

Brevet N° **85145**  
 du **19 décembre 1983**  
 Titre délivré : **12 SEP. 1985**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 Service de la Propriété Intellectuelle  
 LUXEMBOURG

af. 18m.

19.06.1985 **Demande de Brevet d'Invention**

I. Requête

~~La société dite: MIDIT, Société Fiduciaire enregistrée, (1)~~  
~~Vaduz - Liechtenstein, représentée par Maître Alain RUKAVINA,~~  
~~avocat à Luxembourg, 11a, boulevard Joseph II, agissant en (2)~~  
~~qualité de mandataire,~~

~~dépose(nt) ce dix-neuf décembre 1980 quatre-vingt-trois (3)~~  
 à ~~15.00~~ heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:  
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

~~"Composition pharmaceutique contenant de l'acide p-butoxyphényl~~  
~~acéthydroxamique, procédé de préparation de cette composition~~  
~~et méthode d'utilisation de celle-ci"~~

2. la délégation de pouvoir, datée de ~~Vaduz~~ le ~~7 décembre 1980~~  
 3. la description en langue ~~française~~ de l'invention en deux exemplaires  
 4. ~~trois~~ planches de dessin, en deux exemplaires;  
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le ~~19 décembre 1983~~  
 déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont)

~~Monsieur Michel FRANZ, 121, rue de Grand Bigard, Berchem~~  
~~Ste-Agathe; Monsieur Andreas VINCZE, 235, avenue de Broqueville~~  
~~Woluwé-St-Lambert; Monsieur Etienne HANON, 94, rue d'Ecosse~~  
~~St-Gilles; Monsieur Joseph ROBA, 1, rue du Village, Dion-Val~~  
 revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) ~~//~~ déposée(s) en (7) ~~//~~  
 le ~~//~~

au nom de ~~//~~  
 élit(élient) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

~~11a, boulevard Joseph II (10)~~  
 sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les  
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à ~~dix-huit~~ mois (11)

Le ~~mandataire~~

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des  
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

~~19 décembre 1983~~

à ~~15.00~~ heures



Pr. le Ministre  
 de l'Économie et des Classes Moyennes  
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt  
 en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7)  
 pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

Inventeurs (suite):

Monsieur Georges LAMBELIN, rue Cervantès, 31, Forest;

Les cinq inventeurs habitent en Belgique.

**MEMOIRE DESCRIPTIF**

déposé à l'appui d'une demande de

**BREVET D'INVENTION**

formée par

MIDIT Société Fiduciaire enregistrée

pour :

"Composition pharmaceutique contenant de l'acide  
p-butoxyphénylacétydroxamique, procédé de préparation  
de cette composition et méthode d'utilisation de  
celle-ci".

---

Inventeurs : FRANZ Michel  
VINCZE Andreas  
HANON Etienne  
ROBA Joseph  
LAMBELIN Georges

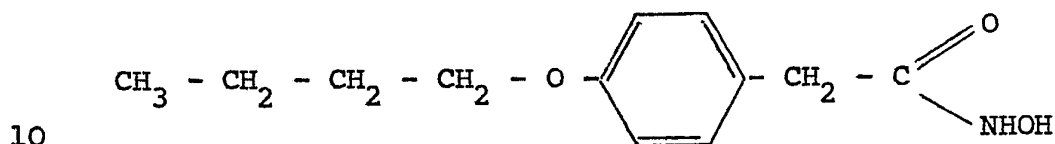


"Composition pharmaceutique contenant de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique, procédé de préparation de cette composition et méthode d'utilisation de celle-ci".

---

La présente invention est relative à une composition pharmaceutique, pour usage local, contenant de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique.

L'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique, qui  
 5 répond au nom générique : "bufexamac" est une molécule à activité antiinflammatoire connue dont la formule chimique est la suivante :



Les compositions pharmaceutiques contenant le bufexamac, à usage local, utilisées actuellement, sont, soit des émulsions de type huile dans l'eau ou eau dans l'huile, soit des préparations  
 15 à composante grasse uniforme.

Le but essentiel de la présente invention est de proposer une nouvelle forme topique pour le bufexamac qui présente l'avantage d'être plus compatible avec d'éventuelles lésions de la peau et d'être  
 20 aisément enlevée à l'aide d'eau ou d'une solution.

aqueuse et surtout d'améliorer le profil de l'activité pharmacologique du bufexamac.

5 A cet effet, suivant l'invention, la composition pharmaceutique contenant l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique se présente sous la forme d'un gel aqueux dans lequel ledit acide est partiellement solubilisé.

10 Avantageusement, la composition contient une partie de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique sous forme d'une suspension dans le gel.

Suivant une forme de réalisation particulièrement avantageuse, la composition précitée présente un pH compris entre 4 et 7, et de préférence entre 4 et 5.

15 L'invention concerne également un procédé de préparation de cette composition pharmaceutique qui est caractérisé par le fait qu'on met de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique en suspension dans un milieu aqueux contenant un agent mouillant et un agent gélifiant.

20 D'autres détails et particularités de l'invention ressortiront de la description donnée ci-après, avec référence aux dessins annexés qui représentent des graphiques illustrant l'influence de certains facteurs sur l'activité du bufexamac.

25 L'invention se rapporte à une formule de suspension aqueuse gélifiée qui présente une activité antiinflammatoire renforcée par rapport aux formes topiques de bufexamac déjà connues.

30

Cette nouvelle formule possède la caractéristique de comprendre le bufexamac simultanément sous forme d'une suspension et sous une forme solubilisée dans une solution aqueuse rendue visqueuse à l'aide d'excipients gélifiants appropriés.

Une partie de bufexamac mis , initialement en suspension dans ladite solution aqueuse, est donc partiellement solubilisé dans celle-ci et se trouve ainsi en solution aqueuse saturée dans le gel.

En réglant donc la concentration du bufexamac dans le gel, on peut s'assurer que la concentration dissoute soit suffisante pour alimenter l'absorption, de sorte que, grâce à un mécanisme de solubilisation graduelle en fonction de la diffusion à travers l'épiderme, on garantissee une absorption maximale et constante.

Au cours d'expériences cliniques, le gel aqueux suivant l'invention à base de bufexamac a manifesté une très bonne tolérance tant locale que générale et une activité thérapeutique optimale.

De plus, il a été constaté que cette forme topique , comprenant une suspension aqueuse gélifiée, est facile et économique à réaliser et présente un caractère cosmétologique agréable.

Comme agent gélifiant pour la réalisation du gel contenant le bufexamac, on utilise avantageusement un dérivé de cellulose ou un polymère carboxyvinyle.

5 Il s'agit notamment d'hydroxycellulose, de méthylcellulose, de carboxyméthylcellulose ou d'hydroxypropylcellulose.

Les polymères carboxyvinyles utilisés présentent avantageusement un poids moléculaire de 10 1.000.000 à 4.000.000 et de préférence de l'ordre de 3.000.000.


La dessiccation rapide des agents gélifiants, qui forment une croûte sur la peau, s'oppose à l'évaporation de l'humidité cutanée, augmentant ainsi la 15 perméabilité de la peau.

Afin d'accroître le degré d'hydratation de la couche cornée de la peau, on utilise avantageusement des agents humectants ou mouillants, principalement des polyols tels que de la glycérine, du 20 propylèneglycol, du butanediol, du sorbitol, du mannitol, du polyéthylèneglycol, ou encore du glucose, du lactate de sodium et de la formylglycine.

Pour maintenir l'absorption uniforme du bufexamac par la peau, il faut remplacer continuelle- 25 ment la quantité ayant traversée la paroi cutanée.

Ainsi, il a été constaté qu'à une valeur de pH de 4,2, 0,5 mg de bufexamac sont dissous par gramme de gel et se présentent très peu sous forme ionisée.

Ceci permet donc de déterminer qu'il suffit d'appliquer une quantité de 2,5 gr de gel par 30 100 cm<sup>2</sup> de peau pour saturer le phénomène d'absorption.



Différentes formulations galéniques de bufexamac dans un gel aqueux ont été testées, du point de vue activité, selon la technique de l'érythème aux rayons ultra-violet chez le cobaye.

5 Le principe de la méthode est d'exposer l'épiderme nu de cobayes à une dose importante de rayonnement ultra-violet.

La source d'ultra-violet est une lampe à mercure de 1200 watts placée à 40 cm au-dessus du dos  
10 du cobaye tondu et rasé 24 heures avant le test.

L'évolution de l'inflammation ainsi produite peut être suivie par la mesure de la température cutanée. Les antiinflammatoires topiques réduisent l'hyperthermie qui se développe après l'exposition.

15 Les animaux sont bloqués dans une gaine de cuir percée de deux orifices circulaires qui délimitent sur les flancs deux aires symétriques exposées.

Le temps d'exposition est de quatre minutes. Les traitements sont appliqués en topique sur une des  
20 zones rasées immédiatement après exposition.

Chaque traitement est testé sur six animaux.

La température cutanée est mesurée au moyen d'un thermomètre électrique depuis 2 heures jusqu'à  
5 heures 30 après l'exposition.

25 Chaque animal est son propre contrôle car l'activité antiinflammatoire est testée en utilisant comme critère la différence de température cutanée entre la zone traitée et la zone non traitée.

Une diminution de l'hyperthermie dans la  
30 zone traitée indique une activité antiinflammatoire.

Le traitement est comparé à un placebo qui ne contient que les excipients.

Ces tests ont permis de déterminer que les activités pharmacologiques plus faibles ont été obtenues en réduisant la viscosité du gel contenant le  
5 bufexamac.

Il suffit de considérer, à cet égard, le graphique de la figure 1, montrant l'influence de la viscosité sur l'activité d'un gel à base de bufexamac  
10 dosé à 5% et à un pH 4,2.

Ce graphique donne en ordonné la différence de température cutanée en °C entre une zone de contrôle et la zone traitée.

La courbe 1 concerne un gel avec une viscosité de 200.000 cps et donne les résultats sur  
15 treize animaux.


La courbe 2 concerne un gel avec une viscosité de 6.400 cps et est basée sur des tests réalisés sur cinq animaux.

20 La courbe 3 se rapporte à un gel avec une viscosité de 40.000 cps pour des tests réalisés sur cinq animaux également.

L'abscisse indique le temps auquel les mesures de la température cutanée ont été effectuées  
25 après l'application du gel de bufexamac.

Il a été constaté que la viscosité idéale du gel de bufexamac suivant l'invention se situe entre 100.000 et 300.000 cps.

Il a, de plus, été constaté que l'utilisation  
30 tion d'un solvant, comme l'alcool éthylique, ne permet



pas d'augmenter l'activité, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature pour des corticostéroïdes et plusieurs antiinflammatoires non-stéroïdiens.

Par ailleurs, il a été démontré, suivant  
5 l'invention, que le pH du gel exerce une influence sur l'activité antiinflammatoire du bufexamac, testée chez le cobaye dans l'érythème aux ultra-violets.

Un gel dont le pH est maintenu assez bas présente une activité supérieure à celle d'un gel  
10 de pH plus élevé.

Ainsi, il a pu être déterminé qu'une quantité de bufexamac suffisante pour alimenter la diffusion existe aussi bien à pH 4 qu'à pH 7.

Toutefois, d'une façon assez imprévue, il a  
15 été constaté qu'une activité plus importante est obtenue avec un pH relativement bas, une valeur de pH comprise entre 4 et 5 s'étant révélée idéale.

La figure 2 permet d'illustrer l'effet du pH et de la présence d'alcool sur l'activité d'un gel  
20 de bufexamac dosé à 5%.

Comme pour la figure 1, on donne en ordonné la différence de température cutanée entre la zone de contrôle et la zone traitée en °C et en abscisse le temps en heures après l'application du gel.

25 La courbe 1 concerne un gel de bufexamac exempt d'alcool éthylique et présentant un pH de 4,2, cette courbe ayant été établie sur base de tests réalisés sur quinze animaux.

La courbe 2 se rapporte à un gel de bufexa-  
30 mac contenant 15% d'alcool éthylique et présentant égale-

ment un pH de 4,2, cette courbe ayant été établie sur base de résultats d'essais sur deux animaux.

La courbe 3 concerne un gel exempt d'alcool éthylique et présentant un pH de 6,2. Elle est basée sur des tests effectués sur cinq animaux.

Enfin, la courbe 4 contient 15% d'alcool éthylique et présente également un pH de 6,2. Elle est basée sur des tests réalisés sur deux animaux.

Le gel suivant l'invention contient seulement des véhicules hydrophiles qui favorisent ainsi l'absorption du bufexamac, contrairement à ce qui est le cas pour des émulsions classiquement utilisées ou des préparations à composante grasse uniforme qui ont tendance à retenir les principes actifs bien liposolubles, comme le bufexamac, dans leur composante lipophile et à freiner leur activité.

La quantité dissoute dans une suspension aqueuse gélifiée de bufexamac est suffisante pour alimenter de façon continue la diffusion à travers la peau car la vitesse de diffusion est inférieure à la vitesse de dissolution du bufexamac dans le gel.

Ce qui précède permet d'expliquer les raisons pour lesquelles l'activité du bufexamac a pu être améliorée par le recours aux gels aqueux.

Avantageusement, les concentrations actives se situent entre 0,5 et 10% en poids, les te-neurs les plus intéressantes se situant entre 1 et 4% en poids.

La figure 3 montre un graphique permettant d'illustrer l'activité antiinflammatoire de différentes formes topiques de bufexamac dosé à 5%.

Comme pour les autres graphiques, on indique en ordonné la différence entre la température cutanée d'une zone de contrôle et de la zone traitée en °C et en abscisse le temps, exprimé en heures, depuis l'application des compositions respectives.

La courbe 1 se rapporte à un gel aqueux à un pH de 4,2, réalisée à partir d'essais effectués sur treize animaux.

La courbe 2 se rapporte à une émulsion huile dans de l'eau, établie sur base d'essais effectués sur quatre animaux.

La courbe 3 se rapporte à une émulsion eau dans huile, établie sur base d'essais effectués sur cinq animaux.

Enfin, la courbe 4 se rapporte à un gel aqueux d'hydrocortisone dosé à 1%, cette courbe étant basée sur des tests effectués sur deux animaux.

Cette figure compare donc l'activité anti-inflammatoire d'une suspension aqueuse gélifiée à une crème non grasse (émulsion huile dans eau) et à un crème grasse (émulsion eau dans huile). Elle met en évidence l'activité plus importante et plus soutenue dans le cas du gel aqueux de bufexamac, montrée par la courbe 1.

Une autre comparaison a été effectuée avec une suspension aqueuse gélifiée contenant 1% d'hydrocortisone et, comme on peut le constater, cette suspension offre une activité nettement inférieure à celle du gel aqueux du bufexamac.

L'invention concerne également un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, pour usage local, contenant de l'acide p-butoxyphénylacéthhydroxamique, notamment d'une composition formée d'un gel aqueux dans lequel ledit acide est partiellement solubilisé.

D'une manière générale, suivant l'invention, on met de l'acide p-butoxyphénylacéthhydroxamique en suspension dans un milieu aqueux contenant un agent mouillant et un agent gélifiant.

Dans le cas où on utilise comme agent gélifiant un polymère carboxyvinyle, on disperse ce polymère et du bufexamac dans une solution aqueuse contenant un dissolvant organique précité et on ajuste ensuite, sous agitation, le pH au moyen d'une base.

Dans un dernier stade, on homogénéise le produit ainsi obtenu et on l'ajuste au poids.


Si, par contre, on utilise comme agent gélifiant un dérivé de cellulose, on introduit d'abord celui-ci dans une solution aqueuse contenant un agent humectant jusqu'à obtenir un gel et on met ensuite le bufexamac en suspension dans ce gel. On ajuste le PH et on homogénéise le produit ainsi obtenu avant de l'ajuster au poids.

Ci-après sont donnés quelques exemples en vue d'illustrer la composition pharmaceutique suivant l'invention, ainsi son procédé de préparation.

Exemple n° 1

30	<u>Formule</u> : polymère carboxyvinyle*	1 gr
	bufexamac	5 gr
	propylèneglycol	10 gr
	hydroxyde de sodium q.s. ad pH 4,5	
	eau purifiée ad	100 gr

\* poids moléculaire :  $\pm 3.000.000$



Mode opératoire :

- peser la quantité d'eau nécessaire ;  
ajouter le propylène glycol.
- disperser le polymère carboxyvinyle et le  
5      bufexamac dans la solution obtenue.
- sous agitation, ajouter une solution aqueuse  
d'hydroxyde de sodium jusqu'au pH de 4,5.
- homogénéiser et amener au poids.

10 Exemple n° 2

	<u>Formule :</u> polymère carboxyvinyle	1 gr
	(poids moléculaire de $\pm$ 3 millions)	
	bufexamac	2 gr
	polyéthylèneglycol 400	5 gr
15	hydroxyde de sodium q.s. ad pH 4,2	
	eau purifiée ad	100 gr

Mode opératoire :

- y disperser le polymère carboxyvinyle et le  
bufexamac.
- 20      - sous agitation, ajouter une solution aqueuse  
d'hydroxyde de sodium jusqu'à un pH de 4,2.
- homogénéiser et amener au poids.

Exemple n° 3

25	<u>Formule :</u> carboxyméthylcellulose	3,33 gr
	bufexamac	5 gr
	propylèneglycol	10 gr
	acide citrique q.s. ad pH 4,2	
	eau purifiée ad	100 gr

30

Mode opératoire :

- peser la quantité d'eau nécessaire et ajouter le propylèneglycol.
- 5 - introduire la carboxymethylcellulose et laisser gélifier.
- mettre le bufexamac en suspension et ajuster le pH à 4,2 à l'aide d'une solution d'acide citrique.
- homogénéiser et ajuster au poids.

10 Exemple n° 4

	<u>Formule :</u> hydroxypropylmethylcellulose	3 gr
	bufexamac	3 gr
	glycérine	20 gr
	acide tartrique	q.s. ad pH 4,2
15	eau purifiée ad	100 gr

Mode opératoire :

- peser la quantité d'eau nécessaire ;  
y ajouter la glycérine.
- 20 - préparer un gel en dissolvant l'hydroxypropylméthylcellulose.
- mettre le bufexamac en suspension et ajuster le pH à 4,2 à l'aide d'une solution d'acide tartrique.
- homogénéiser et ajuster au poids.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique, pour usage local, contenant de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'un gel aqueux dans lequel ledit acide est partiellement solubilisé.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient une partie de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique sous forme d'une suspension dans le gel.

3. Composition suivant l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle comprend comme agent gélifiant un dérivé de cellulose ou un polymère carboxyvinylique.

4. Composition suivant la revendication 3, caractérisée en ce que le dérivé de cellulose est choisi dans le groupe formé par l'hydroxycellulose, la méthylcellulose, le carboxyméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose.

5. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend un polymère carboxyvinylique présentant un poids moléculaire compris entre un million et quatre millions et de préférence de l'ordre de trois millions.

6. Composition suivant la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle comprend un agent humectant choisi dans le groupe formé par la glycérine, le propylèneglycol, le butanediol, le sorbitol, le mannitol, le polyéthylèneglycol, le glucose, le lactate de sodium, la formylglycérine.

7. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle présente un pH compris entre 4 et 7, et de préférence entre 4 et 5.

5 8. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle présente une viscosité comprise entre 100.000 et 300.000 cps.

10 9. Composition suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle présente une concentration en acide p-butoxyphénylacéthydroxamique comprise entre 0,5 à 10% en poids et de préférence entre 1 à 5% en poids.

15 10. Composition pharmaceutique, pour usage local, contenant de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique telle que décrite ci-dessus, notamment dans les exemples précités.

20 11. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, pour usage local, contenant de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique, répondant notamment à l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'on met de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique en suspension dans un milieu aqueux contenant un agent mouillant et un agent gélifiant.

25 12. Procédé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'on disperse un polymère carboxyvinyle, comme agent gélifiant, et de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique dans une solution aqueuse contenant un solvant organique, à ce qu'on ajuste ensuite, sous agitation, le pH au moyen d'une base et à ce qu'on homogénéise le produit ainsi obtenu.

30 13. Procédé suivant la revendication 11,

caractérisé en ce qu'on introduit un dérivé de cellulose, comme agent gélifiant, dans une solution aqueuse contenant un agent humectant, jusqu'à obtenir un gel, à ce qu'on met de l'acide p-butoxyphénylacé-  
 5 hydroxamique en suspension dans ce gel, à ce qu'on ajuste le pH à l'aide d'une solution acide et à ce qu'on homogénéise le produit ainsi obtenu.

14. Procédé de préparation d'une composition pharmaceutique, pour usage local, contenant de l'acide  
 10 p-butoxyphénylacéthydroxamique, telle que décrite ci-dessus, notamment dans les exemples précités.

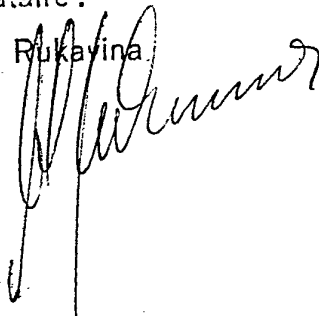
15. Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique, pour usage local, contenant de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique, caractérisée en ce qu'elle  
 15 consiste à appliquer cet acide, sous forme d'une suspension et solution partielle dans un gel aqueux, sur la partie inflammée.

Dessins : 3 planches  
16 pages dont 1 page de garde  
12 pages de description  
3 pages de revendication  
 abrégé descriptif

Luxembourg, le 19 DEC. 1983

Le mandataire :

Me Alain Rukayina



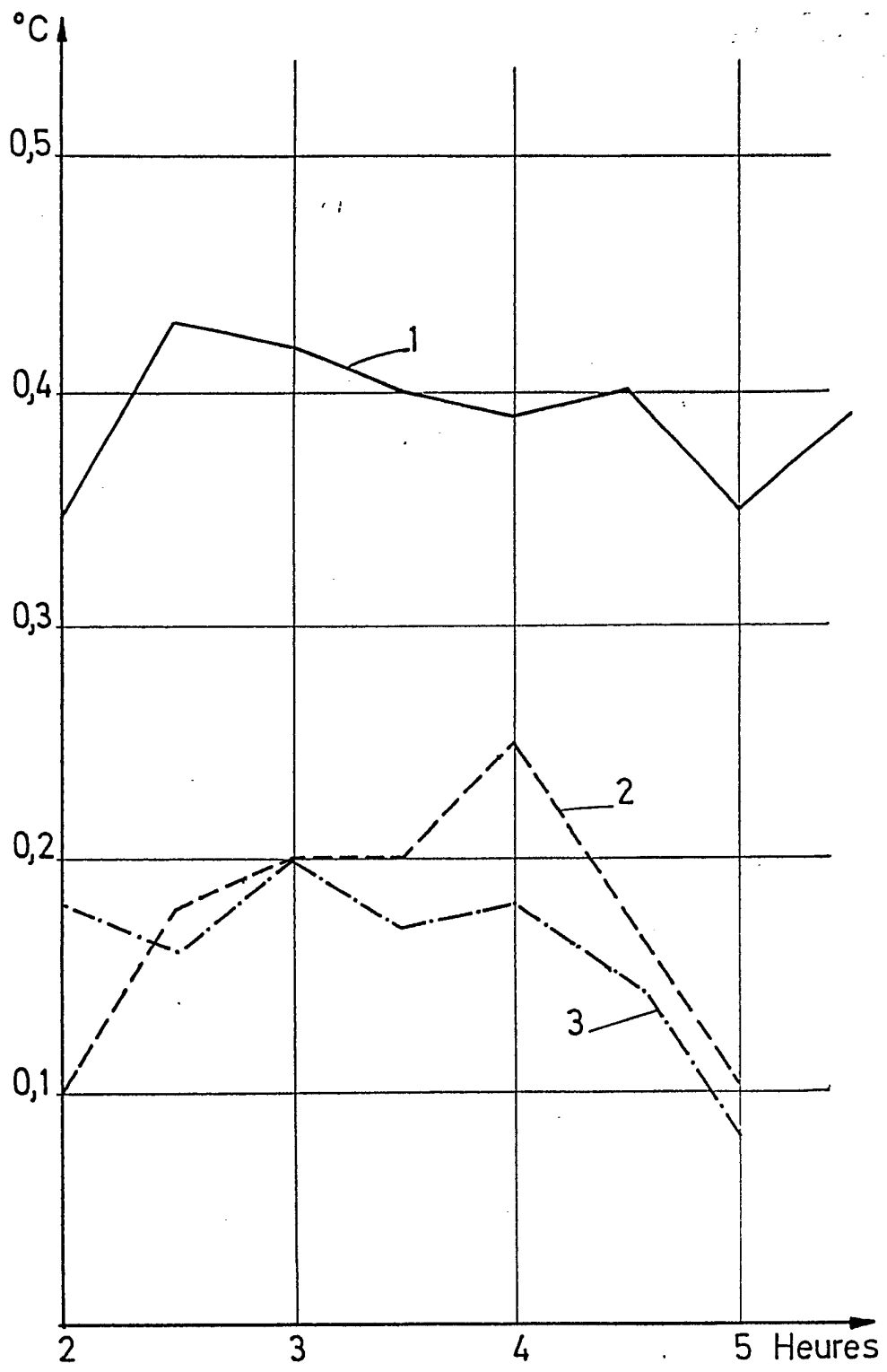


FIG. 1

*Mulman*

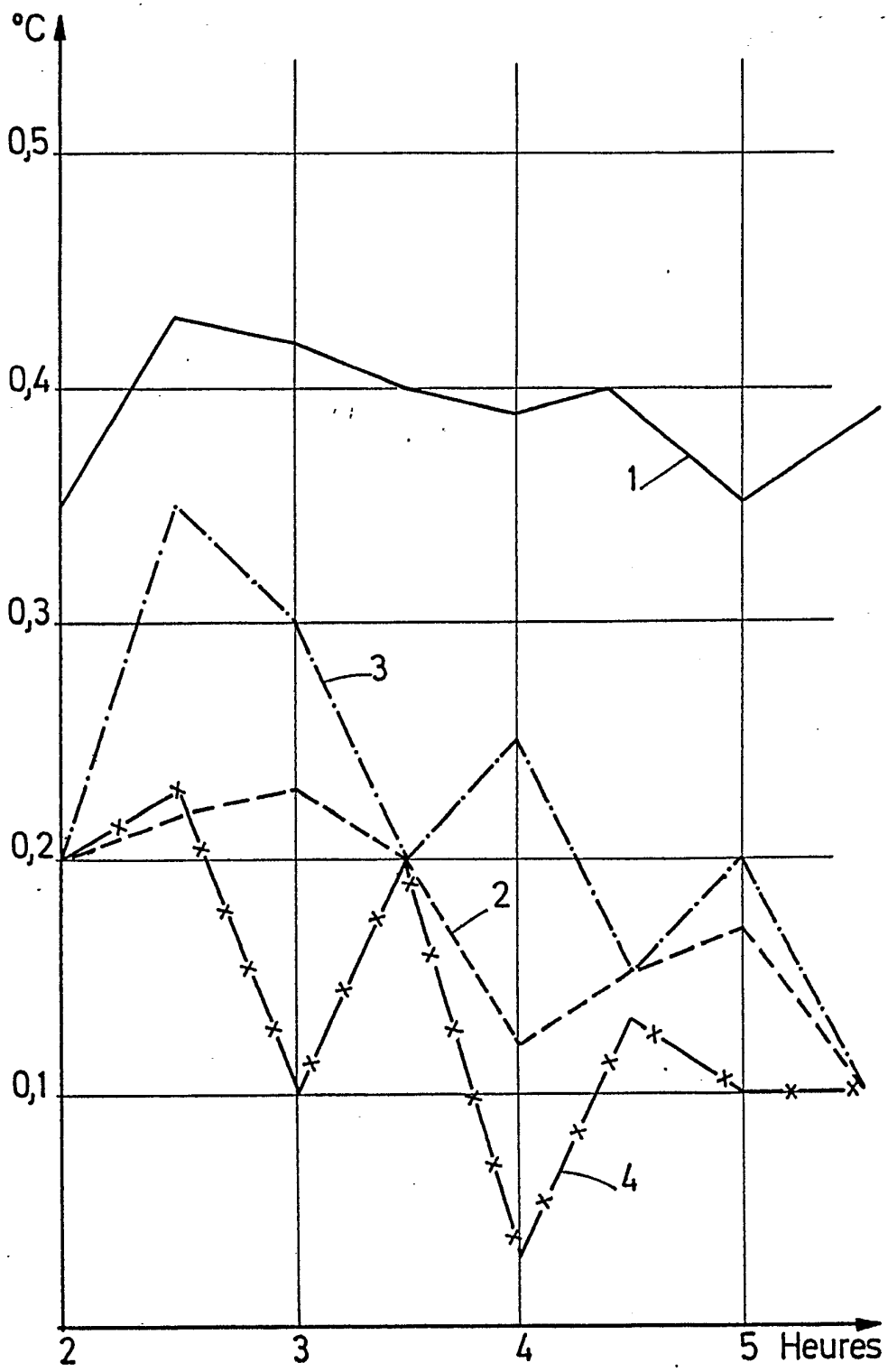


FIG. 2

*M. J. L. L.*

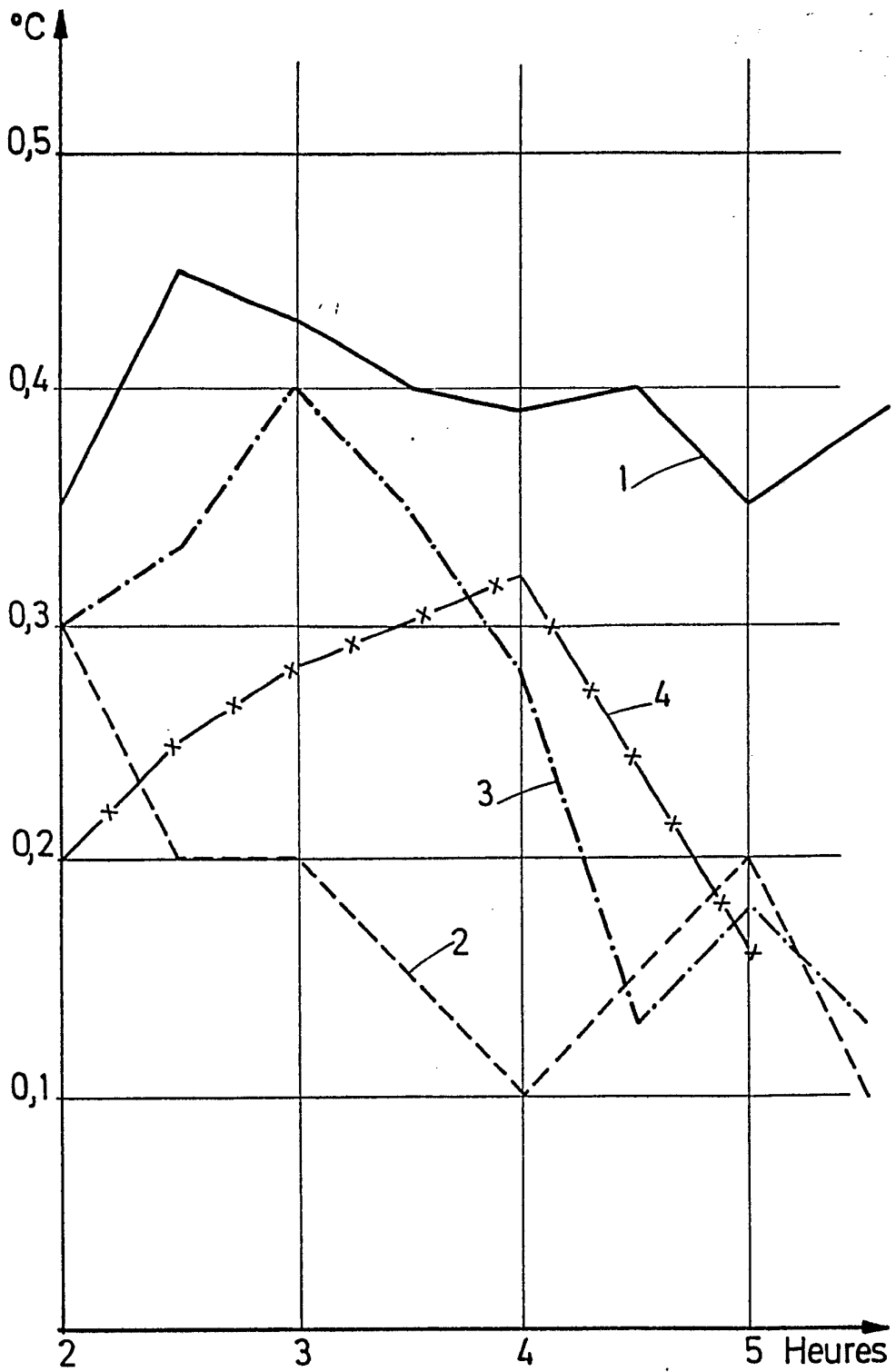


FIG. 3

*M. L. L.*