

ORGANISATION AFRICAINE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE  
(O.A.P.I.)

19



11 N° 010395

51 Inter. Cl.6

A61K 7/043  
C09D 201/08  
//(A61K 7/043, 31:23)

12 BREVET D'INVENTION

21 Numéro de dépôt: 60953

22 Date de dépôt: 17.01.1997

30 Priorité(s): Allemagne  
18.05.1995 N° 195 18 262.6

24 Délivré le: 29.12.1997

45 Publié le: 4 DEC 2001

73 Titulaire(s):

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
Brüningstrasse 50  
65929 FRANKFURT AM MAIN  
(DE)

72 Inventeur(s): 1- BOHN Manfred  
Schweriner Weg 10  
65719 HOFHEIM (DE)  
2- KRAEMER Karl (DE)  
3- MARKUS Astrid (DE)

74 Mandataire: CABINET CAZENAVER  
B.P. 500  
YAOUNDE - Cameroun

54 Titre: Utilisation du triacétate de glycéryle pour le traitement d'onychomycoses.

57 Abrégé:

Un vernis à ongles contenant du triacétate de glycéryle, en tant que composant actif, et un agent filmogène insoluble dans l'eau, est approprié au traitement d'onychomycoses. Eventuellement, des dérivés de 1-hydroxy-2-pyridone à activité antifongique peuvent également être contenus dans le vernis à ongles.

Utilisation du triacétate de glycéryle pour le traitement  
d'onychomycoses

Les mycoses des ongles (onychomycoses) appartiennent  
aux maladies infectieuses qui ne peuvent pas jusqu'à présent  
être traitées de façon satisfaisante. Bien qu'elle ne s'ac-  
5 compagne pratiquement pas de douleur pour les patients, la  
présence permanente d'un foyer d'infection rend un traite-  
ment absolument nécessaire. Comme facteurs prédisposants  
pour les onychomycoses, on considère, outre les traumatismes  
et les troubles circulatoires, également des déficiences  
10 immunitaires ainsi que certains troubles du métabolisme  
(diabète sucré). Les ongles des pieds sont attaqués de pré-  
férence, les ongles du gros orteil et du petit orteil étant  
principalement concernés.

L'analyse du spectre microbien montre qu'en premier  
15 lieu des dermatophytes (par exemple *Trichophyton rubrum*),  
mais également des levures (par exemple *Candida albicans*) ou  
des moisissures (par exemple *Scopulariopsis brevicaulis*)  
provoquent des onychomycoses. Abstraction faite des onycho-  
mycoses blanches superficielles, la plupart des infections  
20 se produisent au-dessous de la plaquette unguéale, dans le  
lit de l'ongle ou dans la zone de la matrice. En fonction du  
tableau clinique ainsi que du degré de gravité de l'infec-  
tion, on prend en considération des formes thérapeutiques  
systémiques, locales ou mixtes. Le type de traitement ayant  
25 le moins d'effets secondaires et qui est le plus agréable

pour les patients consiste en un traitement local de l'ongle affecté.

Une forme de traitement connue est une préparation à activité antifongique, sous forme d'un vernis à ongles, qui  
5 contient au moins une substance à activité antifongique et au moins un agent filmogène insoluble dans l'eau (EP-0 389 778). Il s'est révélé que ce type de compositions avait pour inconvénient la faible diffusion latérale dans  
10 l'ongle des substances utilisées, à activité antifongique, de sorte qu'un traitement efficace de la matrice unguéale attaquée et de la zone du lit de l'ongle se trouvant au-dessous du replis unguéal n'était possible que très incom-  
plètement.

Le triacétate de glycéryle (triacétate de 1,2,3-  
15 propanetriyle;  $C_9H_{14}O_6$ ) est en premier lieu utilisé en tant que plastifiant pour des compositions de vernis et est à cette fin également contenu dans une préparation selon EP-0 389 778. Le triacétate de glycéryle a en outre des propriétés fongistatiques et par conséquent est occasionnelle-  
20 ment utilisé, en particulier aux USA, pour le traitement de mycoses cutanées superficielles, mais ne l'est pas pour des onychomycoses (Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, 30<sup>e</sup> édition, 1993; Roche Lexicon Medizin 3<sup>e</sup> édition, 1993).

On a découvert à présent que le triacétate de glycé-  
25 ryle est remarquablement approprié au traitement d'onychomycoses, car il présente une bonne diffusion latérale à travers l'ongle et permet par conséquent le traitement et la prophylaxie de la matrice unguéale attaquée par des dermatophytes et de la zone du lit de l'ongle qui se trouve au-  
30 dessous du replis unguéal.

En conséquence, l'invention concerne l'utilisation du triacétate de glycéryle pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement et à la prophylaxie d'onychomycoses.

Avec le médicament selon l'invention, on peut parve-  
35 nir à une guérison radicale, en particulier dans les traite-

ments de mycoses de la matrice unguéale, l'ongle repoussant habituellement sans déformation, car les dermatophytes sont inhibés au niveau de la croissance dans la racine de l'ongle. Il s'agit d'une découverte très importante eu égard  
5 aux expériences thérapeutiques peu satisfaisantes constatées jusqu'à présent.

Le médicament selon l'invention convient également à l'application prophylactique contre des onychomycoses, un dépôt suffisamment important de substance active étant  
10 atteint dans l'ongle, de sorte que, dans le cas d'une contamination fongique, on n'aboutit pas à l'apparition d'une affection unguéale provoquée par des champignons. La teneur en triacétate de glycéryle du médicament selon l'invention va en général de 0,1 à 25 % en poids, de préférence de 2 à  
15 10 % en poids. La teneur minimale du médicament en triacétate de glycéryle va d'au moins 0,1 à 1 % en poids; le médicament utilisé pour la prophylaxie contient moins de 2 et convenablement au moins 1 % en poids de triacétate de glycéryle.

20 L'invention concerne en outre un vernis à ongles à activité antifongique, contenant du triacétate de glycéryle et un agent filmogène insoluble dans l'eau.

Dans le vernis à ongles selon l'invention, c'est-à-dire dans la préparation contenant un solvant, le triacétate  
25 de glycéryle est en général contenu en une proportion de 1 à 25 % en poids, de préférence de 2 à 10 % en poids, par rapport à la quantité des composants volatils et des composants non volatils. La concentration du triacétate de glycéryle dans les vernis à ongles médicaux, c'est-à-dire ceux desti-  
30 nés au traitement, est d'au moins 2 % en poids; les vernis à ongles utilisés pour la prophylaxie contiennent en général moins de 2 % en poids et convenablement au moins 1 % en poids de triacétate de glycéryle. Dans les vernis à ongles selon l'invention, le triacétate de glycéryle est en général  
35 contenu en une proportion de 6 à 80 % en poids, de préfé-

rence de 10 à 70 % en poids, et en particulier de 15 à 60 %  
en poids, dans chaque cas par rapport à la quantité des com-  
posants non volatils, c'est-à-dire la somme des agents fil-  
mogènes et des pigments, plastifiants et autres additifs non  
5 volatils éventuellement présents.

Outre le triacétate de glycéryle dissous dans un sol-  
vant ou mélange de solvants, les vernis à ongles selon l'in-  
vention contiennent, en tant que composants nécessaires,  
encore un ou plusieurs agents filmogènes qui, après le  
10 séchage de la composition, forment sur l'ongle une pellicule  
insoluble dans l'eau.

En tant qu'agents filmogènes insolubles dans l'eau,  
il convient d'utiliser par exemple des substances à base de  
nitrate de cellulose ou de polymères physiologiquement  
15 acceptables, tels qu'ils sont utilisés habituellement dans  
des cosmétiques, de préférence sous forme de mélange avec le  
nitrate de cellulose. On peut citer par exemple le poly-  
(acétate de vinyle) et un poly(acétate de vinyle) partielle-  
ment saponifié, des copolymères d'acétate de vinyle, d'une  
20 part, et d'acide acrylique ou d'acide crotonique ou d'un  
maléate de monoalkyle d'autre part, des copolymères ter-  
naires d'acétate de vinyle, d'une part, et d'acide croto-  
nique et de néodécanoate de vinyle, ou d'acide crotonique et  
de propionate de vinyle d'autre part, des copolymères  
25 d'éther méthylvinyle et d'un maléate de monoalkyle, en  
particulier sous forme de maléate de monobutyle, des copoly-  
mères d'ester vinylique d'acide gras et d'acide acrylique ou  
d'acide méthacrylique, des copolymères de N-vinyl-  
pyrrolidone, acide méthacrylique et méthacrylate d'alkyle,  
30 des copolymères d'acide acrylique et d'acide méthacrylique  
ou d'acrylate d'alkyle ou de méthacrylate d'alkyle, en  
particulier ayant une teneur en groupes ammonium quater-  
naire, ou des polymères, copolymères ou mélanges contenant  
de l'acrylate d'éthyle, du méthacrylate de méthyle ou du  
35 chlorure-méthacrylate de triméthylammonioéthyle, ou des

poly(acétal de vinyle)s et poly(butyral de vinyle)s, des poly-N-vinylpyrrolidones substituées par des groupes alkyle, des esters alkyliques à base de copolymères d'oléfines et d'anhydride maléique et des produits de réaction de colc-  
5 phane avec l'acide acrylique. Dans les esters, les radicaux alkyle sont habituellement à courte chaîne et en général ne comportent pas plus de 4 atomes de carbone.

Comme solvants physiologiquement acceptables, on prend en considération des substances telles que des hydro-  
10 carbures, hydrocarbures halogénés, alcools, éthers, cétones et esters, utilisés habituellement en cosmétique. en particulier des esters acétiques d'alcools monohydroxylés, tels que l'acétate d'éthyle et l'acétate de butyle, éventuellement en mélange avec des hydrocarbures aromatiques, tels que  
15 le toluène, et/ou des alcools, tels que l'éthanol ou l'isopropanol. L'association des solvants est comme on le sait d'une importance déterminante pour le temps de séchage, la facilité d'application et d'autres importantes propriétés du vernis ou de la pellicule de vernis. Le système de solvants  
20 consiste de préférence en un mélange optimum de solvants à bas point d'ébullition (solvants ayant un point d'ébullition allant jusqu'à 100°C) et de solvants à point d'ébullition moyen (solvants ayant un point d'ébullition allant jusqu'à 200°C).

25 Les vernis à ongles selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs utilisés habituellement dans des cosmétiques, tels que des plastifiants à base de phtalate ou de camphre, des colorants ou des pigments colorés, des agents nacrants, des retardateurs de sédimentation, des  
30 résines sulfonamide, des silicates, des parfums, des agents mouillants tels que le dioctylsulfosuccinate de sodium, des dérivés de lanoline, des photoprotecteurs tels que la 2-hydroxy-4-méthoxybenzophénone, des substances à activité antibactérienne et des substances à activité kératolytique  
35 et/ou kératoplastique, telles que le sulfite d'ammonium, des

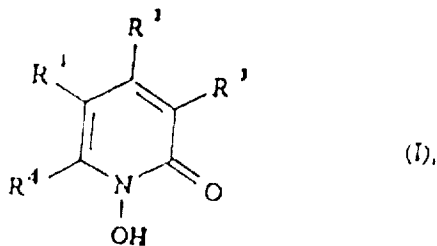
esters et sels de l'acide thioglycolique, l'urée, l'allantoïne, des enzymes et l'acide salicylique.

Les vernis à ongles colorés ou pigmentés ont par exemple pour avantage que la composition selon l'invention peut être adaptée au sens esthétique du patient.

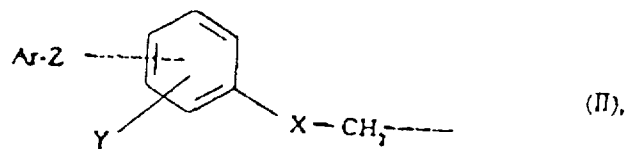
La fabrication du médicament et du vernis à ongles selon l'invention s'effectue à la manière usuelle, par réunion des composants individuels et un traitement - si nécessaire - adapté à la composition respective.

L'invention concerne en outre un vernis à ongles à activité antifongique, contenant

- a) du triacétate de glycéryle,
- b) une 1-hydroxy-2-pyridone de formule I



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$ , qui sont identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et  $R^4$  représente un radical hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone, ou un radical de formule II



dans laquelle

- X représente S ou O,
- Y représente un atome d'hydrogène ou jusqu'à 2 atomes d'halogène tels que le chlore et/ou le brome,
- Z représente une liaison simple ou les radicaux diva-

lents O, S,  $-CR^2-$  (R = H ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ )  
 ou d'autres radicaux divalents à 2-10 atomes de car-  
 bone et éventuellement d'oxygène et/ou de soufre  
 5 assemblés en forme de chaîne, et lorsque les radicaux  
 contiennent 2 atomes d'oxygène et/ou de soufre ou  
 plus, ces derniers doivent être séparés l'un de l'autre  
 ou les uns des autres par au moins 2 atomes de car-  
 bone, 2 atomes de carbone voisins peuvent également  
 être reliés l'un à l'autre par une double liaison, et  
 10 les valences libres des atomes de carbone sont satu-  
 rées par H et/ou par des groupes alkyle en  $C_1-C_4$ ,  
 Ar représente un système cyclique aromatique ayant jus-  
 qu'à deux noyaux, qui peut porter jusqu'à trois sub-  
 stituants choisis parmi les atomes de fluor, chlore et  
 15 brome et des groupes méthoxy, alkyle en  $C_1-C_4$ , tri-  
 fluorométhyle et trifluorométhoxy, et  
 c) un agent filmogène insoluble dans l'eau.

Le terme "saturé" désigne en ce cas les radicaux qui  
 ne contiennent pas de liaisons multiples aliphatiques, c'est-  
 20 à-dire qui ne contiennent pas de liaisons éthyléniques ou  
 acétyléniques.

Dans les radicaux "Z", les chaînons carbonés sont de  
 préférence des groupes  $CH_2$ . Lorsque les groupes  $CH_2$  sont  
 substitués par des groupes alkyle en  $C_1-C_4$ , les groupes  $CH_3$   
 25 et  $C_2H_5$  sont les substituants préférés. Les radicaux Z sont  
 par exemple:  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_m-$  ( $m = 2-10$ ),  
 $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-$ ,  $-CH_2S-$ ,  $-SCH_2-$ ,  $-SCH(C_2H_5)-$ ,  
 $-CH=CH-CH_2O-$ ,  $-O-CH_2-CH=CH-CH_2O-$ ,  $-OCH_2-CH_2O-$ ,  
 $-OCH_2-CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2CH_2O-$ ,  
 30  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2O-CH_2CH_2S-$  ou  
 $-S-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-S-$ .

Le symbole "S" signifie l'atome de soufre, le symbole  
 "O" signifie l'atome d'oxygène. Le symbole "Ar" signifie le  
 groupe phényle et des systèmes condensés tels que les  
 35 groupes naphtyle, tétrahydronaphtyle et indényle, ainsi que



des systèmes isolés tels que ceux qui dérivent du biphenyle de diphenylalcanes, de diphenylethers et de diphenylthioethers.

Dans la formule I, le radical hydrocarboné  $R^4$  est un radical alkyle ou cyclohexyle, qui est également lié au cycle pyridone par un groupe méthylène ou éthylène ou peut contenir un groupe endométhyle.  $R^4$  peut également représenter un radical aromatique, qui est toutefois lié au reste pyridone de préférence par au moins un atome de carbone aliphatique.

D'importants représentants de la classe de composés caractérisés par la formule I sont les suivants:

- 6-[4-(4-chlorophénoxy)phénoxyméthyl]-1-hydroxy-4-méthyl-2-pyridone,
- 15 6-[4-(2,4-dichlorophénoxy)phénoxyméthyl]-1-hydroxy-4-méthyl-2-pyridone,
- 6-(biphenylyl-4-oxyméthyl)-1-hydroxy-4-méthyl-2-pyridone,
- 6-(4-benzylphénoxyméthyl)-1-hydroxy-4-méthyl-2-pyridone,
- 6-[4-(2,4-dichlorobenzoyloxy)phénoxyméthyl]-1-hydroxy-4-méthyl-2-pyridone,
- 20 6-[4-(4-chlorophénoxy)phénoxyméthyl]-1-hydroxy-3,4-diméthyl-2-pyridone,
- 6-[4-(2,4-dichlorobenzyl)phénoxyméthyl]-1-hydroxy-3,4-diméthyl-2-pyridone,
- 25 6-[4-(cinnamyloxy)phénoxyméthyl]-1-hydroxy-4-méthyl-2-pyridone,
- 1-hydroxy-4-méthyl-6-[4-(4-trifluorométhylphénoxy)phénoxyméthyl]-2-pyridone,
- 1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexyl-2-pyridone,
- 30 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpentyl)-2-pyridone,
- 1-hydroxy-4-méthyl-6-n-hexyl-, -6-isohexyl-, 6-n-heptyl- ou -6-isohexyl-2-pyridone,
- 1-hydroxy-4-méthyl-6-octyl- ou -6-isooctyl-2-pyridone,
- 35 en particulier la 1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexylméthyl- ou -6-cyclohexyléthyl-2-pyridone, le radical cyclohexyle pou-

vant dans chaque cas porter également un radical méthyle, la  
1-hydroxy-4-méthyl-6-(2-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-pyridone, la  
1-hydroxy-3,4-diméthyl-6-benzyl- ou -6-diméthylbenzyl-2-  
pyridone ou la 1-hydroxy-4-méthyl-6-( $\beta$ -phényléthyl)-2-  
5 pyridone.

La teneur en agent filmogène insoluble dans l'eau,  
triacétate de glycéryle, solvants et autres additifs corres-  
pond à celle du vernis à ongles indiqué plus haut, contenant  
du triacétate de glycéryle et un agent filmogène insoluble  
10 dans l'eau.

La concentration du composé de formule I dans le ver-  
nis à ongles selon l'invention dépend de la structure du  
composé de formule I et par conséquent de sa libération à  
partir de la pellicule de vernis, de son comportement de  
15 pénétration dans l'ongle ainsi que de ses propriétés anti-  
microbiennes.

Dans le vernis à ongles selon l'invention, c'est-à-  
dire la forme d'application contenant un solvant, le composé  
de formule I est en général contenu en une proportion de 0,5  
20 à 20, de préférence de 2 à 15 % en poids, par rapport à la  
quantité des composants volatils et des composants non vola-  
tils. Sa concentration dans les vernis à ongles médicaux,  
c'est-à-dire ceux destinés au traitement, est d'au moins 4 %  
en poids; les vernis à ongle utilisés pour la prophylaxie  
25 contiennent en général moins de 4 et convenablement au moins  
1 % en poids du composé de formule I. Le composé de for-  
mule I est contenu dans les vernis à ongles selon l'inven-  
tion en général en une proportion de 2 à 80 % en poids, de  
préférence de 10 à 60 % en poids et en particulier de 20 à  
30 40 % en poids, dans chaque cas par rapport à la quantité des  
composants non volatils, c'est-à-dire la somme des agents  
filmogènes, du triacétate de glycéryle et des pigments, plas-  
tifiants et autres additifs non volatils éventuellement pré-  
sents.

La fabrication des vernis à ongles, contenant un composé de formule I, s'effectue par réunion des composants individuels et - si nécessaire - un traitement adapté au type de composition respectif (EP-0 226 984). Certaines de ces multiples formes de compositions possibles sont décrites à titre d'exemple dans les exemples de réalisation.

**Exemple 1**

Une préparation selon l'invention présente la composition suivante:

10		% en poids
	Triacétate de glycéryle	5,0
	Alcool isopropylique	47,0
	Acétate d'éthyle	32,0
	Copolymère d'éther méthylvinyle et de maléate de monobutyle	15,0

Le vernis à ongles est préparé par dissolution des divers composants dans les solvants.

**Exemple 2**

Une préparation selon l'invention présente la composition suivante:

20		% en poids
	Triacétate de glycéryle	2,5
	1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexyl-2-pyridone	5,0
	Alcool isopropylique	46,5
25	Acétate d'éthyle	36,0
	Copolymère d'éther méthylvinyle et de maléate de monobutyle	10,0

**Exemple 3**

Une préparation selon l'invention présente la composition suivante:

	% en poids
Triacétate de glycéryle	2,5
1-hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpentyl)- 2-pyridone	2,5
5 Alcool isopropylique	47,5
Acétate d'éthyle	40,0
Copolymère d'éther méthylvinyle et de maïéate de monobutyle	7,5

**Exemple 4**Contrôle de l'efficacité

10 L'essai pour la mise en évidence de la pénétration latérale du triacétate de glycéryle à travers la matière à base de kératine est effectué comme suit, avec les préparations indiquées dans les exemples 1 à 3:

15 A partir de la partie cornée d'une corne de bovin, on prépare des plaquettes de 1,5 x 3 cm et d'environ 0,5 mm d'épaisseur, et on les traite sur une moitié d'une face, une fois par jour pendant 5 jours consécutifs, par la composition respectivement contenant une substance active. Dans une chambre humide, on fixe ensuite les plaquettes sur des  
20 cylindres métalliques, environ 0,5 cm au-dessus d'une surface de gélose aqueuse, les faces dont une moitié est traitée étant tournées vers le bas. On ensemence plusieurs fois sous forme de points toute la face de la plaquette cornée  
25 tournée vers le haut, avec une suspension de microconidies de *Trichophyton mentagrophytes*. On observe ensuite la formation de colonies, pendant 10 jours à 28°C.

Résultats:

30 Le prétraitement à cinq reprises sur la moitié de l'envers des plaquettes cornées, par les compositions conformes à l'invention, selon les exemples 1 à 3, a empêché totalement la germination des spores sur la totalité de la face supérieure. Même les points d'inoculation n'étaient plus visibles macroscopiquement au bout de quelques jours  
35 sur toute la face supérieure. L'effet de la composition selon l'invention s'étend par conséquent latéralement.

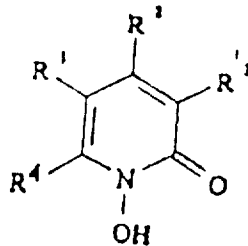
depuis la zone de traitement, sur la totalité de la surface du fragment de corne.

Les plaquettes témoins, sans traitement par la composition selon l'invention, présentent après inoculation une croissance totale à la surface de la corne.

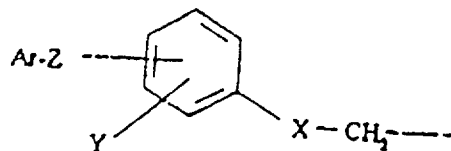
5 Une plaquette témoin, traitée par une préparation contenant la composition selon l'exemple 2, mais sans tri-acétate de glycéryle, ne présente pas de croissance directe-  
10 ment au-dessus de la face traitée de la corne, tandis que sur l'autre moitié de la plaquette (non traitée par la composition), on peut constater une croissance du champignon.

REVENDEICATIONS

- 1. Vernis à ongles, contenant du triacétate de glycéryle et un agent filmogène insoluble dans l'eau.
- 2. Vernis à ongles selon la revendication 1, caractérisé en ce que le triacétate de glycéryle est contenu en une proportion de 6 à 80 % en poids, par rapport à la quantité des composants non volatils.
- 3. Vernis à ongles selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on utilise comme agent filmogène insoluble dans l'eau un copolymère d'éther méthylvinyle et de maléate de monobutyle.
- 4. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le vernis à ongles contient en outre une 1-hydroxy-2-pyridone de formule I



dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$ , qui sont identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et  $R^4$  représente un radical hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone, ou un radical de formule II



dans laquelle

X représente S ou O,

Y représente un atome d'hydrogène ou jusqu'à 2 atomes d'halogène tels que le chlore et/ou le brome,

- Z représente une liaison simple ou les radicaux divalents O, S,  $-CR^2-$  (R = H ou un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ) ou d'autres radicaux divalents à 2-10 atomes de carbone et éventuellement d'oxygène et/ou de soufre assemblés en forme de chaîne, et lorsque les radicaux contiennent 2 atomes d'oxygène et/ou de soufre ou plus, ces derniers doivent être séparés l'un de l'autre ou les uns des autres par au moins 2 atomes de carbone, 2 atomes de carbone voisins peuvent également être reliés l'un à l'autre par une double liaison, et les valences libres des atomes de carbone sont saturées par H et/ou par des groupes alkyle en  $C_1-C_4$ .
- Ar représente un système cyclique aromatique ayant jusqu'à deux noyaux, qui peut porter jusqu'à trois substituants choisis parmi les atomes de fluor, chlore et brome et des groupes méthoxy, alkyle en  $C_1-C_4$ , trifluorométhyle et trifluorométhoxy.
5. Vernis à ongles selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on utilise le composé de formule I dans lequel Ar représente un système bicyclique qui dérive du biphényle, d'un diphénylalcane ou de l'éther diphenylique.
6. Vernis à ongles selon la revendication 4, caractérisé en ce que le composé de formule I contient en position  $R^4$  un radical cyclohexyle.
7. Vernis à ongles selon la revendication 4, caractérisé en ce que le composé de formule I contient en position  $R^4$  un radical octyle de formule  $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(CH_3)_3$ .
8. Vernis à ongles selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'on utilise la 6-[4-(4-chlorophénoxy)-phénoxy-méthyl]-1-hydroxy-4-méthyl-2-pyridone, la 1-hydroxy-4-méthyl-6-cyclohexyl-2-pyridone ou la 1-hydroxy-4-méthyl-6-(2,4,4-triméthylpentyl)-2-pyridone.
9. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisé en ce que le composé de for-

mule I est contenu en une proportion de 2 à 80 % en poids, de préférence de 10 à 60 et en particulier de 20 à 40 % en poids, par rapport à la quantité des composants non volatils.

5           10. Utilisation du triacétate de glycéryle pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement et à la prophylaxie d'onychomycoses.

10           11. Procédé pour la fabrication d'un vernis à ongles selon une ou plusieurs des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on mélange un agent filmogène insoluble dans l'eau, sous forme dissoute, avec du triacétate de glycéryle et éventuellement avec un composé de formule I, ainsi que d'autres composants usuels pour la fabrication de vernis à ongles.