



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/60 // (A61K 31/60, 31:16)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/20714 (43) Date de publication internationale: 11 juillet 1996 (11.07.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00001</p> <p>(22) Date de dépôt international: 2 janvier 1996 (02.01.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/00028 3 janvier 1995 (03.01.95) FR</p> <p>(71) Déposant: PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).</p> <p>(72) Inventeurs: FABRE, Pierre; 31, avenue Augustin-Malroux, F-81106 Castres (FR). JEANJEAN, Michel; 17, chemin du Moulin, F-31320 Castanet-Tolosan (FR). LAGARDE, Isabelle; 2, résidence Les Chaumes, F-31520 Ramonville-Saint-Agne (FR). COUSSE, Henri; 14 bis, rue de Longuebrune, F-31860 Pins-Justaret (FR). LAURENS, Marielle; 29, Grand-Sud, F-31750 Escalquens (FR).</p> <p>(74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i></p>	
(54) Title: ANTIFUNGAL AGENT CONTAINING CROTAMITON, AND SALICYCLIC ALDEHYDE		
(54) Titre: COMPOSITION ANTIFONGIQUE CONTENANT DU CROTAMITON ET DE D'ALDEHYDE SALICYLIQUE		
(57) Abstract		
<p>An antifungal agent consisting of a synergistic combination of crotamiton and salicylic aldehyde, an antifungal composition containing same, and the use thereof for preparing a drug, are disclosed.</p>		
(57) Abrégé		
<p>La présente invention concerne un produit antifongique, caractérisé en ce qu'il consiste en une association synergique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique. Elle concerne également une composition antifongique le contenant et son utilisation pour la préparation de médicament.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Letonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITION ANTIFONGIQUE CONTENANT DU CROTAMITON ET DE L'ALDEHYDE SALICYLIQUE

La présente invention a pour objet de nouveaux produits ayant une activité antifongique, et leurs applications, en particulier dans le traitement de dermatophyties connues sous le nom de "pied d'athlète".

Les dermatophyties sont parmi les plus répandues des maladies infectieuses de l'homme. Bien que la fréquence dans la population générale soit difficile à évaluer, les enquêtes montrent des pics de prévalences de 30 à 70 pour cent dans des groupes humains utilisant des installations sanitaires collectives (sportifs, nageurs, collectivités scolaires ou industrielles ; mines).

L'étiologie de dermatophyties est due aux trois genres de champignon : Trichophyton, Microsporum et Epidermophyton.

Le mode de contamination est direct par l'intermédiaire du sol ou d'objets souillés qui sont les réservoirs de champignons kératinophiles, de dermatophytes anthrophiles ou zoophiles provenant des desquamations. Les dermatophytes zoophiles sont responsables de petites épidémies ou de cas isolés dans l'entourage d'un animal porteur (éleveurs, vétérinaires, propriétaires d'animaux domestiques). Certaines espèces de dermatophytes sont associées à une grande diversité d'hôtes et représentent dans beaucoup de pays, les deuxièmes ou troisièmes causes de dermatophyties humaines. Ces souches ou variétés sont probablement en train d'évoluer vers des espèces séparées, spécifiques d'un hôte particulier.

Ainsi, Trichophyton mentagrophytes, variété interdigitale, semble devenir strictement antropophile et adapté à une niche écologique particulière dans les espaces interdigito-plantaires de l'homme où il peut vivre en saprophyte, en l'absence de lésions cliniques. D'autres espèces kératinophiles telluriques (ex : Trichophyton terrestre), suivent aussi un processus d'adaptation parasitaire chez l'animal.

La flore dermatophytique est donc flexible et se traduit par l'évolution de la répartition géographique et de la prévalence des espèces responsables des dermatophyties humaines. Les changements se produisent en l'espace de quelques décennies et sont le fait de migrations

de populations, du développement des voyages, et des modifications du mode de vie. Les espèces rencontrées actuellement en France, sont différentes de celles que l'on isolait au début du siècle. Ainsi, les quatre espèces de dermatophytes les plus isolées sont : *T. rubrum*, *T.*
5 *mentagrophytes*, *M. canis* et *E. floccosum*.

T. rubrum est le plus préoccupant en raison des tableaux polymorphes récidivants et rebelles qu'il occasionne. Cette espèce est connue en Europe Occidentale et en Amérique depuis la deuxième guerre mondiale ; elle y a été introduite à partir de foyers d'Asie et d'Afrique de
10 l'Ouest.

L'interaction des dermatophytes et des bactéries résidentes, fait l'objet d'un spectre clinique particulier appelé "Athlète Foot" ou "Pied d'Athlète", qui débute par l'invasion de la couche cornée par des dermatophytes. Ce stade se manifeste par une desquamation faible à
15 modérée, souvent sans symptôme. Lorsque le pied parasité se trouve envahi, soit par la sueur ou l'humidité, soit en présence de chaussures serrées, ou par trop d'exercice, l'excédent d'humidité provoque une croissance exponentielle bactérienne.

L'hydratation et la grande population de germes résidents, ne sont
20 pas suffisants pour produire la maladie par elle-même. Lorsque les espaces interdigitaux sont hyperhydratés, très peu de modifications se produisent malgré une grande croissance microbienne.

L'aggravation a lieu lorsque la couche cornée a été lésée. Au fur et à mesure que la clinique présente un tableau plus symptomatique avec
25 augmentation de l'humidité locale, le champignon devient de plus en plus difficile à isoler, car il se situe alors dans les couches profondes du stratum corneum (qui peut atteindre des épaisseurs de 400 à 500 μm). Si l'espace interdigital s'assèche, la dermatophytose simple apparaît et le champignon redevient plus facile à isoler à partir des squames
30 interdigitales. Ainsi, c'est cette stabilité et chronicité particulières, qui constituent le "Pied d'Athlète".

Le rôle des bactéries dans le pied d'athlète symptomatique a été déterminé à partir d'expériences dans lesquelles les patients ont été traités, soit à l'aide d'antifongiques topiques, soit d'antibiotiques topiques, ou bien avec le couple antifongique/antibiotique.

5 Dans le cas de dermatophytoses complexes, un antifongique tel que le "tolnaftate", apporte une amélioration modeste, car la composante principale, est microbienne. D'un autre côté, les agents fongostatiques améliorent les signes cliniques de la variété squameuse et sèche, dans laquelle le champignon est la source principale de la pathologie.

10 Les traitements qui, à la fois, suppriment les bactéries et les champignons, et assèchent localement les espaces interdigitaux, ont de grandes probabilités d'être les plus efficaces, car ils s'attaquent à tous les aspects du désordre.

15 Les malades atteints du Sida, constituent, à l'heure actuelle, une nouvelle donnée en cours d'exploitation statistique, car il semblerait que les isollements de ces germes passent de 17% avant 1986, à plus de 30% dans les trois premiers trimestres de 1987.

Une autre conséquence de ces dermatophytoses, sont les manifestations allergiques ou dermatophyties.

20 De très nombreuses lésions dermatologiques ont été décrites comme "éruptions secondes", chez des malades atteints de trichophyties et plus particulièrement de lésions. Leur caractère commun est d'être exemptées de tout parasite ; nous citerons le lichen trichophytique, l'érythème noueux, l'exanthème scarlatiniforme, l'érythème polymorphe, l'impétigo trichophytique. Ce sont des parakératoses, dites "infectieuses", des
25 eczématides d'étiologie mal définie, qui requièrent l'exploitation de l'allergie fongique.

30 Devant l'importance grandissante de ce type de pathologies, il existe un besoin accru de molécules possédant un pouvoir antifongique et antimicrobien. D'une manière inattendue, les Demandeurs ont trouvé que le crotamiton et l'aldéhyde salicylique, présentent sur les dermatophytes, une synergie d'activité particulièrement intéressante.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet un produit antifongique, caractérisé en ce qu'il consiste en une association synergique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique.

Le crotamiton, ou N-éthyl-O crotonotoluidide est connu pour ses propriétés scabicides et antiprurigineuses. Il a également été proposé
5 comme adjuvant de pénétration dans des compositions à usage topique.

L'aldéhyde salicylique ou salicylaldéhyde est un composé liquide, incolore, utilisé en parfumerie.

La Demanderesse a maintenant trouvé que ces produits ont des
10 activités antimicrobiennes sur les bactéries, les levures et les fungi.

L'aldéhyde salicylique possède des activités antimicrobiennes sur les gram + et - de l'ordre de 0,03 - 0,06% et sur les levures inférieures à 0,01%.

Le crotamiton possède des activités antimicrobiennes du même
15 niveau, sur les bactéries et bien meilleures encore sur les levures et fungi (bactéries 0,5% +/- 0,2% p/v, fungi et levures 0,1 +/- 0,05%).

L'association des deux molécules Aldéhyde salicylique / Crotamiton est intéressante à double titre :

- elles présentent des spectres antifongiques complémentaires sur les
20 différentes levures impliquées dans le pied d'athlète,
- elles possèdent une synergie d'action particulièrement importante.

De plus, elle offre une complémentarité très intéressante dans leur mode d'action.

Le Crotamiton est fongicide et, à ce titre, il agit immédiatement.

L'Aldéhyde salicylique fongistatique constitue l'antifongique de
25 choix pour une action plus prolongée.

L'association, dans des proportions définies, des deux molécules entraîne la potentialisation de l'effet inhibiteur de croissance observé pour chaque composé.

De préférence, le rapport en poids des concentrations
30 crotamiton / aldéhyde salicylique est compris entre 60 et 0,1. Ce rapport est avantageusement compris entre 2 et 0,5 et sera adapté lors de la formulation de ces produits pour leur administration, en fonction des inhibitions possibles engendrées par le choix des excipients.

En effet l'invention a également pour objet une composition antifongique, par exemple cosmétologique et/ou pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient une association synergique antifongique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique. Les rapports des concentrations seront comme définis précédemment, de bons résultats étant obtenus avec les produits formulés à la même concentration finale.

La synergie peut être mise-en évidence par le calcul des index FIC (Fractional Inhibitory Concentration) ou FBC (Fractional Bactericidal Concentration) des produits. Pour cela, on mesure la valeur de la CMF (ou concentration minimale fongistatique), ou de la CM_{ϕ} (ou concentration minimale fongicide), des principes actifs à tester vis-à-vis d'un type de germe.

Le FIC d'un produit A est défini comme :

$$FIC_A = \frac{\text{CMF du produit A en association}}{\text{CMF du produit A seul}}$$

L'association de deux antifongiques A et B est synergique si la somme FIC des rapports ($FIC_A + FIC_B$) est inférieure ou égale à 0,75.

Plus la valeur FIC est faible, plus la synergie est importante.

On considère qu'il y a simple additivité pour des valeurs de FIC comprises entre 0,75 et 1,1, et indifférence dans l'intervalle compris entre 1,1 et 2 ; au-delà, l'association est notée antagoniste.

Après détermination des niveaux de concentrations minimales inhibitrices pour chaque souche, les associations entre les différents principes actifs sont testées.

Le FIC Index

$$= \frac{\text{CMI crotamiton associé} + \text{CMI salicyaldéhyde associé}}{\text{CMI crotamiton seul} \quad \text{CMI salicyaldéhyde seul}}$$

est calculé.

La synergie des activités fongostatiques a été vérifiée notamment sur le genre *Trichophyton* et particulièrement, les espèces mentagrophytes, interdigitale et rubrum.

5 Les compositions selon l'invention peuvent être des compositions à usage topique, comprenant des excipients pharmaceutiquement acceptables.

Ces compositions pourront également être formulées pour des applications sur des supports susceptibles de constituer des réservoirs pour une réinfestation, tels que les chaussures, etc.

10 Elles peuvent se présenter sous forme de lotion, suspension, émulsion, crème, poudre, avec des supports pharmaceutiquement acceptables. Elles peuvent être conditionnées en aérosol ou pulvérisateur.

Les excipients de consistance, stabilisant, fluidifiant, conservateurs seront adaptés par l'homme du métier.

15 De par sa nature, la solution est la forme la plus pénétrante et offre une action curative immédiate. Sa mise en oeuvre simple fait souvent appel au badigeonnage dans les espaces interdigitaux.

20 Toutefois, selon la nature des solvants vecteurs utilisés la solution peut, dans certains cas, générer une douleur ou une irritation simultanée à l'application sur les tissus nécrosés par l'affection.

La forme poudre est particulièrement intéressante pour sa facilité d'utilisation et sa durée d'action.

25 D'une répartition directe dans la chaussure, elle permet son assainissement et assure un contact prolongé avec le pied et les espaces interdigitaux.

La poudre présente un pouvoir rémanent important offrant ainsi une action curative immédiate et une action préventive à plus long terme, en rallongeant le temps de contact des actifs par une libération prolongée.

30 Grâce à son absence de pouvoir pénétrant, la poudre reste en surface des tissus lésés sans induire de contact douloureux comme le font souvent les solvants traditionnels.

Le choix des excipients vecteurs doit tenir compte de leur aptitude à faire passer les molécules de salicyaldéhyde de l'état liquide à l'état pulvérulent.

Selon l'un des modes de mise en oeuvre de l'invention, l'aldéhyde salicylique est associé à des cyclodextrines, en particulier une β -cyclodextrine.

En effet, les Demandeurs ont mis en évidence l'intérêt particulier de l'utilisation de β -cyclodextrine pour encapsuler et véhiculer l'aldéhyde salicylique. Son affinité pour les molécules lipophiles la rend particulièrement adaptée à la préparation de composition antifongique sous forme de poudre.

Les cyclodextrines sont des composés cycliques naturels consistant en motifs 6α , 7β ou 8γ (1-->4) D-glucopyranosidiques.

Le recours à une β -cyclodextrine présente notamment les avantages suivants :

- elle transforme à l'état de poudre un principe actif liquide,
- elle atténue l'odeur marquée du salicyaldéhyde,
- elle libère progressivement son contenu par hydrolyse enzymatique induisant ainsi une activité prolongée du principe actif qu'elle contient.

La β -cyclodextrine utilisée pour piéger l'aldéhyde salicylique a une dimension particulaire de 50μ et une densité proche de 0,70.

Le mélange peut être effectué selon les proportions suivantes :

25	ALDEHYDE SALICYLIQUE	10%
	β -CYCLODEXTRINE	90%

La densité, la surface spécifique et la dimension des particules sont également des critères importants dont le choix déterminera les qualités du produit final.

La densité joue un rôle fondamental sur le comportement du mélange et notamment sur son homogénéité ou son pouvoir d'écoulement.

Une densité, la plus faible possible, permet d'augmenter le volume du mélange, facilite son homogénéisation et diminue fortement les phénomènes de tassement.

5 La surface spécifique définit le pouvoir couvrant de la poudre et, par conséquent, son efficacité à faible dose.

La finesse particulaire est une qualité nécessaire à une bonne circulation des poudres dans leur système de distribution, plus particulièrement dans un aérosol.

10 Elle intervient également sur leur répartition, sur la surface à traiter et évite les défauts de dosage induits par une hétérogénéité du mélange.

Le crotamiton étant naturellement sous forme liquide, il est nécessaire de le mettre sous forme sèche pour la formuler sous forme de poudre. La poudre utilisée doit présenter des qualités de neutralité chimique, finesse et pouvoir absorbant.

15 De manière avantageuse le crotamiton est adsorbé sur des particules de silice microporeuse ; celle-ci a une lipophilie marquée.

20 Grâce à sa surface spécifique très élevée (plus de 300 cm² au gramme) cette silice microporeuse permet un captage particulièrement efficace du crotamiton dont elle va augmenter le contact avec les tissus et optimiser son activité fongicide immédiate.

25 En outre, en raison de sa très faible densité (inférieure à 0,30) et de son extrême finesse, cette silice microporeuse permet d'obtenir un mélange final plus expansé, possédant d'excellentes qualités d'écoulement et de dispersion. La granulométrie est avantageusement inférieure à 10 µm, de préférence inférieure à environ 5 µm.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir au moins un autre principe actif, notamment à activité antiseptique, antifongique, antibactérienne, antisudorale, tonifiante, cicatrisante etc.

30 Des substances convenant particulièrement sont les huiles essentielles obtenues par exemple à partir de girofle, géranium, verveine, menthe, lavande.

Un mélange de crotamiton et d'huile essentielle peut être adsorbé sur la silice microporeuse dans les proportions suivantes :

	HUILE ESSENTIELLE	15 g
5	CROTAMITON	35 g
	SILICE MICRONISEE	50 g

Des compositions conformes à l'invention sont préparées avec du crotamiton à une concentration finale comprise entre environ 0,1 et 3% par rapport au poids total de la composition ; l'aldéhyde salicylique est
10 davantageusement présent à une concentration finale comprise entre environ 0,05 et 1% par rapport au poids.

L'invention comprend une méthode pour maintenir l'hygiène et préserver l'aspect de la peau, qui consiste à appliquer un produit
15 contenant une association synergique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique selon l'invention.

L'invention a également pour objet à titre de médicament, un produit antifongique ou une composition telle que définie précédemment ; plus particulièrement, le médicament est destiné au traitement des
20 infections fongiques et des dermatomycoses.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

Exemple 1 :

25

Les activités antifongiques du crotamiton et du salicyaldéhyde ont été recherchées sur Trichophyton mentagrophytes.

Les concentrations minimales fongistatiques des produits seuls et associés sont présentées ici.

30

Matériels et Méthode

* Souche

- Trichophyton mentagrophytes n° 8611

* Milieux de culture

- Bouillon Sabouraud
- Gélose Sabouraud
- Eau distillée stérile

5

* Produits

- Crotamiton (Borhinger, lot-209313)
- Salicyaldéhyde Prolabo Rectapur encapsulé dans β cyclodextrines
= formule aldéhydique

10

Les solutions-mère aqueuses des produits suivants ont été testées pour leur meilleure solubilité et sans artéfact d'activité antifongique :

- Crotamiton : 0,2% dans 10% PEG 200
- Solution aqueuse à 10% aldéhyde salicylique.

15

Les essais sont réalisés plusieurs fois car ces produits sont très volatils, rendant la lecture des tests très difficile.

Une détermination des concentrations minimales fongistatiques des trois produits se réalise en premier vis-à-vis d'une solution de Trichophyton mentagrophytes calibrée à 10^6 spores par ml.

20

Les FIC Index des associations des produits en binaire ont été étudiés :

25

* Crotamiton - aldéhyde salicylique

$$\text{FIC Index} = \frac{\text{CMFA ass.}}{\text{CMFA seul}} + \frac{\text{CMFB ass.}}{\text{CMFB seul}}$$

30

FIC Index < 0,75 indique une synergie d'activité.

Les tableaux ci-dessous indiquent les CMF = Concentrations Minimales Fongostatiques trouvées lors des essais.

A- Produits seuls

5

	produit	Crotamiton	Formule Aldéhydique7
10	souche		
	T.mentagrophytes	0,1%	0,15%

15

* Crotamiton - Formule aldéhydique

	Seul	Associés	FIC
20	Crotamiton	0,1%	0,003%
	Formule aldéhydique	0,15%	0,04%
25			0,28

On observe que les produits utilisés seuls, présentent une concentration minimale inhibitrice fongistatique intéressante, sans toutefois pouvoir les comparer à des imidazolés ou des antibiotiques antifongiques ou des allylaminés réservés au domaine médical.

30

Ceci justifie l'intérêt de rechercher à améliorer leur performance antifongique en les associant.

Le Crotamiton et la formule encapsulée d'aldéhyde salicylique se synergisent fortement avec un Fic de 0,28.

5 En effet, il faut 30 fois moins de Crotamiton et 3 fois moins de la formule aldéhydique à 10% d'aldéhyde pour obtenir le même effet antifongique que les produits utilisés seuls.

Les produits doivent être formulés à même concentration finale.

10 Les concentrations proposées dans les formules seront en fonction des inhibitions potentielles des excipients choisis.

Exemple 2 : solution antifongique

15	ALDEHYDE SALICYLIQUE	0,05 à 1%
	CROTAMITON	0,1 à 3%
	N-HYDROXYETHYL ACETAMIDE	1%
	HUILES ESSENTIELLES en mélange (Géranium, Girofle, Verveine)	1%
20	ETHOXYDIGLYCOL	10 ml
	PEG-300	10 g
	ALCOOL 95	50 ml
	EAU PURIFIÉE QSP	100 ml

25

Exemple 3 : vaporisateur pompe

	ALDEHYDE SALICYLIQUE	0,05 à 1%
	CROTAMITON	0,1 à 3%
30	ESSENCE DE GIROFLE	0,75%
	N-HYDROXYETHYL ACETAMIDE	1%
	ETHOXYDIGLYCOL	10 ml
	METHYLAL (ou DIMETHOXYMETHANE)	15 ml
	ALCOOL ABSOLU	35 ml
35	EAU PURIFIÉE QSP	100 ml

La poudre est la forme la plus intéressante pour sa praticité et sa durée d'action.

5 Exemple 4

. Préparation d'un mélange de crotamiton et d'huile essentielle :

	HUILE ESSENTIELLE	15 g
10	CROTAMITON	35 g
	SILICE MICRONISEE	50 g

. Poudre traitante :

15	CROTAMITON	0,1 à 3%
	ALDEHYDE SALICYLIQUE	0,05 à 1%
	ESSENCE DE GIROFLE	0,3 à 1%
	β -CYCLODEXTRINE (50 μ)	0,5 à 10%
20	SILICE MICROPOREUSE (5 μ)	0,5 à 5%
	TALC QSP	100 g

Exemple 5 : Poudre traitante anti-transpirante

25

	CROTAMITON	0,1 à 3%
	ALDEHYDE SALICYLIQUE	0,05 à 1%
	ESSENCE DE GIROFLE	0,3 à 1%
	β -CYCLODEXTRINE (50 μ)	0,5 à 10%
30	SILICE MICROPOREUSE (5 μ)	0,5 à 5%
	HYDROXYCHLORURE d'ALUMINIUM	5 g
	TALC QSP	100 g

REVENDICATIONS

5 1. Produit antifongique, caractérisé en ce qu'il consiste en une association synergique de crotamiton et d'aldéhyde salicylique.

2. Produit antifongique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport des concentrations crotamiton / aldéhyde salicylique est compris entre 60 et 0,1.

10 3. Produit antifongique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le rapport crotamiton / aldéhyde salicylique est compris entre 2 et 0,5.

4. Produit antifongique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'aldéhyde salicylique est associé à des cyclodextrines, en particulier une β -cyclodextrine.

15 5. Produit antifongique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le crotamiton est adsorbé sur des particules de silice microporeuse.

20 6. Composition antifongique, caractérisée en ce qu'elle contient un produit antifongique selon l'une des revendications 1 à 5 et des excipients adaptés à l'administration sous forme topique.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient des supports permettant sa formulation sous forme de poudre.

25 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que la poudre présente une granulométrie inférieure à 10 μm , de préférence inférieure à environ 5 μm .

9. Composition selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que l'aldéhyde salicylique est encapsulé dans des β -cyclodextrines.

10. Composition selon l'une des revendications 6 à 9, caractérisée en ce qu'elle contient au moins un autre principe actif.

30 11. Composition selon l'une des revendications 6 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins une huile essentielle.

12. Composition selon l'une des revendications 6 à 11, caractérisée en ce que le crotamiton est à une concentration finale comprise entre 0,1 et 3% par rapport au poids total de la composition.

13. Composition selon l'une des revendications 6 à 12, caractérisée en ce que l'aldéhyde salicylique est présent à une concentration finale comprise entre 0,05 et 1% par rapport au poids total de la composition.

5 14. Composition selon l'une des revendications 6 à 13, caractérisée en ce qu'elle contient un support pharmaceutiquement acceptable.

15. A titre de médicament, produit antifongique selon l'une des revendications 1 à 5.

10 16. Utilisation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 5 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des infections fongiques.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00001A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/60 //(A61K31/60,31:16)

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)
IPC 6 A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	POSTGRADATE MEDICINE, vol. v22, June 1979, pages 52-56,-59-62, XP002003821 ORKIN, M. MAIBACH, H. I.: "SCABIES, A CURRENT PANDEMIC" see page 62, column 1, paragraph 5 - column 2, paragraph 3 ---	1-16
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9340 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 93-317389 XP002003822 & JP,A,05 229 949 (ZERIA SHINYAKU KOGYO KK) , 7 September 1993 see abstract --- -/--	1-16

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in 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.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May 1996

Date of mailing of the international search report

06.06.96

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

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 96/00001

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 070 525 (TOKO YAKUHIN KOGYO KK) 26 January 1983 see abstract -----	1-16

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00001

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
--	------------------	-------------------------	------------------

EP-A-0070525	26-01-83	JP-B- 1031485	26-06-89
		JP-C- 1547537	28-02-90
		JP-A- 58015909	29-01-83
		CA-A- 1174601	18-09-84

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 96/00001

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/60 //(A61K31/60,31:16)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	POSTGRADATÉ MEDICINE, vol. v22, Juin 1979, pages 52-56, -59-62, XP002003821 ORKIN, M. MAIBACH, H. I.: "SCABIES, A CURRENT PANDEMIC" voir page 62, colonne 1, alinéa 5 - colonne 2, alinéa 3 ---	1-16
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9340 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 93-317389 XP002003822 & JP,A,05 229 949 (ZERIA SHINYAKU KOGYO KK) , 7 Septembre 1993 voir abrégé --- -/--	1-16

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

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

24 Mai 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06.06.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 96/00001

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 070 525 (TOKO YAKUHIN KOGYO KK) 26 Janvier 1983 voir abrégé -----	1-16

1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 96/00001

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0070525	26-01-83	JP-B- 1031485 JP-C- 1547537 JP-A- 58015909 CA-A- 1174601	26-06-89 28-02-90 29-01-83 18-09-84
