(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
INSTITUT FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) CH 709 877 A2

(51) Int. Cl.: A61K 47/22 (2006.01)
A01N 25/02 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

**Demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein**
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

# (12) DEMANDE DE BREVET

(21) Numéro de la demande: 01003/15

(22) Date de dépôt: 10.07.2015

(43) Demande publiée: 15.01.2016

(30) Priorité: 11.07.2014 FR 14/01569

(71) Requérant:
R&D Pharma, 7, Boulevard des Moulins
98000 Monaco (MC)

(72) Inventeur(s):
Pascal Viant, 98000 Monaco (MC)

(74) Mandataire:
Ing. Marco Zardi c/o M. ZARDI & Co. S.A., via Pioda 6
6900 Lugano (CH)

## (54) Préparations antifongiques destinées au traitement local des onychomycoses.

(57) L'invention concerne les préparations antifongiques en solution dans la gamma-butyrolactone, utiles pour le traitement local des onychomycoses.

L'effet thérapeutique peut être renforcé par l'action kératolytique de l'acide salicylique et qui peuvent être avantageusement rendues visqueuses, gélifiées ou filmogènes, avec ou sans coloration.

## Description

**[0001]** Le traitement des mycoses des ongles (onychomycoses) est long et fastidieux. En raison de la lenteur de la pousse des ongles, le traitement doit être appliqué environ six mois pour les ongles des mains et douze mois pour les ongles des pieds.

**[0002]** Le traitement peut être local ou systémique (voie orale). Si celui-ci peut paraître simple pour le patient, le traitement par voie systémique (orale) seul est peu satisfaisant. En effet, d'une part, son efficacité n'est pas suffisante, d'autre part, la longue durée du traitement favorise le risque d'apparition d'effets indésirables potentiels, à l'égard desquels une surveillance biologique est indispensable.

**[0003]** Un traitement local seul ou associé à un Traitement par voie systémique (en cas d'atteinte matricielle) est souvent la règle, parallèlement à l'avulsion de la partie malade de l'ongle, et à une hygiène soigneuse des mains et/ou des pieds.

**[0004]** Parmi les antifongiques utilisés dans le traitement des onychomycoses, on peut citer: la griséofulvine, des dérivés imidazolés (bifonazole), le ciclopirox, la ciclopiroxolamine, l'amorolfine ou la terbinafine.

**[0005]** En raison de son action spécifique sur les dermatophytes (Microsporum, Trichophyton, Epidermophyton), la griséofulvine demeure un agent thérapeutique valable dans le traitement des onychomycoses. En particulier, en clinique, il n'y a pas d'apparition de souches résistantes.

**[0006]** Cependant, l'utilisation de la griséofulvine dans le traitement local des onychomycoses n'a pas été possible, jusqu'à présent, en raison de son inactivité par cette voie, due à son insolubilité et à sa pénétration insuffisante au niveau des zones atteintes de l'ongle.

**[0007]** C'est le but de la présente invention de proposer des préparations permettant une élimination efficace des mycoses.

**[0008]** L'invention a donc pour objet des préparations antifongiques, caractérisées en ce que ce sont des solutions comprenant la gamma-butyrolactone comme véhicule solvant.

**[0009]** Selon une caractéristique de l'invention, les préparations se composent de 1 à 6% en poids d'acide salicylique.

**[0010]** Selon une autre caractéristique de l'invention, les préparations se composent, à la fois, de 1 à 6% en poids d'acide salicylique et de 1 à 6% en poids d'acide benzoïque.

**[0011]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent de 0,5 à 7% en poids de griséofulvine.

**[0012]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent de 0,5 à 5% en poids d'un antifongique du groupe des imidazolés (ex: bifonazole).

**[0013]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent de 0,5 à 10% en poids de ciclopirox ou de ciclopiroxolamine.

**[0014]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent de 0,5 à 10% en poids d'amorolfine.

**[0015]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent de 0,5 à 5% en poids de terbinafine.

**[0016]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent en outre de 5 à 50% en poids d'un ou plusieurs solvants biologiquement acceptables, tels que l'éthanol, le propylène glycol, l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle ou le diméthylsulfoxyde.

**[0017]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent de 1 à 10%, préférentiellement de 1,5 à 5% en poids d'un agent, tel que la silice colloïdale, permettant d'obtenir une solution visqueuse ou gélifiée.

**[0018]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations sont rendues filmogènes par des agents appropriés, tels que les copolymères d'acrylate et de méthacrylate (EUDRAGIT) ou des copolymères d'éther méthylvinylique et de monobutylester d'acide maléique, incorporés dans des proportions comprises entre 0,5 et 10% en poids.

**[0019]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations se composent d'un agent émulsifiant et détergent, tels que les alcools polyoxyéthyléniques (ex: cétomacrogol 1000) ou le polysorbate 80.

**[0020]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations peuvent être teintées par des colorants minéraux, organiques, plus avantageusement végétaux.

**[0021]** Selon encore une caractéristique de l'invention, les préparations sont utilisables pour le traitement local des onychomycoses.

**[0022]** La présente invention concerne l'observation de la propriété remarquable de la gamma-butyrolactone (GBL) d'être un bon solvant de la griséofulvine; il est possible d'obtenir des solutions de celle-ci de 7% (poids/poids).

**[0023]** C'est également un solvant pour d'autres antifongiques: bifonazole, ciclopirox, ciclopiroxolamine, amorolfine ou terbinafine. Des solutions de 0,5 à 10% de ces différents antifongiques dans la GBL sont avantageusement préparées.

**[0024]** Des essais de solubilisation de la griséofulvine ou d'autres antifongiques dans la N-méthylpyvolidone (NMP) ont été décrits antérieurement (STOUGHTON, 1975). Mais, la NMP présente l'inconvénient de faire partie des solvants dont

la Pharmacopée limite la teneur (classe 2) dans les principes actifs, les excipients et les médicaments (Cf. Pharmacopée Européenne, 6.0, Tome 1, chapitre 5.4, pp. 647–657).

**[0025]** La gamma-butyrolactone (GBL) présente la propriété remarquable d'être également un bon solvant pour l'acide salicylique et pour l'acide benzoïque. L'action fongistatique de l'acide benzoïque peut être combinée avec l'action kératolytique de l'acide salicylique. L'action kératolytique de ce dernier facilite la pénétration de l'antifongique après abrasion, limage, ou meulage de l'ongle atteint.

**[0026]** L'association de l'acide benzoïque et de l'acide salicylique est connue dans la pommade Whitfield qui a été utilisée dans le traitement des intertrigos mycosiques (Cf. Goodman et Gilman, DORVAULT).

**[0027]** L'acide benzoïque et l'acide salicylique peuvent être avantageusement associés aux antifongiques majeurs, en solution dans GBL, dans les préparations antifongiques destinées au traitement local des onychomycoses: ils en renforcent l'action et en améliorent la diffusion vers les parties atteintes de l'ongle. Leur concentration est avantageusement comprise entre 1 et 6% en poids d'acide salicylique ou d'acide benzoïque ou de chacun de ces deux acides introduits conjointement dans les préparations.

**[0028]** Un autre avantage de la gamma-butyrolactone (GBL) est d'être compatible avec l'incorporation d'agents tels que des silices colloïdales ou des polyéthylène glycols (PEG) qui permettent de préparer des solutions de viscosité variable ou des solutions gélifiées, ou avec des agents émulsifiants et détergents tels que les alcools polyoxyéthylèniques (ex: cétomacrogol 1000) ou le polysorbate 80. Ces agents sont avantageusement incorporés dans des proportions comprises entre 1 à 20% pour les PEG et 1 à 5% en poids pour les silices colloïdales et les agents émulsifiants et détergents.

**[0029]** Des solutions visqueuses ou gélifiées dans le GBL sont avantageusement préparées car, au niveau des zones unguéales et périunguéales, celles-ci assurent une meilleure imprégnation de la zone à traiter, donc, une meilleure pénétration des principes actifs (kératolytiques et antifongiques) et, par conséquent, une meilleure efficacité thérapeutique.

**[0030]** Par ailleurs, des agents filmogènes, tels que les copolymères d'acrylate et de méthacrylate (EUDRAGIT) ou les copolymères d'éther méthyvinylique et de monobutyleter d'acide maléique, peuvent être avantageusement incorporés dans des proportions comprises entre 0,5 et 10% en poids.

**[0031]** La préparation peut être teintée ou non avec un colorant qui peut être de nature minérale ou organique, plus avantageusement végétale.

**[0032]** GBL possède, en outre, la propriété intéressante d'être miscible à l'eau ou avec des solvants organiques tels que l'alcool benzylique, l'éthanol, le propylène glycol, l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle ou le diméthylsulfoxyde (DMSO).

**[0033]** GBL peut être utilisé en combinaison avec un ou plusieurs de ces solvants organiques, dans des proportions de 5 à 90% en poids.

**[0034]** Les exemples de préparations suivants illustrent diverses compositions selon l'invention.

| Exemple 1: Solution Simple ( I ) | |
|---|---|
| Acide salicylique | 3g |
| Acide benzoïque | 3g |
| Propylène glycol | 10g |
| Gamma-butyrolactone | 84 g |
| TOTAL | 100 g |

| Exemple 2: Solution simple visqueuse (II) | |
|---|---|
| Acide salicylique | 3g |
| Acide benzoïque | 3g |
| Propylène glycol | 10g |
| Gamma-butyrolactone | 82 g |
| Silice colloïdale | 2g |
| TOTAL | 100 g |

| Exemple 3: Solution simple gélifiée (III) | |
|---|---|
| Acide salicylique | 3g |
| Acide benzoïque | 3g |
| Propylène glycol | 10g |
| Gamma-butyrolactone | 81 g |
| Silice colloïdale | 3g |
| TOTAL | 100 g |

| Exemple 4: Solution simple filmogène (IV) | |
|---|---|
| Acide salicylique | 3g |
| Acide benzoïque | 3g |
| Propylène glycol | 10g |
| Gamma-butyrolactone | 81 g |
| Eudragit RL 100 | 4g |
| Colorant | qs |
| TOTAL | 100 g |

**[0035]** Sur la base de l'une ou l'autre des compositions antifongiques précédentes, des préparations peuvent être obtenues contenant, en outre, un antifongique majeur tel que la griséofulvine, ou un dérivé imidazolé (par exemple, bifonazole, éconazole) ou du ciclopirox (ou de la cyclopiroxolamine), ou de l'amorolfine, ou de la terbinafine, dans des proportions avantageusement comprises entre 0,5 et 10% en poids.

**[0036]** Les exemples de préparations suivants sont à base de griséofulvine.

| Exemple 5: Solution Griséo (Griséo 1) | |
|---|---|
| Griséofulvine | 4 g |
| Acide salicylique | 2g |
| Acide benzoïque | 2g |
| Propylène giycol | 10g |
| Gamma-butyrolactone | 82 g |
| TOTAL | 100 g |

| Exemple 6: Solution Griséo visqueuse (Griséo II) | |
|---|---|
| Griséofulvine | 4g |
| Acide salicylique | 2g |
| Acide benzoïque | 2g |
| Propylène glycol | 10g |
| Gamma-butyrolactone | 80 g |
| Silice colloïdale | 2g |
| TOTAL | 100 g |

| Exemple 7: Solution Griséo gel (Griséo III) | |
|---|---|
| Griséofulvine | 4 g |
| Acide salicylique | 2 g |
| Acide benzoïque | 2 g |
| Propylène glycol | 10 g |
| Gamma-butyrolactone | 79 g |
| Silice colloïdale | 3 g |
| TOTAL | 100g |

| Exemple 8: Solution Griséo filmogène (Griséo IV) | |
|---|---|
| Griséofulvine | 4 g |
| Acide salicylique | 2g |
| Acide benzoïque | 2g |
| Propylène glycol | 10g |
| Gamma-butyrolactone | 78 g |
| Eudragit RL 100 | 4g |
| Colorant | qs |
| TOTAL | 100 g |

**[0037]** A côté de ses propriétés de solvant, GBL présente l'avantage remarquable de posséder une bonne Tolérance biologique. La DL50, chez le Rat, par voie orale, est de 17,2 ml/kg (SMYTH et coll., 1969). Elle ne présente pas d'action génotoxique sur; SOS Chromotest at Mutatest (QUILLARDET et coll., 1985); elle ne provoque pas d'altération de l'ADN (HOY et coll., 1984 KEMMINKI K., 1981); elle n'a pas d'action mutagène sur le Test Mutascreenn (FLACK et coll., 1985).

**[0038]** Sa tolérance en application unguéale et périunguéale est bonne et parfaitement compatible avec l'effet thérapeutique recherché. Dans l'ongle abrasé, la GBL, permet une excellente imprégnation des principes actifs, qui est renforcée par l'action kératolytique de l'acide salicylique. Par contre, la GBL pure ou concentrée est irritant pour les yeux et les muqueuses et doit donc être utilisée avec précaution afin d'éviter le contact avec ces parties sensibles.

**[0039]** La bonne Tolérance biologique de GBL est liée pour une part essentielle à sa propriété d'être le précurseur, par simple hydrolyse, de l'acide 4-hydroxybutyrique qui est un constituant normal de l'organisme chez l'homme (MUYARD et LABORIT, 1977; MAMELAK, 1989). Le sel de sodium de l'acide 4-hydroxybutyrique est le principe actif d'une spécialité pharmaceutique utilisée par voie intra-veineuse.

**[0040]** La GBL a été utilisée elle-même sous forme de sirop comme hypnotique léger, à des doses par voie orale, comprises entre 50 et 100 mg/kg (LANSADE et coll., 1985).

**[0041]** Les préparations antifongiques pour usage local en solution dans GBL, qui ont été décrites précédemment, présentent un intérêt particulièrement adapté au traitement des mycoses des ongles (onychomycoses).

**[0042]** Pour les ongles des pieds, l'activité de ces préparations est visible après 3 à 4 mois de traitement hebdomadaire ou bi-hebdomadaire, au bout desquels la pousse de l'ongle sain commence à être appréciable.

**[0043]** En l'absence d'une atteinte matricielle complète de l'ongle, les préparations ici décrites ne nécessitent pas de traitement systémique associé, sous réserve de pratiquer une abrasion soigneuse des partes atteintes de l'ongle, par limage et/ou par meulage, et d'observer une hygiène rigoureuse des mains et des pieds.

**Revendications**

1. Préparations antifongiques, caractérisées en ce que ce sont des solutions comprenant la gamma-butyrolactone comme véhicule solvant.
2. Préparations antifongiques selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles se composent de 1 à 6% en poids d'acide salicylique.

3. Préparations antifongiques selon la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles se composent, à la fois, de 1 à 6% en poids d'acide salicylique et de 1 à 6% en poids d'acide benzoïque.
4. Préparations antifongiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles se composent de 0,5 à 7% en poids de griséofulvine.
5. Préparations antifongiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles se composent de 0,5 à 5% en poids d'un antifongique du groupe des imidazolés, tel le bifonazole.
6. Préparations antifongiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles se composent de 0,5 à 10% en poids de ciclopirox ou de ciclopiroxolamine.
7. Préparations antifongiques selon l'une des revendications de 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles se composent de 0,5 à 10% en poids d'amoralfine.
8. Préparations antifongiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisées en ce qu'elles se composent de 0,5 à 5% en poids de terbinafine.
9. Préparations antifongiques selon l'une des revendications de 1 à 8, caractérisées en ce qu'elles se composent en outre de 5 à 50% en poids d'un ou plusieurs solvants biologiquement acceptables, tels que l'éthanol, le propylène glycol, l'acétone, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle ou le diméthylsulfoxyde.
10. Préparations antifongiques selon l'une des revendications de 1 à 9, caractérisées en ce qu'elles se composent de 1 à 10%, préférentiellement de 1, 5 à 5% en poids d'un agent, tel que la silice colloïdale, permettant d'obtenir une solution visqueuse ou gélifiée.
11. Préparations antifongiques selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisées en ce qu'elles sont rendues filmogènes par des agents appropriés, tels que les copolymères d'acrylate et de méthacrylate, EUDRAGIT, ou des copolymères d'éther méthylvinylique et de monobutylester d'acide maléique, incorporés dans des proportions comprises entre 0,5 et 10% en poids.
12. Préparations antifongiques selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisées en ce qu'elles se composent d'un agent émulsifiant et détergent, tels que les alcools polyoxyéthyléniques, tel le cétomacrogol 1000, ou le polysorbate 80.
13. Préparations antifongiques selon les revendications 1 à 12, caractérisées en ce qu'elles peuvent être teintées par des colorants minéraux, organiques, plus avantageusement végétaux.
14. Préparations antifongiques selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisées en ce qu'elles sont utilisables pour le traitement local des onychomycoses.