

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
18 octobre 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2007/116049 A1**

(51) Classification internationale des brevets :  
A61N 7/00 (2006.01) A61N 1/30 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/EP2007/053447

(22) Date de dépôt international : 10 avril 2007 (10.04.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0603161 10 avril 2006 (10.04.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GAL-  
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR];  
2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : PILGRIM,  
William [FR/FR]; Les Bois de Valbonne N° 11, 2035 Route  
de Biot, F-06560 Valbonne (FR).

(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'Oréal, River  
Plaza - DIPI, 25-29 Quai Aulagnier - DIPI, F-92665  
Asnieres-sur-Seine (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ,  
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: APPLICATION OF ULTRASOUND TO THE NAILS

(54) Titre : APPLICATION D'ULTRASONS AUX ONGLES

(57) Abstract: The invention relates to the use of an ultrasound emitter for the manufacture of a therapeutic device for use in treating a nail disease, in particular onychomycosis and nail psoriasis. The device promotes in particular the release of a therapeutically active agent in or through the nail.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'un émetteur d'ultrasons pour la fabrication d'un dispositif thérapeutique destiné à traiter une maladie de l'ongle, notamment l'onychomycose et le psoriasis de l'ongle. Le dispositif favorise en particulier la libération d'un agent thérapeutiquement actif dans ou à travers l'ongle.



WO 2007/116049 A1

## APPLICATION D'ULTRASONS AUX ONGLES

L'invention concerne le traitement des maladies de l'ongle, en particulier de l'onychomycose et du psoriasis de l'ongle. La présente invention se rapporte plus particulièrement à l'utilisation des ultrasons dans le traitement des maladies de l'ongle, en particulier de l'onychomycose et du psoriasis de l'ongle.

L'onychomycose est une infection mycosique de l'ongle qui se traduit par des ongles opaques, blancs, épais, friables et fragiles. Elle affecte généralement plus d'un seul ongle. L'onychomycose atteint 2 à 13 % de la population et augmente à environ 15-20 % chez les personnes âgées de 40 à 60 ans.

Les traitements de l'onychomycose couramment utilisés se classent en trois catégories:

- les traitements systémiques et locaux d'antifongiques;
- les interventions chirurgicales pour enlever l'ongle infecté en tout ou partie suivies d'un traitement topique pour les tissus exposés; ou bien
- les applications topiques de crèmes, lotions, gels ou solutions sur l'ongle infecté.

Ces différentes approches présentent de multiples inconvénients.

L'administration systémique (par voie orale) d'agents antifongiques pour le traitement de l'onychomycose ne donne un effet thérapeutique qu'à long terme. Par exemple, le traitement par voie orale avec le composé antifongique Kétoconazole nécessite typiquement l'administration de 200 à 400 mg par jour pendant six mois avant qu'un bénéfice thérapeutique significatif soit obtenu. Or, ces agents antifongiques peuvent à long terme provoquer des effets secondaires indésirables non négligeables.

L'ablation de l'ongle par voie chirurgicale comporte également un certain nombre d'inconvénients, dont notamment la douleur et l'inconfort associés à l'intervention chirurgicale et l'apparence inesthétique de l'ongle.

Dans le cas de traitements par voie topique habituels à l'aide de crèmes, lotions, gels ou solutions, la diffusion du principe actif à travers la surface de l'ongle est très faible et la durée du traitement est particulièrement longue. De plus, ces formes de dosage topique ne permettent pas de maintenir le principe actif en contact avec l'ongle pendant une durée prolongée et des bandages doivent donc être utilisés.

Une autre forme topique connue est le vernis à ongle (Murdan et al., International Journal of Pharmaceutics, 236 (2002), 1-26). Le Locéryl® est un exemple de vernis composé d'amorolfine (5 %), d'Eudragit RL 100, de triacétate de glycérol, d'acétate de butyle, d'acétate d'éthyle et d'éthanol. Le vernis est appliqué sur la plaque cornée de l'ongle et séché pendant quelques minutes pour évaporer les solvants et laisser un film de polymère imperméable à l'eau sur la surface de l'ongle. Le principe actif est ensuite libéré du film et diffuse à travers la plaque cornée de l'ongle.

Le Locéryl® est appliqué une à deux fois par semaine pendant six mois sur les ongles des mains et neuf à douze mois pour les ongles des pieds. La durée de traitement dépend essentiellement de l'intensité, de la localisation de l'infection et de la surface de l'ongle atteinte.

Le traitement des ongles par un vernis s'avère ainsi relativement contraignant car il est répétitif, demande un entretien de l'ongle avant chaque application et exige une attention particulière afin d'éviter toute contamination des ongles non atteints.

Une autre forme topique proposée est un patch contenant un agent antifongique, notamment un patch contenant de l'amorolfine (WO2005/092299), qui évite la plupart des inconvénients mentionnés ci-dessus, mais dont l'efficacité reste conditionnée à une bonne pénétration de l'agent antifongique à travers l'ongle.

Le problème partagé par tous les agents antifongiques topiques utilisés pour traiter l'onychomycose, et la raison de leur faible efficacité, est la très faible pénétration des principes actifs au travers de l'ongle pour atteindre le réservoir de l'agent infectieux, le lit de l'ongle.

Concernant le psoriasis de l'ongle, il s'agit d'une maladie inflammatoire qui peut toucher la matrice, le corps ou le lit de l'ongle ou encore la peau à la base de l'ongle. Les dommages causés à l'ongle peuvent être plus ou moins sévères et peuvent aller jusqu'à la perte de ce dernier. Actuellement, les méthodes de traitement du psoriasis de l'ongle consistent en l'application topique de corticostéroïdes ou de rétinoïdes, ou encore en une administration locale de glucocorticoïdes par injection locale. Cependant, ces méthodes de traitement restent peu efficaces.

10 Les inventeurs de la présente invention proposent de résoudre les problèmes liés aux techniques de l'art antérieur pour traiter des maladies de l'ongle, en utilisant des ultrasons.

L'utilisation médicale des ultrasons a été abondamment décrite par ailleurs. Par exemple, les ultrasons sont utilisés en imagerie médicale, notamment pour observer la structure de la lame unguéale humaine et pour mesurer l'épaisseur de l'ongle.

De nombreux brevets décrivent également l'utilisation d'ultrasons pour faciliter la pénétration de molécules actives dans la peau. Ces techniques ont pour objet l'administration systémique de médicaments par voie transdermique. Par exemple, la demande WO2006/003305 décrit un transducteur d'ondes ultrasonores permettant une perméabilisation de la peau pour permettre l'administration transdermique de molécules actives.

25 Cependant aucun document n'a jusqu'à présent décrit l'utilisation efficace des ultrasons dans le traitement d'une maladie de l'ongle. En effet, les auteurs du seul document faisant mention d'un essai d'utilisation d'ultrasons dans le traitement d'une maladie de l'ongle, une dystrophie de l'ongle, concluent leur étude sur l'incapacité des ultrasons à traiter cette maladie (Lauber et al., South Med J 81, (9), Suppl 4, 18, 30 1988).

La présente invention fournit maintenant une méthode de traitement d'une maladie de l'ongle, comprenant l'application d'ultrasons sur l'ongle d'un patient nécessitant un tel traitement.

L'invention vise encore l'utilisation d'un émetteur d'ultrasons pour la fabrication d'un dispositif thérapeutique destiné à traiter une maladie de l'ongle.

5 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les ultrasons sont utilisés pour favoriser la pénétration d'une molécule, telle qu'un agent thérapeutiquement actif.

10 Ainsi, l'invention fournit également un produit de combinaison comprenant un agent thérapeutiquement actif et un émetteur d'ultrasons. Un tel produit peut être utilisé dans le traitement de maladies de l'ongle, en particulier de l'onychomycose et du psoriasis de l'ongle. Ce produit de combinaison peut être utilisé de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps, pour traiter de telles pathologies.

15 La présente invention se rapporte enfin à un ensemble pour le traitement d'une maladie de l'ongle qui comprend un agent thérapeutiquement actif et un émetteur d'ultrasons.

Les détails de l'invention vont être exposés dans la description détaillée qui suit.

20

### Emetteur d'ultrasons

25 Par ultrasons ou onde ultrasonore on entend une onde de longueur d'onde comprise dans l'intervalle 10 kHz - 10 MHz. Les ultrasons de basse fréquence ont une longueur d'onde comprise entre 10 kHz et 200 kHz, de préférence entre 20 kHz et 200 kHz. Les ultrasons de haute fréquence ont une longueur d'onde comprise entre 2 et 10 MHz, de préférence entre 2 MHz et 5 MHz.

30 Dans un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise une onde de haute énergie dont la fréquence est comprise entre 20 kHz et 1MHz, de préférence entre 20 kHz et 100 kHz.

Le type d'ondes ultrasonores utilisables dans le cadre de l'invention peut être adapté en fonction de la maladie à traiter, de l'avancement de cette maladie, de l'épaisseur de l'ongle et éventuellement de l'agent thérapeutique utilisé. L'onde peut

ainsi être une onde de longueur d'onde unique, une combinaison de plusieurs ondes ultrasonores de fréquences différentes, à modulation de fréquence, etc. De même, l'onde peut être appliquée par pulsations ou de manière continue.

5 Dans un mode de réalisation particulier, le dispositif émetteur d'ultrasons utilisé dans l'invention génère une onde ultrasonore à une intensité acoustique inférieure à  $20 \text{ W/cm}^2$ .

10 Tout type d'émetteur d'ultrasons peut être adapté à l'utilisation selon l'invention.

Selon un mode de réalisation particulier, le transducteur décrit dans la demande WO2006/003305 peut être mis à profit dans la présente invention. Il s'agit d'un dispositif pour la perméabilisation des membranes biologiques comportant au moins un transducteur, caractérisé en ce que ledit transducteur comprend au moins un moyen pour générer une onde ultrasonore spécifique correspondant à la modulation en fréquence d'une première onde ultrasonore basse fréquence et d'une deuxième onde ultrasonore haute fréquence.

20 Un tel dispositif comprend un transducteur basse fréquence de type composite, par exemple de type Langevin. Ce type de transducteur est bien connu pour la production d'ultrasons de forte puissance et de basse fréquence. Il est par exemple constitué d'un sandwich de matériaux piézo-électriques placés entre deux plaques métalliques utilisé pour générer des ultrasons de forte intensité. Ce type de transducteur est constitué de  $2n$  ( $n$  entier positif) éléments piézo-électriques juxtaposés en opposition de polarisation et alimentés en parallèle. Ces éléments piézo-électriques sont positionnés entre deux plaques métalliques. La première masse sert d'amortisseur (ou *backing*) et empêche les ultrasons de se propager vers l'arrière en amortissant les ondes. La seconde masse, placée à l'avant, sert de guide d'onde ainsi que d'adaptation d'impédance acoustique entre les céramiques piézo-électriques et le milieu couplant.

30 Le dispositif décrit dans WO2006/003305 comprend en outre un transducteur de puissance haute fréquence constitué d'un élément piézo-électrique d'épaisseur relative à la fréquence de résonance. L'élément piézo-électrique est excité par l'intermédiaire d'une haute tension alternative haute fréquence. Cet élément piézo-

électrique peut par exemple être collé sur une lame d'adaptation d'impédance acoustique dont l'épaisseur est relative à la fréquence de résonance du transducteur haute fréquence. L'onde haute fréquence est générée au niveau de la face avant du transducteur.

5

### Traitement de l'ongle

L'invention concerne l'utilisation d'un émetteur d'ultrasons pour la fabrication d'un dispositif thérapeutique destiné à traiter une maladie de l'ongle.

10

Par « traitement », on entend les traitements préventifs, palliatifs ou curatifs, permettant une stabilisation ou une guérison complète de la maladie.

15

De préférence, l'invention concerne l'utilisation d'un émetteur d'ultrasons, tel que décrit ci-dessus par exemple, pour la fabrication d'un dispositif thérapeutique destiné au traitement de l'onychomycose ou du psoriasis de l'ongle. Tous les types d'onychomycose sont visés, à savoir notamment l'onychomycose distal-subunguéale, l'onychomycose proximal-subunguéale blanche, l'onychomycose blanche superficielle et l'onychomycose induite par une souche du genre Candida.

20

Tous les types de psoriasis de l'ongle sont également visés.

25

Le traitement de l'ongle malade peut être réalisé par la seule application d'ultrasons sur cet ongle. Dans ce mode de réalisation, le dispositif de traitement par ultrasons est disposé directement sur l'ongle, en utilisant un gel de contact. Une onde ultrasonore est alors appliquée. Sans vouloir être lié par une quelconque théorie, il est possible que les ultrasons aient, dans le cas du traitement de l'onychomycose, un effet biocide direct en raison de phénomènes de sonication, cavitation ou par l'intermédiaire d'un effet thermique, qui pourraient rompre les formes mycéliennes des agents infectieux dermatophytes.

30

Dans un mode préféré de réalisation, les ultrasons sont utilisés en combinaison avec l'application sur l'ongle d'un agent thérapeutiquement actif. En effet, les ultrasons ont un effet pro-pénétrant dans l'ongle. On entend par « effet pro-

pénétrant dans l'ongle » un effet de promotion de la pénétration d'une molécule dans ou à travers l'ongle.

5 L'invention concerne donc également l'utilisation d'un dispositif émetteur d'ultrasons pour la fabrication d'un dispositif thérapeutique destiné à traiter une maladie de l'ongle, dans laquelle le dispositif favorise la libération d'un agent thérapeutiquement actif dans ou à travers l'ongle.

10 Ce phénomène de transport moléculaire au travers d'une membrane est appelé sonophorèse ou phonophorèse.

15 Les agents thérapeutiquement actifs peuvent être appliqués avant ou après émission des ultrasons sur l'ongle. Ainsi dans un mode de réalisation, l'utilisateur applique l'agent actif sous l'une des formes topiques décrites ci-dessous puis applique des ultrasons sur l'ongle recouvert de l'agent actif. Dans un mode de réalisation alternatif, des ultrasons sont d'abord appliqués seuls sur l'ongle afin de préparer l'ongle à la pénétration de l'agent actif, puis l'agent est appliqué sur l'ongle ainsi préparé.

20 Avantageusement, l'agent thérapeutiquement actif peut être présent sous la forme d'une base ou d'un acide libre, non complexé sous forme de sel.

25 Par « agent thérapeutiquement actif », on entend une molécule efficace contre la maladie de l'ongle à traiter.

Dans un mode de réalisation particulier, l'agent thérapeutiquement actif est un agent antifongique efficace dans le traitement de l'onychomycose.

30 Tout antifongique connu de l'homme du métier pour être efficace dans le traitement de l'onychomycose peut être utilisé en association avec le dispositif thérapeutique de l'invention. En particulier, le dispositif est utilisé pour faciliter la pénétration dans ou à travers l'ongle de fluconazole, éconazole, oxiconazole, itraconazole, naftifine, buténafine, terbinafine, clotrimazole, miconazole, kétoconazole et/ou d'amorolfine. De préférence, l'agent antifongique est l'amorolfine, de préférence encore l'amorolfine HCl, ou la terbinafine. De manière la plus préférée,

l'agent antifongique est la terbinafine. On peut également envisager l'utilisation des ultrasons pour favoriser la pénétration dans ou à travers l'ongle de médicaments qui ne sont pas utilisés à l'heure actuelle dans le traitement de l'onychomycose en raison de leur faible pénétration dans l'ongle.

5

Dans un autre mode de réalisation particulier, l'agent thérapeutiquement actif est un composé efficace dans le traitement du psoriasis de l'ongle. On peut citer à ce titre les corticostéroïdes (par exemple clobétasol, propionate de clobétasol, hydrocortisone, dexaméthasone), rétinoïdes (par exemple adapalène, tazarotène) ou  
10 des composés de la famille des vitamines D (par exemple colécalciférol, calcitriol, calcipotriol, tacalcitol, alphacalcidol, maxacalcitol).

Il est en outre possible qu'en plus d'un effet pro-pénétrant des agents thérapeutiquement actifs dans l'ongle, les ultrasons aient un effet sur le passage d'un  
15 champignon d'une forme dormante à une forme métabolisant les médicaments, rendant ainsi le champignon plus sensible aux agents thérapeutiquement actifs appliqués sur l'ongle.

Avantageusement, l'agent thérapeutiquement actif peut être appliqué sur  
20 l'ongle en association avec un agent promoteur d'absorption dans l'ongle. On entend par « promoteur d'absorption dans l'ongle » des composés chimiques acceptables sur le plan pharmaceutique capables d'accroître la perméabilité d'une membrane biologique telle que la peau ou l'ongle vis-à-vis d'un agent thérapeutiquement actif, de manière à augmenter la cinétique de pénétration de l'agent thérapeutiquement  
25 actif ou ses dérivés à travers la membrane.

On entend par promoteur d'absorption dans l'ongle des composés chimiques pharmaceutiquement acceptables capables d'accroître la perméabilité d'une membrane biologique telle que la peau ou l'ongle vis-à-vis d'un agent  
30 thérapeutiquement actif tel que la terbinafine ou ses dérivés, de manière à augmenter la cinétique de pénétration de l'agent thérapeutiquement actif ou ses dérivés à travers la membrane.

Cette cinétique de pénétration peut être mesurée en utilisant des techniques bien connues de l'homme du métier. Ainsi, on peut utiliser un appareillage de diffusion cellulaire tel que les cellules de Franz décrites par Merrit et al. (Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. Controlled Release, 1984,1, 161- 162) ou encore le procédé décrit dans Walters et al. (fate of substances delivered to follicles, ducts and nails, ASCC, 2005) ou dans Gupchup et al. (structural characteristics and permeability properties of the human nail : a review, J. Cosmet. Sci., 1999, 50, 363-385). Une autre méthode est décrite dans la demande WO2005/011565.

Les promoteurs d'absorption sont bien connus de l'état de la technique et peuvent inclure notamment des  $\alpha$ -hydroxyacides, des esters d'acides gras et des amides de ceux-ci, des alcools gras, des acides gras et des esters de glycérol notamment le 2-(2-éthoxyéthoxy)-éthanol, le glycérolmonolaurate, le propylène glycol, les polyéthylène glycols, les glycérides polyglycosylés, les polyglycols insaturés (Labrafil M1944CS®, Gattefosse), les polyglycérides saturés (Labrasol, Gattefosse), Labrafac HydroWL1219® (Gattefosse), le décylméthylsulfoxyde, les pyrrolidones, l'acide salicylique, l'acide lactique, le myristate d'isopropyle, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le dodécylsulfate de sodium, les phospholipides, Transcutol® (Gattefosse), des mélanges d'acide oléique et de 2-(2-éthoxyéthoxy)-éthanol, d'acide oléique et Labrafil®, ces mélanges d'acide oléique préférentiellement dans un rapport d'approximativement 1 : 1. Des composés enzymatiques, tel que des enzymes protéolytiques qui facilitent la pénétration des principes actifs à travers les tissus kératiniques ou à travers l'ongle, peuvent également être utilisés comme promoteurs d'absorption. A titre d'exemples non limitatifs d'acides gras utilisables selon l'invention, on peut citer, les acides caprique, aurique, myristique, palmitique, stéarique, arachidique, béhénique, lignocérique, myristoléique, palmitoléique, pétrosélinique, oléique, linoléique et linoléique.

D'autres promoteurs d'absorption connus fonctionnent par le biais d'une hydrolyse, kératolyse, dénaturation ou autre mécanisme équivalent qui détruisent l'ongle ou la membrane. A titre d'exemples de promoteurs d'absorption fonctionnant ainsi, on peut citer l'urée, les acides aminés comportant des groupes sulfhydryles, les alkylsulfoxydes, et tout composé équivalent qui fonctionne en détruisant ou

dénaturant l'ongle et/ou la membrane permettant ainsi au composé pharmaceutique de pénétrer les couches profondes de la membrane.

A titre d'exemple de promoteurs d'absorption, on peut citer notamment l'urée, l'exaltolide, la N-acétylcystéine et l'acide lactique ou un mélange de ceux-ci, l'urée associée à l'acide lactique ou à la N-acétylcystéine, et l'exaltolide seul, étant particulièrement préférés.

La quantité de chaque promoteur d'absorption peut être déterminée par l'homme du métier en fonction, notamment, de la forme d'administration de l'agent thérapeutiquement actif, de l'aspect de l'ongle et/ou de l'avancement de la maladie à traiter.

L'agent thérapeutiquement actif, éventuellement associé à un promoteur d'absorption, peut être appliqué sous la forme d'une crème, d'une lotion, d'un gel, d'une solution, d'un vernis, ou sous la forme d'un patch ou d'un pansement.

Dans un mode préféré de réalisation, l'agent actif est appliqué sur l'ongle par l'intermédiaire d'un conditionnement tel qu'un patch ou un pansement. Avantageusement, le conditionnement est perméable uniquement du côté en contact avec l'ongle. Dans un mode particulier de réalisation, le conditionnement de l'agent thérapeutiquement actif comprend une face adhésive afin de maintenir ledit conditionnement sur l'ongle pendant que les ultrasons sont appliqués. Avantageusement, l'agent thérapeutiquement actif peut être présent sous la forme d'une base ou d'un acide libre, non complexé sous forme de sel, dans un tel conditionnement.

Les doses d'agent thérapeutiquement actif peuvent être adaptées par l'homme du métier en fonction du patient et de la pathologie à traiter. Le niveau de dosage choisi dépendra de divers facteurs comprenant l'activité du composé particulier utilisé, du mode d'administration, de la durée de l'administration, du taux d'excrétion du composé particulier qui est utilisé, de la durée du traitement, d'autres médicaments, des composés et/ou des matériaux utilisés en combinaison avec l'agent thérapeutiquement actif particulier utilisé, de l'âge, du sexe, du poids, de l'état, de la santé générale et de l'histoire médicale antérieure du patient qui est traité et autres facteurs bien connus dans le métier médical. L'homme du métier peut

facilement déterminer et prescrire la quantité requise d'agent thérapeutiquement actif. Par exemple, il peut démarrer avec des doses d'agent thérapeutiquement actif à des niveaux inférieurs que ceux requis pour obtenir l'effet thérapeutique désiré et accroître progressivement le dosage jusqu'à ce que l'effet désiré soit obtenu.

5

Dans un mode de réalisation particulier, l'ongle est préparé avant l'application des ultrasons ou de la composition pharmaceutique contenant l'agent thérapeutiquement actif. Par exemple, l'ongle peut être pré-conditionné par prétraitement avec un promoteur d'absorption ou à l'aide d'un patch occlusif afin de l'hydrater. Un tel patch occlusif est décrit dans le brevet FR 2 871 292.

10

Alternativement ou de manière combinée, l'ongle peut également être préparé par abrasion à l'aide d'une lime à ongle ou à l'aide d'une composition chimique abrasive pour l'ongle, telle que celle décrite dans la demande US 2004/0197280.

## REVENDICATIONS

1. Produit comprenant un agent thérapeutiquement actif et un émetteur d'ultrasons comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée  
5 dans le temps, pour traiter une maladie de l'ongle.
2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'agent thérapeutiquement actif est sous forme de base ou d'acide libre, non complexé sous forme de sel.
- 10 3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'agent actif est un agent antifongique choisi parmi l'amorolfine, le fluconazole, l'éconazole, l'oxiconazole, l'itraconazole, la naftifine, la buténafine, la terbinafine, le clotrimazole, le miconazole et le kétoconazole.
- 15 4. Produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'agent antifongique est la terbinafine.
5. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'agent actif est un corticostéroïde ou un rétinoïde.  
20
6. Produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle l'émetteur d'ultrasons émet une onde ultrasonore de fréquence comprise entre 20 kHz et 1 MHz.
- 25 7. Produit selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'émetteur d'ultrasons émet une onde ultrasonore de fréquence comprise entre 20 kHz et 100 kHz.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/053447A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61N7/00 A61N1/30

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/176137 A1 (DOI YOSHIHARU [JP]) 9 September 2004 (2004-09-09) paragraphs [0066], [0102], [0103]; claim 48	1,5
X	US 5 415 629 A (HENLEY JULIAN L [US]) 16 May 1995 (1995-05-16) column 7, lines 29-35; claim 1	1
X	US 5 947 921 A (JOHNSON MARK E [US] ET AL) 7 September 1999 (1999-09-07) claims 1,5,6	1,6,7
X	US 2003/229283 A1 (CRAIG ROGER KINGDON [GB] ET AL) 11 December 2003 (2003-12-11) paragraph [0168]	1,5
	----- -/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2007

Date of mailing of the international search report

18/07/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chopinard, Marjorie

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2007/053447

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	WO 2006/040597 A (LUEBCKE PETER [GB]) 20 April 2006 (2006-04-20) the whole document	1,5
X	US 5 984 882 A (ROSENSCHEIN URI [IL] ET AL) 16 November 1999 (1999-11-16)	1
A	column 1, line 8 - column 2, line 14	2-6
X	US 5 016 615 A (DRILLER JACK [US] ET AL) 21 May 1991 (1991-05-21)	1
A	the whole document	2-7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/EP2007/053447
---------------------------------------------------

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2004176137	A1	09-09-2004	CN 1531223 A	22-09-2004
			JP 2004266776 A	24-09-2004
			KR 20040078604 A	10-09-2004
			TW 249915 B	21-02-2006
US 5415629	A	16-05-1995	US 5538503 A	23-07-1996
US 5947921	A	07-09-1999	US 6041253 A	21-03-2000
US 2003229283	A1	11-12-2003	NONE	
WO 2006040597	A	20-04-2006	NONE	
US 5984882	A	16-11-1999	NONE	
US 5016615	A	21-05-1991	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/EP2007/053447

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61N7/00 A61N1/30		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2004/176137 A1 (DOI YOSHIHARU [JP]) 9 septembre 2004 (2004-09-09) alinéas [0066], [0102], [0103]; revendication 48	1,5
X	US 5 415 629 A (HENLEY JULIAN L [US]) 16 mai 1995 (1995-05-16) colonne 7, ligne 29-35; revendication 1	1
X	US 5 947 921 A (JOHNSON MARK E [US] ET AL) 7 septembre 1999 (1999-09-07) revendications 1,5,6	1,6,7
X	US 2003/229283 A1 (CRAIG ROGER KINGDON [GB] ET AL) 11 décembre 2003 (2003-12-11) alinéa [0168]	1,5
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
12 juin 2007		18/07/2007
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Chopinaud, Marjorie

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°  
PCT/EP2007/053447

C(sulte). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P	WO 2006/040597 A (LUEBCKE PETER [GB]) 20 avril 2006 (2006-04-20) le document en entier -----	1,5
X	US 5 984 882 A (ROSENSCHEIN URI [IL] ET AL) 16 novembre 1999 (1999-11-16) colonne 1, ligne 8 - colonne 2, ligne 14 -----	1
A		2-6
X	US 5 016 615 A (DRILLER JACK [US] ET AL) 21 mai 1991 (1991-05-21) le document en entier -----	1
A		2-7

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2007/053447

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2004176137	A1	09-09-2004	CN 1531223 A	22-09-2004
			JP 2004266776 A	24-09-2004
			KR 20040078604 A	10-09-2004
			TW 249915 B	21-02-2006
US 5415629	A	16-05-1995	US 5538503 A	23-07-1996
US 5947921	A	07-09-1999	US 6041253 A	21-03-2000
US 2003229283	A1	11-12-2003	AUCUN	
WO 2006040597	A	20-04-2006	AUCUN	
US 5984882	A	16-11-1999	AUCUN	
US 5016615	A	21-05-1991	AUCUN	