



CONFEDERATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

①

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑪ CH 674710 A5

⑤① Int. Cl.⁵: A 61 K 31/415
A 61 K 31/17
A 61 K 31/045

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑳ Numéro de la demande: 1220/88

㉔ Date de dépôt: 31.03.1988

㉔ Priorité(s): 01.04.1987 FR 87 04560

㉔ Brevet délivré le: 13.07.1990

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 13.07.1990㉔ Titulaire(s):
L'OREAL, Paris 8e (FR)㉔ Inventeur(s):
Laugier, Jean-Pierre, Antony (FR)
Renault, Béatrice, Saint-Maurice (FR)㉔ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

㉔ **Compositions pharmaceutiques à base de nitrate de miconazole ou de nitrate d'éconazole dans le traitement des infections fongiques des ongles.**

㉔ La composition contient du nitrate de miconazole ou du nitrate d'éconazole, en une proportion égale ou supérieure à 1 % à l'état dissous, dans un mélange constitué d'eau, d'urée et d'un tiers solvant soluble dans l'eau, le rapport en poids de l'urée à l'eau étant inférieur à 1.

Utilisation dans le traitement des infections fongiques des ongles et des tissus environnants.

Description

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques à base de nitrate de miconazole ou de nitrate d'éconazole dans le traitement des infections fongiques des ongles et des tissus environnants.

Le nitrate de miconazole ainsi que le nitrate d'éconazole sont des dérivés imidazolés doués d'une excellente activité antifongique et antibactérienne.

Ces dérivés imidazolés sont plus particulièrement préconisés dans le traitement local des candidoses, des dermatophyties, du pityriasis versicolor et des onychomycoses.

Les formes galéniques, jusqu'ici proposées à base de nitrate de miconazole ou de nitrate d'éconazole ne permettent pas d'assurer une bonne bio-disponibilité des principes actifs car ils se trouvent en suspension à l'état cristallin.

En vue d'assurer une meilleure bio-disponibilité, on a proposé dans le brevet européen n° 0 064 830, des solutions de ces dérivés imidazolés dans des excipients gras, notamment dans l'acide undécyléni-que, ce qui en favorise une meilleure solubilité.

Toutefois, de telles solutions ne sont cependant pas appropriées car elles présentent l'inconvénient d'être anhydres et, par conséquent, de ne pas hydrater l'ongle et donc de ralentir la biodisponibilité des principes actifs.

Le nitrate de miconazole ainsi que le nitrate d'éconazole n'étant pas solubles dans l'eau et très peu solubles dans les solutions hydroalcooliques, il n'a pas été possible à ce jour de mettre au point des compositions anti-fongiques aqueuses contenant ces substances actives à l'état solubilisé à des concentrations suffisantes en vue d'assurer un bon effet thérapeutique.

La présence d'eau apporte en effet un intérêt particulier dans la mesure où elle permet de bien hydrater l'ongle et de délivrer le principe actif en profondeur.

On vient de constater qu'il était possible d'obtenir des compositions anti-fongiques contenant, en solution aqueuse, du nitrate de miconazole ou du nitrate d'éconazole en utilisant comme agent solubilisant de l'urée.

Les études qui ont été réalisées ont en effet permis de mettre en évidence que la présence d'urée dans les solutions aqueuses avait pour effet d'augmenter de façon particulièrement significative la solubilité du nitrate de miconazole et du nitrate d'éconazole.

La présente invention a donc pour objet une composition anti-fongique sous forme d'une lotion, d'un gel ou d'un vernis à base de nitrate de miconazole ou de nitrate d'éconazole contenant ces substances actives, en une proportion égale ou supérieure à 1%, à l'état dissous, dans un mélange constitué d'eau, d'urée et d'un tiers solvant soluble dans l'eau, le rapport en poids de l'urée à l'eau étant inférieur ou égal à 1.

Comme ceci a été précisé ci-dessus, la présence d'urée augmente la solubilité du nitrate de miconazole ou du nitrate d'éconazole et ceci quelque soit la nature du tiers solvant soluble dans l'eau utilisé pour la formation de la phase aqueuse.

Dans les compositions anti-fongiques selon l'invention, le nitrate de miconazole ou le nitrate d'éconazole est de préférence présent, à l'état dissous, en une proportion comprise entre 1 et 2% en poids.

La proportion d'eau par rapport au poids total de la composition est généralement comprise entre 5 et 20% et la proportion d'urée par rapport au poids total de la composition est généralement comprise entre 1 et 20%.

Comme mentionné ci-dessus, il importe toutefois que le rapport en poids de l'urée à l'eau soit inférieur ou égal à 1.

Le tiers solvant peut être un alcool primaire ou secondaire, une cétone, un glycol ou un éther de glycol ou encore un mélange de ces solvants.

Le tiers solvant doit non seulement être soluble dans l'eau mais également, dans le cas des vernis, capable de solubiliser la résine filmogène et ainsi laisser un film après évaporation et/ou pénétration.

Parmi les alcools primaires ou secondaires, on peut en particulier mentionner le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le n-propanol et l'alcool benzylique.

Parmi les cétones, on peut mentionner l'acétone, la diéthylcétone, la diisobutyl cétone, l'éthylbutyl cétone, la méthylisobutyl cétone et la méthylpropyl cétone.

Parmi les glycols et éthers de glycols, on peut en particulier citer l'éthylène glycol, le propylène glycol, le diéthylène glycol, le dipropylène glycol, l'éthylène glycol méthyléther, l'éthylène glycol éthyléther, le diéthylène glycol méthyléther, etc.

Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, le tiers solvant est l'éthanol ou un mélange d'éthanol et de propylène glycol.

Comme ceci a été mentionné ci-dessus, les compositions anti-fongiques selon l'invention peuvent se présenter sous forme de lotions, de gels (compositions épaissies) ou encore sous forme d'un vernis.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'un gel, celles-ci sont obtenues à l'aide d'un agent épaississant ou gélifiant tel que par exemple les dérivés de montmorillonite et de bentonite, la bentone, l'hectorite, le kaolin, l'attapulgite, l'hydroxypropyl guar, les dérivés de cellulose tels que la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, l'hydroxybutylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylhydroxyéthylcellulose ou la méthylhydroxypropylcellulose, ou encore les acides

polyacryliques réticulés tels que ceux vendus sous la dénomination commerciale de «CARBOPOL» par la Société GOODRICH.

Selon cette forme de réalisation, les agents épaississants ou gélifiants sont utilisés dans une proportion comprise entre 0,5 et 2% et de préférence entre 0,7 et 1,5% en poids.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme d'un vernis, elles contiennent une résine susceptible de laisser subsister un film après évaporation des solvants.

Parmi les résines utilisables pour la formation des vernis selon l'invention, on peut en particulier mentionner le polymère polyvinylpyrrolidone/acétate de vinyle vendu par la Société GAF corporation sous la dénomination de «PVP-VA E335», le polyacétate de vinyle vendu par la Société RHONE-POULENC sous la dénomination de «Rhodopas M60A», le polyacrylamide vendu par la Société AMERICAN CYANAMID sous la dénomination de «Gelamide 250», le phtalate d'hydroxyméthylcellulose vendu par la Société SEPPIC sous la dénomination de «HP55», le diméthylaminoéthyl méthacrylate/méthacrylate d'alkyle inférieur vendu par la Société ROHM et HAAS sous la dénomination de «Eudragit E100», le copolymère acétate de vinyle/acide crotonique vendu par la Société NATIONAL STARCH sous la dénomination de «Resin 28-1310», le copolymère méthylvinyléther/monomoléate de butyle vendu par la Société GAF Corporation sous la dénomination de «Gantrez ES 425», les polymères à base d'acrylate ou de méthacrylate d'alkyle et d'acide acrylique ou méthacrylique ainsi que tout autre polymère et copolymère compatible avec le mélange solvant.

Selon cette forme de réalisation, la résine peut être présente dans les compositions en une proportion comprise entre 7,5 et 30% et de préférence entre 10 et 20% par rapport au poids total de la composition.

Les compositions selon l'invention peuvent en outre contenir d'autres ingrédients tels que par exemple des agents conservateurs, des agents anti-oxydants et dans le cas des vernis des agents plastifiants comme par exemple le glycérol.

On va maintenant donner à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de compositions antifongiques selon l'invention:

Exemple I Vernis:

- Nitrate de miconazole	2%
- Eau	9,5%
- Urée	9%
- Ethanol absolu	25,5%
- Acétone	14%
- Polymère PVP-VA E 335 vendu par la Société GAF (solution à 50%)	40%

Exemple II Gel:

- Nitrate d'éconazole	1%
- Eau	10%
- Urée	1%
- Propylène glycol	43,5%
- Ethanol absolu	43,5%
- Hydroxypropylcellulose vendu sous la dénomination de «KLUCEL H» par la Société HERCULES	1%

Exemple III Lotion:

- Nitrate de miconazole	1%
- Eau	5%
- Urée	5%
- Propylène glycol	45,5%
- Ethanol absolu	43,5%

Exemple IV Vernis:

	– Nitrate de miconazole	2%
5	– Eau	10%
	– Urée	10%
	– Ethanol absolu	64%
	– Glycérol	2%
10	– Polymère de diméthylaminoéthyle méthacrylate/méthacrylate d'alkyle inférieur vendu sous la dénomination de «Eudragit E 100» par la Société ROHM et HAAS	12%

15

Revendications

1. Composition anti-fongique sous forme d'une lotion, d'un gel ou d'un vernis à base de nitrate de miconazole ou de nitrate d'éconazole, caractérisée par le fait qu'elle contient en une proportion égale ou supérieure à 1% ledit nitrate de miconazole ou ledit nitrate d'éconazole, à l'état dissous, dans un mélange constitué d'eau, d'urée et d'un tiers solvant soluble dans l'eau, le rapport en poids de l'urée à l'eau étant inférieur ou égal à 1.
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait qu'elle contient, à l'état dissous, de 1 à 2% en poids de nitrate de miconazole ou de nitrate d'éconazole.
- 25 3. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la proportion d'eau par rapport au poids total de la composition est comprise entre 5 et 20%.
4. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la proportion d'urée par rapport au poids total de la composition est comprise entre 1 et 20%.
5. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée par le fait que le tiers solvant est un alcool primaire ou secondaire, une cétone, un glycol ou un éther de glycol.
- 30 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que l'alcool primaire ou secondaire est le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le n-propanol ou l'alcool benzylique.
7. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que la cétone est l'acétone, la diéthylcétone, la diisobutylcétone, l'éthylbutylcétone, la méthylisobutylcétone ou la méthylpropylcétone.
- 35 8. Composition selon la revendication 5, caractérisée par le fait que le glycol ou l'éther de glycol est l'éthylène glycol, le propylène glycol, le diéthylène glycol, le dipropylène glycol, l'éthylène glycol méthyl éther, l'éthylène glycol éthyléther ou le diéthylène glycol méthyl éther.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le tiers solvant est de l'éthanol ou un mélange d'éthanol et de propylène glycol.
- 40 10. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre un agent épaississant ou gélifiant en une proportion comprise entre 0,5 et 2% en poids par rapport au poids total de la composition.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre une résine en une proportion comprise entre 7,5 et 30% en poids par rapport au poids total de la composition.
- 45

50

55

60

65