à 200 mg de S(+)-Ibuprofène.

Exemple 2

Préparation d'un granulé de référence contenant de l'arginate d'Ibuprofène

10 De l'arginate d'Ibuprofène (1476 g) a été passé au tamis et introduit dans un mélangeur. On a ajouté du saccharose (1324 g) et un aromatisant (100 g). Après le mélange, le granulé a été réparti dans des sachets (de 3 g chacun) de telle sorte que la teneur en
15 Ibuprofène par sachet soit de 800 mg.

Ou bien, le granulé a été réparti dans des sachets contenant chacun 1,5 g ou 2,25 g de telle sorte que la teneur en Ibuprofène par sachet soit respectivement de 400 mg ou 600 mg.

20 Exemple 3

Préparation de comprimés contenant de l'arginate de S(+)-Ibuprofène

De l'arginate de S(+)-Ibuprofène (738 g) a été passé au tamis et introduit dans un mélangeur avec
25 du bicarbonate de sodium (300 g), de la polyvinylpyrrolidone réticulée (60 g) et du stéarate de magnésium (8 g).

Après le mélange, le granulé a été amené sous la forme de comprimés pesant chacun 1106 mg de
30 telle sorte que chaque comprimé contienne 400 mg de S(+)-Ibuprofène.

Exemple 4

Préparation d'un granulé contenant du lysinate de S(+)-Ibuprofène

35 En procédant comme décrit dans l'Exemple 1 mais en substituant l'arginate de S(+)-Ibuprofène par

- 10 -

une quantité équivalente de lysinate de S(+)-Ibuprofène, on a préparé des sachets contenant une quantité de S(+)-Ibuprofène correspondant à 400 mg ou 300 mg et des sachets de référence contenant une quantité de S(+)-Ibuprofène correspondant à 200 mg.

Exemple 5

Préparation d'un granulé de référence contenant du lysinate d'Ibuprofène

En procédant comme décrit dans l'Exemple 2 mais en substituant l'arginate d'Ibuprofène par une quantité équivalente de lysinate d'Ibuprofène, on a préparé des sachets contenant une quantité d'Ibuprofène correspondant à 800 mg, 400 mg ou 600 mg.

Exemple 6

Comparaison entre l'arginate de S(+)-Ibuprofène et l'arginate d'Ibuprofène (400 mg contre 800 mg)

Des solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé contenant 400 mg de S(+)-Ibuprofène sous la forme d'arginate de S(+)-Ibuprofène (Préparation A-1), préparé comme décrit dans l'Exemple 1, et des solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé contenant 800 mg d'Ibuprofène sous la forme d'arginate d'Ibuprofène (Préparation B-1), préparé comme décrit dans l'Exemple 2, ont été administrées en une seule dose orale à 7 sujets d'un âge moyen de 35,2 ans.

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

Pour l'essai, on a adopté une méthode avec inversion des séries : chaque sujet a reçu deux préparations au cours de deux cessions de traitement réalisées pendant deux semaines différentes en tirant au hasard l'ordre d'administration. Au cours de chacune des deux cessions, des échantillons de base de sang veineux ont été prélevés le matin de chaque sujet dans des conditions de jeûne, avant l'administration de la Préparation

A-1 ou de la Préparation B-1. De plus, des échantillons de sang veineux ont été prélevés 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 et 480 minutes après le traitement. Du plasma a alors été préparé par centrifugation et conservé à -20°C jusqu'au moment de l'analyse.

La détermination analytique de l'ingrédient actif dans les échantillons de plasma a été réalisée par une méthode HPLC comme décrit ci-après.

Conditions chromatographiques :

Appareil : JASCO BIP-1 avec détecteur U.V. UVI DEC-100 v
Colonne : Chirale AGP, 100 x 4,0 mm, 5 µm (Chron Tech) avec une précolonne Chirale AGP 10 x 3,0 mm (Chron Tech)

Phase

mobile : 0,001M de N,N-diméthyl-octylamine dans 0,02N d'hydrogénophosphate de sodium/acétonitrile = 99/1, pH 6,5 avec NaOH 6M

Débit : 1,2 ml/minute

Longueur

d'onde : 230 nm

Référence

interne : une solution de p-hydroxybenzoate de propyle dans de l'acétonitrile et du tampon phosphate 0,01M, pH de 7,4.

On a ajouté du HCL 3N (150 µl), de la solution de référence interne (50 µl) et du tampon phosphate 0,01M de pH 7,4 (31,25 µl) à du plasma (250 µl). On a ajouté du cyclohexane (5 ml) à la solution et, après un mélange de 15 minutes et une centrifugation à 3500 tours par minute, on a séparé la phase supérieure (3 ml) et on a répété l'extraction. Après évaporation du solvant, on a dissous le résidu dans du tampon phosphate 0,01M de pH 7,4 (250 µl). La solution (50 µl) a été injectée dans le chromatographe.

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

- 12 -

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

Les résultats obtenus sont rapportés dans le
5 Tableau 1 suivant.

Tableau 1

Concentrations plasmatiques moyennes de
S(+)-Ibuprofène après traitement oral avec une solution
(100 ml) obtenue par dissolution d'un sachet contenant
10 400 mg de S(+)-Ibuprofène, sous la forme d'arginate de
S(+)-Ibuprofène (traitement A-1) suivant la présente
invention, et après traitement oral avec une solution
(100 ml) obtenue par dissolution d'un sachet contenant
800 mg d'Ibuprofène, sous la forme d'arginate d'Ibupro-
15 fène (traitement B-1).

Temps de prise d'échantillon (minutes)	Concentrations plasmatiques de S(+)-Ibuprofène ($\mu\text{g/ml}$)	
	Traitement A-1	Traitement B-1
0	0	0
20 5	19,09	13,65
10	32,35	25,83
15	34,40	28,63
30	35,11	28,91
45	31,61	31,41
25 60	30,50	27,75
90	25,30	23,67
120	18,16	18,91
240	6,90	10,80
480	2,41	2,74

Paramètres de biodisponibilité

On a calculé les paramètres suivants :

- l'aire sous la courbe de la concentration plas-
matique de S(+)-Ibuprofène du temps "zéro" au temps

de 480 minutes ($AUC_{obs} + AUC_{0 \rightarrow 480}$), 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., New York 1975).

- 5
- l'aire sous la courbe de concentration plasmatique de S(+)-Ibuprofène du temps "zéro" à l'"infini" (AUC_{tot}) a été calculée par la formule suivante : $AUC_{tot} = AUC_{0 \rightarrow 480} + AUC_{480 \rightarrow \infty}$ où $AUC_{480 \rightarrow \infty} = \text{concentration à 480 minutes} / K_e$ et $K_e = \text{constante d'élimination}$
 - 10 - le temps de pic moyen (t_{max}), exprimé en minutes, a été obtenu à partir de la moyenne de chaque temps de pic
 - le pic moyen de concentration plasmatique maximale (C_{max}), exprimé en $\mu\text{g/ml}$, a été calculé par la
 - 15 moyenne de chaque valeur de pic de concentration.

Les valeurs des paramètres de biodisponibilité sont rapportées dans le tableau 2 suivant.

Tableau 2

20 Valeurs moyennes des paramètres de biodisponibilité obtenues après traitement oral avec la préparation A-1, contenant 400 mg de S(+)-Ibuprofène (traitement A-1) et après traitement oral avec la préparation B-1, contenant 800 mg d'Ibuprofène (traitement B-1).

25

Paramètres de biodisponibilité	Traitement A-1	Traitement B-1
$AUC_{obs} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	6072	6141
$AUC_{tot} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	5662	6749
$t_{max} (\text{min})$	32,5	35,0
30 $C_{max} (\mu\text{g/ml})$	40,4	34,3 (*)

(*) Le résultat s'est traduit par le fait que la valeur C_{max} atteinte avec le traitement A-1 était sensi-

blement supérieure à celle atteinte avec le traitement B-1.

Les résultats pharmacocinétiques montrent clairement que le S(+)-Ibuprofène provenant du traitement A-1 (administration d'une composition pharmaceutique suivant la présente invention) a été absorbé plus rapidement, principalement au cours des premières minutes après l'administration, que le S(+)-Ibuprofène provenant du traitement B-1 et que, de plus, il a atteint des concentrations plasmatiques (C_{max}) sensiblement supérieures aux concentrations obtenues avec le traitement de référence (traitement B-1).

Exemple 7

Comparaison entre l'arginate de S(+)-Ibuprofène et l'arginate d'Ibuprofène (200 mg contre 400 mg)

Le modèle expérimental décrit dans l'Exemple 6 a été répété par l'administration de solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé contenant 200 mg de S(+)-Ibuprofène sous la forme d'arginate de S(+)-Ibuprofène (Préparation R-1), préparé comme décrit dans l'Exemple 1, et de solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé contenant 400 mg d'Ibuprofène sous la forme d'arginate d'Ibuprofène (Préparation R-2), préparé comme décrit dans l'Exemple 2.

Les valeurs de concentration plasmatique de S(+)-Ibuprofène obtenues après l'administration orale de Préparation R-1 (traitement R-1) et après l'administration orale de Préparation R-2 (traitement R-2) sont rapportées dans le Tableau 3 suivant.

Tableau 3

Concentrations plasmatiques moyennes de S(+)-Ibuprofène après traitement oral avec la Préparation R-1, contenant 200 mg de S(+)-Ibuprofène sous la forme d'arginate de S(+)-Ibuprofène (traitement R-1) et après traitement oral avec la Préparation R-2, contenant

400 mg d'Ibuprofène sous la forme d'arginate d'Ibuprofène (traitement R-2).

Temps de prise d'échantillon (minutes)	Concentrations plasmatiques de S(+)-Ibuprofène ($\mu\text{g/ml}$)	
	Traitement R-1	Traitement R-2
0	0	0
5	10,26	8,92
10	18,15	16,89
15	21,03	17,87
30	20,72	18,29
45	18,07	18,01
60	15,52	16,07
90	12,47	13,46
120	9,82	11,57
240	3,94	4,52
480	1,07	1,69

Les valeurs des paramètres de biodisponibilité sont rapportées dans le Tableau 4 suivant.

Tableau 4

Valeurs moyennes des paramètres de biodisponibilité obtenues après traitement oral avec la préparation R-1, contenant 200 mg de S(+)-Ibuprofène (traitement R-1) et après traitement oral avec la préparation R-2, contenant 400 mg d'Ibuprofène (traitement R-2).

Paramètres de biodisponibilité	Traitement R-1	Traitement R-2
$\text{AUC}_{\text{obs}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	3249	3490
$\text{AUC}_{\text{tot}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	3420	3772
t_{max} (min)	22,5	27,5
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	23,09	21,55(*)

(*) Le résultat s'est traduit par le fait que la valeur $C_{\max}$ atteinte avec le traitement R-1 n'était pas sensiblement différente de celle atteinte avec le traitement R-2.

5 De même, les autres paramètres pharmacocinétiques concernant le S(+)-Ibuprofène obtenus avec le traitement R-1 ne diffèrent pas sensiblement de ceux obtenus avec le traitement R-2.

10 On peut remarquer une tendance vers une absorption anticipée du S(+)-Ibuprofène provenant du traitement R-1 comparativement à celui provenant du traitement R-2.

Exemple 8

15 Comparaison entre le lysinate de S(+)-Ibuprofène et le lysinate d'Ibuprofène (400 mg contre 800 mg)

20 On a répété le modèle expérimental décrit dans l'Exemple 6 en administrant des solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé contenant 400 mg de S(+)-Ibuprofène sous la forme de lysinate de S(+)-Ibuprofène (Préparation A-2), préparé comme décrit dans l'Exemple 4, et des solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé contenant 800 mg d'Ibuprofène sous la forme de lysinate d'Ibuprofène (Préparation B-2), préparé comme décrit dans l'Exemple 5.

25 Les valeurs de concentration plasmatique de S(+)-Ibuprofène obtenues après l'administration orale de Préparation A-2 (traitement A-2) et après l'administration orale de Préparation B-2 (traitement B-2) sont rapportées dans le Tableau 5 suivant.

30 Tableau 5

35 Concentrations plasmatiques moyennes de S(+)-Ibuprofène après traitement oral avec la Préparation A-2, contenant 400 mg de S(+)-Ibuprofène sous la forme de lysinate de S(+)-Ibuprofène (traitement A-2) et après traitement oral avec la Préparation B-2, contenant

- 17 -

800 mg d'Ibuprofène sous la forme de lysinate d'Ibuprofène (traitement B-2).

5	Temps de prise d'échantillon (minutes)	Concentrations plasmatiques de S(+)-Ibuprofène ($\mu\text{g/ml}$)	
		Traitement A-2	Traitement B-2
10	0	0	0
	5	18,5	10,1
	10	33,4	22,4
	15	35,6	25,1
	30	37,3	30,0
	45	32,5	31,4
	60	30,0	27,8
	90	25,2	26,4
	120	19,0	23,3
	240	7,33	12,6
15	480	3,09	4,93

Les valeurs des paramètres de biodisponibilité sont rapportées dans le Tableau 6 suivant.

20

Tableau 6

Valeurs moyennes des paramètres de biodisponibilité obtenues après traitement oral avec la préparation A-2, contenant 400 mg de S(+)-Ibuprofène (traitement A-2) et après traitement oral avec la préparation B-2, contenant 800 mg d'Ibuprofène (traitement B-2).

25

30	Paramètres de biodisponibilité	Traitement A-2	Traitement B-2
	$\text{AUC}_{\text{obs}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	6180	7200
	$\text{AUC}_{\text{tot}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	6734	8295
	t_{max} (min)	32,0	45,5
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	37,8	30,7(*)

(*) Le résultat s'est traduit par le fait que la valeur $C_{\max}$ atteinte avec le traitement A-2 était sensiblement supérieure à celle atteinte avec le traitement B-2.

5 Les résultats pharmacocinétiques montrent
clairement que le S(+)-Ibuprofène provenant du traite-
ment A-2 (administration d'une composition pharmaceuti-
que suivant la présente invention) a été absorbé plus
10 rapidement, principalement au cours des premières
minutes après l'administration, que le S(+)-Ibuprofène
provenant du traitement B-2 et que, de plus, il a
atteint des concentrations plasmatiques ($C_{\max}$) sensiblement
supérieures aux concentrations obtenues avec le
traitement de référence (traitement B-2).

15 Exemple 9

Comparaison entre le lysinate de S(+)-Ibuprofène et le
lysinate d'Ibuprofène (300 mg contre 600 mg)

On a répété le modèle expérimental décrit
dans l'Exemple 6 en administrant des solutions aqueuses
20 (100 ml) d'un granulé contenant 300 mg de S(+)-Ibupro-
fène sous la forme de lysinate de S(+)-Ibuprofène
(Préparation A-3), préparé tel que décrit dans l'Exemple
4, et des solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé
contenant 600 mg d'Ibuprofène sous la forme de lysinate
25 d'Ibuprofène (Préparation B-3), préparé tel que décrit
dans l'Exemple 5.

Les valeurs de concentration plasmatique de
S(+)-Ibuprofène obtenues après l'administration orale de
Préparation A-3 (traitement A-3) et après l'administra-
30 tion orale de Préparation B-3 (traitement B-3) sont
rapportées dans le Tableau 7 suivant.

Tableau 7

Concentrations plasmatiques moyennes de
S(+)-Ibuprofène après traitement oral avec la Prépara-
35 tion A-3, contenant 300 mg de S(+)-Ibuprofène sous la
forme de lysinate de S(+)-Ibuprofène (traitement A-3) et

après traitement oral avec la Préparation B-3, contenant 600 mg d'Ibuprofène sous la forme de lysinate d'Ibuprofène (traitement B-3).

5	Temps de prise d'échantillon (minutes)	Concentrations plasmatiques de S(+)-Ibuprofène ($\mu\text{g/ml}$)	
		Traitement A-3	Traitement B-3
	0	0	0
	5	13,9	8,0
	10	25,1	19,6
10	15	26,7	20,3
	30	29,0	21,2
	45	24,4	22,6
	60	21,5	20,8
	90	17,0	19,0
15	120	14,3	17,5
	240	6,72	8,64
	480	2,15	3,71

Les valeurs des paramètres de biodisponibilité sont rapportées dans le Tableau 8 suivant.

Tableau 8

Valeurs moyennes des paramètres de biodisponibilité obtenues après traitement oral avec la Préparation A-3, contenant 300 mg de S(+)-Ibuprofène (traitement A-3) et après traitement oral avec la Préparation B-3, contenant 600 mg d'Ibuprofène (traitement B-3).

30	Paramètres de biodisponibilité	Traitement A-3	Traitement B-3
	$\text{AUC}_{\text{obs}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	4615	5250
	$\text{AUC}_{\text{tot}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	4703	6180
	t_{max} (min)	28,3	44,6
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	31,0	24,2 (*)

(*) Le résultat s'est traduit par le fait que la valeur $C_{\max}$ atteinte avec le traitement A-3 était sensiblement supérieure à celle atteinte avec le traitement B-3.

5 Les résultats pharmacocinétiques montrent
clairement que le S(+)-Ibuprofène provenant du traite-
ment A-3 (administration d'une composition pharmaceuti-
que suivant la présente invention) a été absorbé plus
rapidement, principalement au cours des premières
10 minutes après l'administration, que le S(+)-Ibuprofène
provenant du traitement B-3 et que, de plus, il a
atteint des concentrations plasmatiques ($C_{\max}$) sensiblement
plus élevées que les concentrations obtenues avec
le traitement de référence (traitement B-3).

15 Exemple 10

Comparaison entre le lysinate de S(+)-Ibuprofène et le
lysinate d'Ibuprofène (200 mg contre 400 mg)

On a répété le modèle expérimental décrit
dans l'Exemple 6 en administrant des solutions aqueuses
20 (100 ml) d'un granulé contenant 200 mg de S(+)-Ibupro-
fène sous la forme de lysinate de S(+)-Ibuprofène
(Préparation R-3), préparé comme décrit dans l'Exemple
4 et des solutions aqueuses (100 ml) d'un granulé
contenant 400 mg d'Ibuprofène sous la forme de lysinate
25 d'Ibuprofène (Préparation R-4), préparé comme décrit
dans l'Exemple 5.

Les valeurs de concentration plasmatique de
S(+)-Ibuprofène obtenues après l'administration orale de
Préparation R-3 (traitement R-3) et après l'administra-
30 tion orale de Préparation R-4 (traitement R-4) sont
rapportées dans le Tableau 9 suivant.

Tableau 9

Concentrations plasmatiques moyennes de
S(+)-Ibuprofène après traitement oral avec la Prépara-
35 tion R-3, contenant 200 mg de S(+)-Ibuprofène sous la
forme de lysinate de S(+)-Ibuprofène (traitement R-3) et

- 21 -

après traitement oral avec la Préparation R-4, contenant 400 mg d'Ibuprofène sous la forme de lysinate d'Ibuprofène (traitement R-4).

5	Temps de prise d'échantillon (minutes)	Concentrations plasmatiques de S(+)-Ibuprofène ($\mu\text{g/ml}$)	
		Traitement R-3	Traitement R-4
	0	0	0
	5	11,0	8,13
	10	17,9	16,0
10	15	21,2	20,3
	30	19,8	20,8
	45	17,5	17,7
	60	15,8	17,3
	90	11,9	14,3
15	120	10,0	12,1
	240	5,31	7,03
	480	1,90	2,25

Les valeurs des paramètres de biodisponibilité sont rapportées dans le Tableau 10 suivant.

Tableau 10

Valeurs moyennes des paramètres de biodisponibilité obtenues après traitement oral avec la Préparation R-3, contenant 200 mg de S(+)-Ibuprofène (traitement R-3) et après traitement oral avec la Préparation R-4, contenant 400 mg d'Ibuprofène (traitement R-4).

30	Paramètres de biodisponibilité	Traitement R-3	Traitement R-4
	$\text{AUC}_{\text{obs}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	3410	4074
	$\text{AUC}_{\text{tot}} (\mu\text{g} \times \text{min} \times \text{ml}^{-1})$	3698	4560
	t_{max} (min)	14,8	28,5
	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	22,3	21,0(*)

- 22 -

- (*) Le résultat s'est traduit par le fait que la valeur atteinte avec le traitement R-3 n'était pas sensiblement différente de celle atteinte avec le traitement R-4.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour l'utilisation orale contenant un sel de S(+)-Ibuprofène avec un aminoacide basique choisi entre la L-arginine et la L-lysine en une quantité, exprimée en S(+)-Ibuprofène, supérieure à 200 mg en mélange avec un support pharmaceutiquement acceptable.

2. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité de sel de S(+)-Ibuprofène est de 300 mg à 800 mg, exprimée en S(+)-Ibuprofène.

3. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que la quantité de sel de S(+)-Ibuprofène correspond à 400 mg de S(+)-Ibuprofène.

4. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le sel de S(+)-Ibuprofène est l'arginate de S(+)-Ibuprofène.

5. Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le sel de S(+)-Ibuprofène est le lysinate de S(+)-Ibuprofène.

6. Composition pharmaceutique pour le traitement de pathologies qui combinent une douleur modérée ou sévère avec des états inflammatoires, ladite composition contenant un sel de S(+)-Ibuprofène avec un aminoacide basique choisi entre la L-arginine et la L-lysine en une quantité, exprimée en S(+)-Ibuprofène, supérieure à 200 mg en mélange avec un support pharmaceutiquement acceptable.

7. Composition pharmaceutique suivant la revendication 6, caractérisée en ce que la quantité de sel de S(+)-Ibuprofène est de 300 mg à 800 mg, exprimée en S(+)-Ibuprofène.

8. Composition pharmaceutique suivant la revendication 6, caractérisée en ce que la quantité de

- 24 -

sel de S(+)-Ibuprofène correspond à 400 mg de S(+)-Ibuprofène.

9. Composition pharmaceutique suivant la revendication 6, caractérisée en ce que le sel de S(+)-Ibuprofène est l'arginate de S(+)-Ibuprofène.

10. Composition pharmaceutique suivant la revendication 6, caractérisée en ce que le sel de S(+)-Ibuprofène est le lysinate de S(+)-Ibuprofène.

11. Composition pharmaceutique à administrer à des patients nécessitant des thérapies avec des doses élevées d'un agent analgésique et anti-inflammatoire, ladite composition contenant un sel de S(+)-Ibuprofène avec un aminoacide basique choisi entre la L-arginine et la L-lysine en une quantité, exprimée en S(+)-Ibuprofène, supérieure à 200 mg en mélange avec un support pharmaceutiquement acceptable.

12. Composition pharmaceutique suivant la revendication 11, caractérisée en ce que la quantité de sel de S(+)-Ibuprofène est de 300 mg à 800 mg, exprimée en S(+)-Ibuprofène.

13. Composition pharmaceutique suivant la revendication 11, caractérisée en ce que la quantité de sel de S(+)-Ibuprofène correspond à 400 mg de S(+)-Ibuprofène.

14. Composition pharmaceutique suivant la revendication 11, caractérisée en ce que le sel de S(+)-Ibuprofène est l'arginate de S(+)-Ibuprofène.

15. Composition pharmaceutique suivant la revendication 11, caractérisée en ce que le sel de S(+)-Ibuprofène est le lysinate de S(+)-Ibuprofène.



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 5115
BE 9400519

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)
D,X	EP-A-0 424 028 (MERCK & CO. INC.) * le document en entier * ---	1-15	C07C57/30 A61K31/19 A61K31/195
X	EP-A-0 486 045 (MEDICE CHEM.-PHARM. FABRIK) * revendications * ---	1-15	
X	EP-A-0 505 180 (MERCK & CO. INC.) * le document en entier * ---	1-3,5-8, 10-13,15	
X	US-A-4 994 604 (H.H. TUNG) * le document en entier * -----	1-3,5-8, 10-13,15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
			A61K C07C
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 5115
BE 9400519

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-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
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
EP-A-0505180	23-09-92	JP-A- 5097667	20-04-93
US-A-4994604	19-02-91	EP-A- 0437369	17-07-91
		JP-A- 4253941	09-09-92