



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K		A2	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/13649
			(43) Date de publication internationale: 16 mars 2000 (16.03.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/02108 (22) Date de dépôt international: 3 septembre 1999 (03.09.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/11025 3 septembre 1998 (03.09.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABCATAL [FR/FR]; 7, rue Roger Salengro, F-92120 Montrouge (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BODIN, Jacques [FR/FR]; 42, rue du Pont Wilson, F-92300 Levallois-Perret (FR). DRENO, Brigitte [FR/FR]; 4, place Aristide Briand, F-44000 Nantes (FR). (74) Mandataires: L'HELGOUALCH, Jean etc.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR).		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, IL, IN, JP, KR, MX, NO, PL, RO, RU, SI, TR, US, VN, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i>	
(54) Title: USE OF LITHIUM GLUCONATE FOR MAKING A MEDICINE FOR TREATING HERPES AND SEBORRHEIC DERMATITIS (54) Titre: UTILISATION DU GLUCONATE DE LITHIUM DANS LA FABRICATION D'UN MEDICAMENT POUR LE TRAITEMENT DE L'HERPES ET DE LA DERMITE SEBORRHEIQUE (57) Abstract The invention concerns the therapeutic use of lithium gluconate for making a medicine for treating herpes and seborrheic dermatitis, preferably in a composition designed for topical administration, the lithium gluconate content ranging between 1 and 50 wt. % relative to the composition total weight. The invention is useful for treating herpes and seborrheic dermatitis. (57) Abrégé L'invention concerne l'utilisation du gluconate de lithium en thérapeutique. Le gluconate de lithium peut être utilisé en thérapeutique pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique, de préférence dans une composition présentée sous une forme administrable par voie topique, la teneur en gluconate de lithium étant comprise entre 1 % et 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Application au traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique.			

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.

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

Utilisation du gluconate de lithium dans la fabrication d'un médicament pour le traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique.

La présente invention concerne l'application du gluconate de lithium en thérapeutique, et plus particulièrement l'utilisation du gluconate de lithium dans la préparation d'un médicament administré par voie topique et destiné au traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique, ainsi qu'une composition adaptée à un tel traitement.

On sait que certains sels de lithium peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des troubles psychiques. Plus particulièrement, on connaît des spécialités contenant du gluconate de lithium, utilisées par voie orale pour le traitement de la psychose maniaco dépressive (voir dictionnaire Vidal, Editions OVP, Paris 1998). Ces spécialités (par exemple Neurolithium® 1g/5ml et Neurolithium® 2g/10ml) permettent d'obtenir des lithémies de l'ordre de 0,5 à 0,8 m.mol/l, mais des effets indésirables sont parfois constatés à ces concentrations.

D'autre part, certains sels de lithium ont été décrits comme possédant une activité utile dans le traitement de certaines affections dermatologiques. Ainsi, le brevet EP-A-484.112 indique que le lithium, sous forme de succinate, de chlorure ou de carbonate, peut être utilisé par voie topique pour le traitement de patients atteints de Molluscum contagiosum, à des concentrations en ions lithium comprises entre 0,3 et 2 %.

La dermite séborrhéique est une dermatose érythémato-squameuse rencontrée fréquemment chez les adultes jeunes. Elle se manifeste par un érythème et une desquamation à des degrés divers selon la gravité de l'affection, apparaissant par périodes de poussées suivies de rémissions plus ou moins longues, généralement sur le visage, le cuir chevelu ou le thorax. Les traitements connus se font au moyen de composi-

tions administrées par voie topique, contenant des antifongiques tels que des dérivés de l'imidazole, ou des anti-inflammatoires tels que des dermocorticoïdes. Cependant, l'efficacité de ces traitements est très incertaine.

5 L'infection par le virus de l'herpès simplex non génital, primaire ou récidivante, se manifeste cliniquement par un bouquet de vésicules surmontant une plaque érythémateuse, sur la peau et sur les muqueuses. L'herpès génital est une maladie virale sexuellement transmissible qui se caractérise par
10 l'apparition de vésicules en bouquet au site d'inoculation, associée à une adénopathie régionale lors de la primo-infection. La caractéristique de l'affection est la récurrence de vésicules au même endroit.

Les traitements locaux usuels de l'herpès se font généralement au moyen de compositions pharmaceutiques administrées
15 par voie topique, contenant de l'acyclovir, de la trifluorothymidine ou de la vidarabine phosphate disodique.

Les travaux de recherche effectués par la demanderesse ont permis de démontrer que le gluconate de lithium pouvait
20 être utilisé efficacement dans le traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique en évitant les effets secondaires mentionnés ci-dessus.

Ainsi la présente invention a pour objet l'utilisation du gluconate de lithium dans la préparation d'un médicament
25 administré par voie topique et destiné au traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique.

L'invention a également pour objet une nouvelle composition à base de gluconate de lithium utilisable en thérapeutique, présentée sous une forme administrable par voie
30 topique, destinée au traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique, et spécialement formulée pour ce traitement.

Selon la présente invention, la teneur en gluconate de lithium dans la composition est comprise entre 1 % et 50 % en poids, et de préférence entre 5 % et 20 %, par rapport au
35 poids total de la composition. L'utilisation d'une forme

topique permet de s'affranchir des problèmes d'effets secondaires mentionnés ci-dessus, en délivrant in situ la quantité de produit nécessaire à son activité, sans passage systémique significatif.

5 Comme indiqué ci-dessus, suivant l'invention la concentration en gluconate de lithium peut être comprise entre 1 et 50 %, ce qui permet de libérer dans l'épiderme des quantités de lithium de l'ordre de 5 à 100 mM sans passage systémique significatif.

10 La composition suivant l'invention contient de préférence du gluconate de lithium sous forme ionisée, en association avec un ou plusieurs excipients aqueux.

Les études effectuées en utilisant des compositions suivant la présente invention ont mis en évidence une
15 meilleure efficacité et une meilleure tolérance par rapport aux compositions connues, en particulier les compositions à base d'autres sels de lithium tels que le succinate, le chlorure ou le carbonate.

L'action virucide du gluconate de lithium sur les virus
20 de l'herpès HSV-1 et HSV-2 (herpes simplex virus) a été vérifiée. On a ainsi constaté qu'une solution à 25 mM/litre de gluconate de lithium permet de faire diminuer le titre d'une suspension de virus herpétique d'un facteur de 10^7 pour HSV-1 et de 10^9 pour HSV-2.

25 Le gluconate de lithium agirait à des concentrations de l'ordre de 50 mM en inhibant la formation de l'acide arachidonique et de l'acide dihomogammalinoléique précurseurs des médiateurs de l'inflammation (prostaglandine E1, prostaglandine E2, thromboxane A2).

30 On a également observé que le lithium, et plus particulièrement le lithium ionisé, inhibe la croissance de *Mallassezia furfur* (levure responsable ou conséquence de l'apparition de la dermite séborrhéique), directement à des concentrations de l'ordre de 1,5 à 100 mM.

35 De plus, il semble agir indirectement par inhibition de

la libération des acides gras nécessaires à la croissance de cette levure.

Il peut paraître surprenant que la même composition conforme à l'invention soit efficace à la fois pour le traitement de l'herpès et pour le traitement de la dermatite séborrhéique alors que les pathologies de ces deux affections sont sensiblement différentes. Ceci constitue un avantage supplémentaire de la présente invention.

La composition suivant l'invention peut être présentée sous forme de gel, de lotion, de collyre, de crème ou de toute autre forme usuelle en application topique, la teneur en gluconate étant comprise entre 1 % et 50 % en poids, et de préférence entre 5 % et 20 % en poids. Le pH de la composition peut varier selon la forme de la composition, et il est généralement compris entre 6 et 8, et de préférence voisin de 6,5 à 7,5.

La composition peut contenir, outre le gluconate de lithium, de préférence le gluconate de lithium ionisé, des excipients adaptés en fonction de l'usage envisagé, tels que des agents hydratants, par exemple le propylène glycol ou le glycérol, des agents gélifiants, par exemple un carbomère ou un dérivé de cellulose, un agent neutralisant destiné à ajuster le pH à la valeur voulue, par exemple l'acide citrique, la triéthanolamine ou l'hydroxyde de sodium, un conservateur, par exemple le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle, le phénoxyéthanol ou le chlorure de benzalkonium, un tensioactif moussant, par exemple le laurylsulfate de sodium, un stabilisant, par exemple le diéthanolamide d'acide gras de coprah, un solvant, par exemple l'eau purifiée, le polyéthylène glycol ou le myristate d'isopropyle. D'autres excipients et additifs usuels peuvent être utilisés en fonction du mode d'administration envisagé.

L'efficacité du gluconate de lithium en gel à 8 % dans le traitement de la dermatite séborrhéique a été vérifiée par une étude clinique randomisée contre placebo en double aveugle sur

129 patients. Les résultats obtenus démontrent une efficacité significative sur l'érythème et la desquamation, avec une rémission complète au bout de quatre à huit semaines dans la majorité des cas. De plus, cette étude montre que le gluconate de lithium, administré conformément à la présente invention, s'avère plus efficace qu'une composition connue à base de succinate de lithium alors pourtant que la teneur en élément lithium est trois fois moindre (une composition à 8 % de gluconate de lithium correspond à 0,274 % en élément lithium tandis qu'une composition à 8 % de succinate de lithium correspond à 0,855 % en élément lithium).

Dans le traitement de l'herpès, l'efficacité du gluconate de lithium en gel à 8 % a été vérifiée par une étude ouverte sur 30 patients atteints d'herpès labial.

La posologie est déterminée par le médecin en fonction de l'affection, de son degré de gravité, et de la condition du patient. Dans le cas de la dermite séborrhéique, elle est généralement de 1 ou 2 applications par jour pendant 3 à 8 semaines. Dans le cas de l'herpès, la composition est appliquée de préférence 3 à 4 fois par jour dès l'apparition de la poussée herpétique, puis consécutivement pendant 5 à 10 jours.

Des exemples de réalisation nullement limitatifs sont donnés ci-après pour illustrer l'invention.

Exemple 1

Formulation 1 : Gel

Un gel incolore ayant la composition suivante est préparé par les techniques usuelles :

Gluconate de lithium	8,0 g
Glycérine	10,0 g
Carbomère	1,5 g
Hydroxyde de sodium	q.s.p. pH 6,8
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,10 g

Parahydroxybenzoate de propyle	0,05 g
Propylène glycol	5,0 g
Eau purifiée	q.s.p. 100,0 g

Cet exemple de formulation correspond à une teneur de
5 0,27 % en ion lithium, et constitue une forme préférentielle
de composition selon l'invention.

Cette composition est plus particulièrement destinée au
traitement de la dermite séborrhéique. Les tests effectués ont
montré que, appliquée deux fois par jour pendant quatre
10 semaines sur la zone de la peau à traiter, elle entraîne une
disparition presque complète de la dermite, sans entraîner
d'effet secondaire.

Une étude in vitro effectuée sur des échantillons de peau
abdominale humaine a montré que l'absorption percutanée du
15 gluconate de lithium, utilisé sous la forme de la composition
ci-dessus, peut être considérée comme négligeable. En effet,
après application d'une quantité moyenne de 109 mg de gel de
composition ci-dessus sur des échantillons de peau, dans des
conditions proches de celles de l'utilisation thérapeutique,
20 après un contact de 48 heures, les quantités retrouvées dans
l'épiderme et dans le derme sont respectivement de 0,20 % et
0,13 % de la quantité appliquée sur la peau.

Cette étude montre que la quantité de gluconate de
lithium susceptible de traverser la barrière cutanée est
25 négligeable et que les risques éventuels liés à la toxicité du
lithium sont insignifiants.

Ceci est confirmé par la mesure des lithémies effectuées
pendant l'étude clinique mentionnée plus haut.

Exemple 2

30 Formulation 2 : Lotion

On prépare une lotion pour application dermique ayant la
composition indiquée ci-après :

Gluconate de lithium	5,0 g
Acide citrique	q.s.p. pH 6,8

Parahydroxybenzoate de méthyle	0,10 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,05 g
Eau purifiée	q.s.p. 100,0 ml

Cette lotion est utilisée en applications deux fois par
5 jour pendant quatre à cinq semaines, par des patients affectés
de dermite séborrhéique. Au terme de ce traitement, on
constate une disparition presque complète de la dermite sébor-
rhéique.

Exemple 3

10 Formulation 3 - Collyre

Un collyre ayant la composition indiquée ci-après, est
préparé par les techniques usuelles :

Gluconate de lithium	3,25 g
Hydroxypropylméthyl cellulose	0,2 g
15 Acide borique	q.s.p. pH 7,4
Chlorure de benzalkonium	0,01 g
Eau purifiée	q.s.p. 100,0 ml

Ce collyre est appliqué trois à quatre fois par jour
pendant quelques jours, chez des patients souffrant d'herpès
20 oculaire, jusqu'à cicatrisation complète de l'affection.

Exemple 4

Formulation 4 : Crème

En utilisant les techniques usuelles, on prépare une
crème ayant la composition suivante :

25 Gluconate de lithium	9,0 g
Stéarate de diéthylène glycol	6,0 g
Huile de vaseline	6,0 g
Glycérine	6,0 g
Acide stéarique	6,0 g
30 Acide citrique	q.s.p. pH 7,0
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,10 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,05 g

Eau purifiée q.s.p. 100,0 ml

Cette crème est appliquée trois à quatre fois par jour sur la zone de la peau affectée d'un patient souffrant d'une poussée d'herpès labial, pendant cinq à huit jours, c'est-à-dire pendant les phases de primo-infection et les récurrences ultérieures. On constate alors une réduction significative de l'infection par comparaison avec des patients recevant un placebo.

Exemple 5

10 Formulation 5 : Crème

Gluconate de lithium	4,0 g
Glycérine	6,0 g
Paraffine solide	2,0 g
Huile de vaseline	6,85 g
15 Perhydrosqualène	1,5 g
Cétéaryl glucoside	5,0 g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,10 g
Parahydroxybenzoate de propyle	0,05 g
Eau purifiée q.s.p.	100,0 ml

20 Cette crème est utilisée en applications quotidiennes, comme celle de l'exemple 4 ci-dessus.

Exemple 6

Formulation 6 : Crème

Gluconate de lithium	15,0 g
25 Cire autoémulsionnable	15,0 g
Triglycéride d'acide gras à chaîne moyenne	10,0 g
2-octyldodécanol	4,0 g
Acide citrique q.s.p.	pH 6,8
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,10 g
30 Parahydroxybenzoate de propyle	0,05 g
Eau purifiée q.s.p.	100,0 ml

Cette crème est utilisée en applications quotidiennes,

comme celle de l'exemple 4 ci-dessus.

Exemple 7

Formulation 7 : Gel moussant

	Gluconate de lithium	8,0 g
5	Lauryléthersulfate de sodium	25,0 g
	Diéthanolamide d'acide gras de coprah	2,5 g
	Acide citrique	q.s.p. pH 6,8
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,10 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,05 g
10	Eau purifiée	q.s.p. 100,0 ml

Ce gel est utilisé en applications sur le cuir chevelu deux à trois fois par semaine, pendant quatre à cinq semaines, par des patients atteints de dermite séborrhéique. Au terme du traitement, on constate que les signes de dermite ont totale-
15 ment disparu.

Les compositions décrites dans les exemples ci-dessus ne sont pas limitatives. D'autres compositions à base de gluconate de lithium associé à des excipients usuels peuvent être préparées par les techniques connues.

REVENDICATIONS

1. Utilisation du gluconate de lithium dans la préparation d'un médicament administré par voie topique et destiné au traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique.

5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le gluconate de lithium est sous forme ionisée.

3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le gluconate de lithium est associé à un excipient aqueux.

10 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est administrée sous forme de gel, de lotion, de crème ou de collyre.

5. Composition à base de gluconate de lithium utilisable en thérapeutique, présentée sous une forme administrable par voie topique, destinée au traitement de l'herpès et de la dermite séborrhéique, caractérisée en ce que la teneur en gluconate de lithium est comprise entre 1 % et 50 % en poids par rapport au poids total de la composition.

20 6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que la teneur en gluconate de lithium est comprise entre 5 % et 20 % en poids.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 et 6, caractérisée en ce qu'elle contient du gluconate de lithium ionisé.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce que le gluconate de lithium est associé à un excipient aqueux.

30 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 8, caractérisée en ce qu'elle est présentée sous forme de gel, lotion, collyre ou crème.