

Brevet N°

84530

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 13 décembre 1982

Titre délivré : 22 OCT. 1984



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

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite: MIDIT Société Fiduciaire enregistrée, Vaduz - (1)  
Liechtenstein, représentée par Monsieur Charles Munchen, conseil  
en brevets à Luxembourg, 11a, boulevard Prince-Henri, agissant (2)  
en qualité de mandataire,

dépose(nt) ce treize décembre 1900 quatre-vingt-deux (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 :

"Procédé de préparation d'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique  
à l'état finement divisé et composition contenant cet acide". (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de \_\_\_\_\_ le \_\_\_\_\_

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. // planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,

le 13 décembre 1982

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l(es) inventeur(s) est (sont) :

Monsieur Michel FRANZ, rue de Grand Bigard, 121, Molenbeek-St. - (5)  
Jean, Belgique; Monsieur Andras VINCZE, Avenue de Broqueville, 235  
Woluwe-Saint-Lambert, Belgique; Monsieur Georges LAMBEIN, rue  
Cervantès, 31, Forest, Belgique, Alain POLAT à Anvers, Belgique

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

(6) // déposée(s) en (7) // (8)

le // (9)

au nom de // (9)

élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

11a, boulevard Prince-Henri (10)

solicite(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

Charles Munchen.

### 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 :



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.

27/04

**MEMOIRE DESCRIPTIF**

déposé à l'appui d'une demande de

**BREVET D'INVENTION**

formée par

MIDIT Société Fiduciaire enregistrée

pour :

"Procédé de préparation d'acide p-butoxyphénylacéthydroxamic à l'état finement divisé et composition contenant cet acide".

---

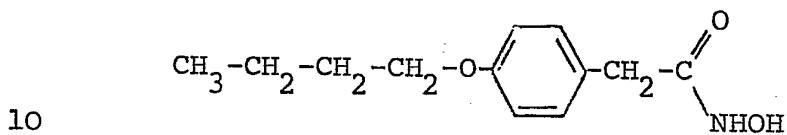
Inventeurs : FRANZ Michel  
VINCZE Andras  
LAMBELIN Georges



"Procédé de préparation d'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique à l'état finement divisé et composition contenant cet acide".

La présente invention est relative à un procédé de préparation d'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique à l'état finement divisé.

5 L'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique, connu sous le nom générique "Bufexamac", est une molécule à activité antiinflammatoire reconnue qui répond à la formule suivante :



Cette molécule présente une très faible solubilité dans l'eau et ses sels sont peu stables.

15 D'une façon générale, il est intéressant de disposer, dans le cas d'un principe médicamenteux de faible solubilité dans l'eau, d'une variété de matière première correspondant à un produit finement divisé encore appelé "micronisé".

20 D'une part, l'équation de Noyes et Whitney qui régit le phénomène de dissolution, que doit connaître le médicament avant d'être absorbé, indique que la vitesse de dissolution est proportionnelle à la

G /

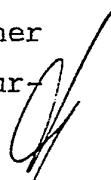
surface des particules en contact avec les milieux physiologiques.

L'utilisation d'une taille particulaire réduite offrant une grande surface est donc un élément 5 bénéfique lors de la préparation de formes à usage oral, comme les comprimés, les gélules et les capsules molles ou de formes à usage topique ou rectal.

D'autre part, dans le cas de produits peu hydrosolubles, la réalisation de plusieurs formes galéniques 10 sous forme de suspensions à partir d'une substance finement divisée, à échelle microscopique, est avantageuse à différents points de vue ; tolérance locale améliorée dans le cas d'injections ou de collyres et réalisation technologique des formes galéniques plus 15 aisées, notamment dans le cas de produits injectables.

L'obtention d'un produit antiinflammatoire à l'état finement divisé, comme le bufexamac, permet notamment la réalisation de collyres et de formes injectables intra-articulaires dans un domaine thérapeutique où les dérivés de la cortisone sont largement 20 employés ; ceci constitue un progrès car les dérivés cortisoniques présentent des effets secondaires préjudiciables au niveau de certaines fonctions hormonales, des processus de cicatrisation et de la défense immuno- 25 nologique.

Les méthodes physiques de réduction de la taille des particules (broyage à l'aide du moulin colloidal, microniseur à air comprimé) ne conduisent pas à des résultats satisfaisants dans le cas du bufexamac : les cristaux de départ ne se laissent pas fractionner 30 et les produits obtenus présentent un important pourcentage de décomposition.



Des techniques de microcristallisation ont été testées, sans donner de résultats favorables : critallisation dirigée, action des ultrasons, technique de dilution et de reprécipitation, solvatation et dé-solvation successives.

Un but essentiel de l'invention est de présenter un procédé de préparation d'acide p-butoxyphényle-acéthydroxamique à l'état finement divisé, notamment sous forme de particules microscopiques, permettant de remédier aux inconvénients des procédés connus cités ci-dessus.

A cet effet, le procédé suivant l'invention consiste à dissoudre l'acide p-butoxyphényleacéthydroxamique dans une solution d'un agent salifiant et à le précipiter ensuite dans une solution acide en présence d'une substance tensioactive.

Avantageusement, le procédé consiste à dissoudre l'acide p-butoxyphényleacéthydroxamique dans une solution d'une base de métal alcalin.

L'invention concerne également une composition pharmaceutique obtenue par la mise en oeuvre du procédé précité.

D'autres détails et particularités de l'invention ressortiront de la description donnée ci-après, à titre d'exemples non limitatifs, de quelques formes de réalisation du procédé suivant l'invention.

Après de multiples essais et de façon surprenante, il a été constaté, suivant l'invention, que l'introduction d'une solution aqueuse chaude d'un sel

5.

de bufexamac dans une solution aqueuse acide contenant un tensioactif permet d'obtenir une suspension de cristaux de taille très réduite, chimiquement purs et physiquement stables.

5           La salification du bufexamac est de préférence réalisée par une base assez forte et pharmaceutiquement acceptable ; l'emploi de sels de métaux alcalins est recommandé. Préférentiellement, l'hydroxyde de sodium sera utilisé.

10          Des résultats très satisfaisants sont obtenus lorsque la solution aqueuse d'agent salifiant est préalablement chauffée à une température se situant entre 40 et 75°C, ou mieux entre 50 et 60°C et idéalement à 55°C ± 3°C.

15          La quantité d'agent salifiant employée sera avantageusement calculée en léger excès afin de dissoudre le bufexamac dans le temps le plus court.

20          L'acide utilisé pour neutraliser le sel formé extemporanément peut être organique ou inorganique ; il devra être compatible avec l'administration à l'homme ou à l'animal.

Parmi les acides qui peuvent être employés, les acides tartrique, aspartique, citrique, phosphorique, sulfurique et chlorhydrique sont à mentionner.

25          La quantité d'acide introduite est calculée de façon à neutraliser la base et à libérer le bufexamac finement divisé.

30          Pour préparer et préserver les particules de bufexamac dans une forme finement divisée, il est nécessaire de former un film interfacial entre les particules et le milieu ambiant.



Ce film doit être de préférence réalisé à l'aide d'un tensioactif non-ionique, seul compatible notamment avec l'administration par injection.

Un tensioactif est une substance qui possède un caractère mixte par suite de l'existence en son sein de groupements fonctionnels hydrophiles et lipophiles.

Des liaisons doivent pouvoir être établies entre les groupements fonctionnels du tensioactif et le bufexamac.

La valeur de la balance hydro-lipophile est la caractéristique fondamentale d'un tensioactif non-ionique ; elle représente la capacité du tensioactif à disperser un produit dans son milieu.

Ce pouvoir est influencé par la polarité des groupements fonctionnels (par exemple hydroxyle alcoolique, oxyde d'éthylène, acide gras), leur nature, leur structure, le degré de condensation etc..

La valeur de la balance hydro-lipophile (ou hydrolipophilic balance = HLB) représente le rapport des tendances hydrophiles (H) et lipophiles (L) de la molécule.

Artificiellement, la valeur 10 a été attribuée aux tensioactifs où les deux types de groupement sont en équilibre.

Après plusieurs essais, il est apparu qu'une valeur de HLB comprise entre 10 et 18 était souhaitable pour la préparation du bufexamac finement divisé avec un très bon rendement.

Pour éviter tout phénomène de dégradation, la préparation du sel et la neutralisation par préci-

pitation dans la solution acide contenant le tensioactif doit se dérouler avantageusement dans un délai de quelques minutes.

Le produit finement divisé peut être isolé ou préparé dans le milieu final de la formulation sans isolement de la matière première.

5

L'analyse granulométrique du bufexamac obtenu a été réalisée grâce à un appareillage Coulter Counter ; la taille particulaire correspondait bien à un produit finement divisé qui restait stable au cours de la 10 conservation, comme l'indique le tableau suivant.

10

#### Analyse granulométrique

	1) Médiane Nombre *	Lot 795/016		Lot 796/018	
		A	B	A	B
au départ	1)	1,88		1,77	
	2)	2,76		1,98	
	3)	19,32		19,32	
après 8 mois	1)	1,85	1,84	1,87	1,88
	2)	2,32	2,75	2,73	2,63
	3)	19,32	19,32	19,32	12,17
après 36 mois	1)	2,09	2,13	1,88	2,09
	2)	2,93	3,28	2,90	3,21
	3)	19,32	15,33	19,32	15,33

\* Médiane Nombre : 50% des particules (en nombre) ont un diamètre inférieur ou égal au chiffre mentionné.

\*\* Médiane Poids : 50% des particules (en poids ou volume) ont un diamètre inférieur ou égal au chiffre mentionné

30

8.

Le tableau indique en microns les mesures réalisées sur deux lots de suspension conservés à température ordinaire (colonnes A) et à température de 35°C (colonnes B).

5 La stabilité chimique du produit finement divisé a également été démontrée au cours du temps, notamment à l'aide des méthodes chromatographiques.

Les exemples qui suivent sont donnés pour illustrer l'invention sans la limiter en aucune façon.

10

EXEMPLE 1

Composition :

	Bufexamac	2000 g
a.	Hydroxyde sodique	360 g
	Eau déminéralisée	14300 ml
b.	Acide citrique cristallisé	1070 g
	Tween 80 ®	360 g
	Eau déminéralisée	36000 ml

Mode Opératoire :

- 20 1. Préparer une solution d'hydroxyde sodique avec les composants a. Porter cette solution à une température comprise entre 55 et 58°C. Y dissoudre le bufexamac.
2. Préparer une solution acide de tensioactif avec les composants b.
- 25 3. Verser la solution chaude (55°-58°) du sel sodique de bufexamac dans la solution acide qui est maintenue sous agitation à température ambiante.
4. Le précipité obtenu est filtré sur papier et lavé à l'aide d'eau distillée jusqu'à obtention d'un filtrat
- 30 neutre.
5. Sécher.

*[Signature]*

EXEMPLE 2Composition :

	Bufexamac	100 g
a.	Hydroxyde potassique	25,2 g
	Eau déminéralisée	715 ml
b.	Acide chlorhydrique	17,7 g
	Tween 60 ®	20 g
	Eau déminéralisée	1800 ml

Mode opératoire :

1. Porter à une température de 55°-58°C une solution d'hydroxyde sodique avec les produits a.
- 10 2. Ajouter le bufexamac.
3. Agiter jusqu'à dissolution complète.
4. Préparer à température ambiante une solution acide de tensioactif avec les produits b.
- 15 5. Verser la solution alcaline de bufexamac maintenue à 55°-58°C dans la solution acide.
6. Le bufexamac obtenu est filtré sur papier et ensuite lavé avec de l'eau déminéralisée jusqu'à complète neutralité du filtrat.
- 20 7. Sécher.

Les produits préparés selon les exemples 1 et 2 peuvent être employés comme matière première dans la réalisation de formes orales, comme les comprimés, les 25 gélules et les capsules molles, de formes à usage topique ou rectal.

Dans ces formulations, les excipients habituels peuvent être utilisés.

EXEMPLE 3Composition :

	Bufexamac	20,6 g
a.	Hydroxyde sodique	3,725 g
	Eau bidistillée	250 ml
b.	Acide chlorhydrique 1 N	97 ml
	Tween 80 ®	4 g
	Eau bidistillée	200 ml
c.	Carboxyméthylcellulose (CMC)	10 g
	Agent conservateur	q.s.
	NaCl	3 g
	Eau bidistillée q.s. ad	1000 ml

Mode opératoire :

1. Préparer une solution sodique avec les composants a.  
 15       Filtrer cette solution stérilement sur filtre 0,22 µ.
2. Préparer une solution d'acide chlorhydrique et de Tween 80 avec les composants b. Filtrer cette solution stérilement sur filtre 0,22 µ.
3. Préparer une solution avec les composants c. Filtrer  
 20       sur verre fritté n° 2. Stériliser à 120°C durant 20 minutes.
4. Porter la solution 1 à 55°C et y dissoudre le bufexamac préalablement tamisé.
5. Verser la solution 4 dans la solution 2 sous forte  
 25       agitation.
6. A l'aide d'une solution d'hydroxyde sodique diluée ajuster le pH à une valeur de 6,5 ± 0,5.
7. Ajouter à la suspension la solution 3.
8. Distribuer en ampoules dans des conditions aseptiques.

EXEMPLE 4.Composition :

	Bufexamac	41,2 g
a.	Hydroxyde sodique	7,45 g
	Eau bidistillée	500 ml
b.	Acide chlorhydrique 1 N	194 ml
	Tween 20 ®	8,24 g
	Eau bidistillée	400 ml
c.	Carboxyméthylcellulose (CMC)	20 g
	Alcool benzylique	20 g
	NaCl	6 g
	Eau bidistillée q.s. ad.	2000 ml

Mode opératoire :

1. Préparer à l'aide des composants a. une solution  
15 d'hydroxyde sodique. Filtrer cette solution stéri-  
lement sur filtre  $0,22\mu$ .
2. Préparer à l'aide des composants b. une solution  
d'acide chlorhydrique et de Tween 20. Filtrer cette  
solution stérilement sur filtre  $0,22\mu$ .
- 20 3. Dissoudre la CMC et le NaCl dans l'eau bidistillée  
renseignée en c. Filtrer sur verre fritté n° 2.  
Stériliser à  $120^{\circ}\text{C}$  durant 20 minutes. Ajouter en-  
suite l'alcool benzylique préalablement filtré.
4. Porter la solution 1 à  $55^{\circ}\text{C}$  et y dissoudre le  
25 bufexamac tamisé.
5. Verser la solution 4 dans la solution 2.
6. Porter le pH à  $6.5 \pm 0.5$  à l'aide d'une solution  
d'hydroxyde sodique diluée.



12.

7. Ajouter la solution 3 à la suspension obtenue en 6.
8. Distribuer stérilement en flacons-collyre stériles.

Dans ces exemples, le mot "Tween" désigne des esters de  
5 sorbitane polyoxyéthylénés commercialisés par la société  
"Atlas Chemical".

Il est bien entendu que l'invention n'est  
pas limitée aux formes de réalisation décrites et que  
bien des variantes peuvent être envisagées sans sortir  
10 du cadre du présent brevet.

C'est ainsi, par exemple, que l'on peut introduire directement un sel de bufexamac dans la solution acide contenant le tensioactif.



REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'acide p-butoxyphénylethylacéthydroxamique micronisé caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre l'acide p-butoxyphénylethylacéthydroxamique dans une solution basique d'agent salifiant et à le précipiter ensuite dans une solution acide en présence d'une substance tensioactive.
- 5
2. Procédé suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à ajouter la solution d'agent salifiant à la solution acide en maintenant cette dernière sous agitation.
- 10
3. Procédé suivant l'une ou l'autre des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'on utilise une solution d'agent salifiant contenant une base relativement forte.
- 15
4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre l'acide p-butoxyphénylethylacéthydroxamique dans une solution d'une base de métal alcalin.
- 20
5. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 4 , caractérisé en ce qu'il consiste à dissoudre l'acide p-butoxyphénylethylacéthydroxamique dans la solution d'agent salifiant à une température comprise entre 40 et 75 °C, avantageusement entre 50° et 60°C et de préférence à 55°C ± 3°C.
- 25
6. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il consiste à effectuer la précipitation, à température ambiante, dans une solution d'un acide organique ou minéral pharmaceutiquement acceptable.

7. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il consiste à précipiter l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique en milieu acide en présence d'un tensioactif hydrosoluble non toxique dont la balance hydrolipophile est comprise entre 10 et 18.

8. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'on utilise une solution d'agent salifiant en léger excès par rapport à la quantité d'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique à y dissoudre.

9. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'on utilise, pour la préparation de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique, une solution d'un acide choisi dans le groupe formé par l'acide tartrique, aspartique, citrique, phosphorique, sulfurique et chlorhydrique.

10. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce qu'il consiste à précipiter l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique par addition d'une solution de sel sodique dans une solution d'acide chlorhydrique placée à température ambiante et contenant un ester de sorbitane polyoxyéthyléné.

11. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il consiste à précipiter l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique en présence d'excipients appropriés sans isolement de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique précipité.

12. Procédé de préparation de bufexamac micronisé, tel que décrit ci-dessus et notamment dans les exemples donnés.

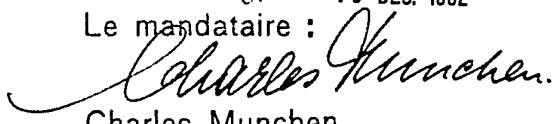
13. Composition pharmaceutique comprenant  
de l'acide p-butoxyphénylacéthydroxamique à l'état  
finement divisé obtenu suivant le procédé tel que  
décrit ci-dessus.

Dessins : 1 planches

16 pages dont 1 page de garde  
11 pages de description  
3 pages de revendications  
1 abrégé descriptif

Luxembourg, le 13 DEC. 1982

Le mandataire :

  
Charles Munchen

Charles Munchen