

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 décembre 2001 (13.12.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/93858 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/198, A61P 17/00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/01657

(22) Date de dépôt international : 29 mai 2001 (29.05.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/07309 7 juin 2000 (07.06.2000) FR

(71) Déposant et

(72) Inventeur : MEYER, Marie-Claude [FR/FR]; 243, rue
Vaugirard, F-75015 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BLOMET,
Joël [FR/FR]; Moulin de Verville, F-95760 Valmondois
(FR).

(74) Mandataires : TOUATI, Catherine etc.; Cabinet Plasser-
aud, 84, rue d'Amsterdam, F-75440 Paris Cedex 9 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF AN ALUMINIUM AND ETHYLENEDIAMINE-TETRAACETIC COMPLEX FOR PREVENTING AND/OR
TREATING URTICARIA

(54) Titre : UTILISATION D'UN COMPLEXE D'ALUMINIUM ET DE LIGAND ETHYLENEDIAMINE-TETRAACETIQUE
POUR LA PREVENTION ET/OU LE TRAITEMENT DES URTICAIRES

(57) Abstract: The invention concerns the use of an efficient amount of a complex formed between the aluminium ion Al³⁺ and an
ethylenediamine-tetraacetic ligand (Y) selected from the group comprising AlY, AlHY, Al(OH)Y, Al(OH)₂Y complexes and their
mixtures, for making a product for preventing and/or treating urticaria.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur l'utilisation d'une quantité efficace d'un complexe formé entre l'ion aluminium Al³⁺
et un ligand éthylènediamine-tétraacétique (Y) choisi dans le groupe comprenant les complexes AlY, AlHY, Al(OH)Y, Al(OH)₂Y et
leurs mélanges, pour la fabrication d'un produit destiné à la prévention et/ou au traitement des urticaires.



WO 01/93858 A2

UTILISATION D'UN COMPLEXE D'ALUMINIUM ET DE LIGAND
ÉTHYLÈNEDIAMINE-TÉTRAACÉTIQUE POUR LA PREVENTION ET/OU LE
TRAITEMENT DES URTICAIRES

5

La présente invention porte sur l'utilisation d'un complexe formé entre l'ion Al^{3+} et le ligand éthylènediamine-tétraacétique (EDTA) pour la fabrication d'un produit destiné à la prévention et/ou au traitement
10 des urticaires.

Les urticaires sont des éruptions cutanées, souvent passagères, se caractérisant par des enflures prurigineuses de diverses grandeurs. Une fois disparues, les éruptions ne laissent aucune trace sur la peau et il n'y a pas de
15 desquamation. L'urticaire peut parfois atteindre les tissus plus profonds, on parle alors d'angioderme.

Les urticaires peuvent être classées en deux grandes catégories, les urticaires allergiques et les urticaires non allergiques. On classe parmi les urticaires non
20 allergiques, par exemple les urticaires physiques dues à l'action du soleil, du froid, de la chaleur ou des frottements, et les urticaires secondaires qui sont associées à une maladie auto-immune, une thyroïdopathie ou une infection parasitaire.

25 Dans le cas des urticaires allergiques, l'inflammation apparaît en général moins de 30 minutes après le contact avec l'agent sensibilisant. Cet agent sensibilisant peut être un aliment, la piqûre d'un insecte tel qu'une abeille, un bourdon, une araignée, certains animaux tels que la
30 méduse, certains végétaux tels que l'ortie, le mancollinier

ou arbre de mort de Martinique, le sumac vénéneux plus connu sous le nom de "poison ivy".

Le mécanisme d'action de ces divers agents sensibilisants est encore assez mal connu.

5 Dans le cas des méduses, le moindre contact entre les tentacules et la peau entraîne une sensation de brûlure intense. En fait, une toxine présente dans les tentacules est injectée au niveau de la peau et provoque un blocage de l'influx nerveux, un éclatement des globules rouges du sang
10 et une réaction de défense par production d'anticorps.

L'effet du venin est proportionnel à la surface touchée du corps. C'est pourquoi les enfants présentent des réactions beaucoup plus violentes que les adultes.

Classiquement, les urticaires, notamment les
15 urticaires allergiques, sont traitées à l'aide de produits tels que des analgésiques, des anti-inflammatoires ou des antihistaminiques, qui sont principalement administrés par voie orale ou par injection, et plus rarement par application topique.

20 Ces produits sont actifs sur les manifestations physiologiques provoquées par les produits urticants, c'est à dire qu'ils soulagent, éventuellement ralentissent notamment l'inflammation, mais n'interviennent pas sur les causes et n'arrêtent pas le processus de développement des
25 manifestations telles que l'inflammation, la rougeur et la douleur. Par ailleurs, lorsqu'ils sont administrés par voie orale, ils provoquent inévitablement des effets secondaires plus ou moins prononcés.

De façon inattendue et surprenante, les inventeurs ont
30 trouvé qu'il était possible de stopper l'action des

substances urticantes par l'application d'un complexe formé entre l'ion aluminium Al^{3+} et le ligand éthylènediamine-tétraacétique sur la partie de la peau qui est entrée en contact avec l'agent urticant.

5 La présente invention porte donc sur l'utilisation d'une quantité efficace d'un complexe formé entre l'ion aluminium Al^{3+} et un ligand éthylènediamine-tétraacétique (Y) choisi dans le groupe comprenant les complexes AlY , AlHY , Al(OH)Y , $\text{Al(OH)}_2\text{Y}$ et leurs mélanges, pour la
10 fabrication d'un produit destiné à la prévention et/ou au traitement des urticaires.

Les complexes peuvent être associés à des cations dont notamment le Na^+ .

Le complexe est présent dans le produit à une
15 concentration de 0,05 mole/l à 1,5 mole/l, de préférence de 0,1 mole/l à 1 mole/l, et plus préférentiellement encore de 0,1 à 0,4 mole/l.

Selon un mode de réalisation avantageux, le complexe est Al(OH)Y et il est utilisé à une concentration de
20 0,05mole/l à 1,5 mole/l, de préférence de 0,1 à 0,6 mole/l, et plus préférentiellement encore de 0,1 à 0,4 mole/l.

Conformément à l'invention, le complexe est utilisé pour la fabrication d'un produit destiné à une application topique, plus particulièrement cutanée. Cependant, si
25 l'agent urticant est entré en contact avec les yeux, il peut être utilisé comme bain oculaire et, si l'agent urticant est entré en contact avec la muqueuse buccale, il peut également être utilisé comme bain de bouche en prenant soin d'éviter toute ingestion.

Afin de permettre une application topique, le produit peut se présenter sous la forme d'une solution ou d'une dispersion, d'une pommade, d'un gel, d'un spray, de lotions, de compresses, de tampons, de pansements.

5 Dans le cas des pansements, compresses et tampons, il s'agit de supports imprégnés dudit produit, ledit substance produit se libérant lorsque le support est appliqué sur la peau.

Selon un mode de réalisation avantageux, le produit
10 comprend au moins un excipient choisi dans le groupe comprenant notamment des agents apaisants, des agents rafraîchissants, des parfums, des agents colorants, des ampholytes, du chlorure de sodium, des sucres, de la glycérine, des glycols, des solvants, des agents
15 épaississants, des agents conservateurs.

A titre d'exemples d'agents apaisants, on peut citer ceux choisis dans le groupe comprenant notamment l'allantoïne, l'eau de bleuet et l'eau de rose.

A titre d'exemples d'agents rafraîchissants, on peut
20 citer ceux choisis dans le groupe comprenant notamment le menthol et l'essence d'eucalyptus.

La présence d'agents colorants est particulièrement avantageuse dans le cas où le produit se présente sous la forme d'une pommade ou d'un gel, car elle permet de
25 visualiser la zone d'application du produit.

On peut citer parmi les ampholytes pouvant entrer dans la composition du produit, le citrate disodique, l'alanine, le glutamate disodique, le glycolle, la lysine, l'alanyl-alanine, le bicarbonate de sodium, l'édétate trisodique
30 (sel trisodique de l'EDTA).

Dans le cas où on utilise du glucose pour la fabrication du produit, sa concentration est choisie de manière à ajuster à une valeur donnée l'isotonicité ou l'hypertonécité du produit selon les applications et les parties du corps à traiter.

Des solvants, des glycols ou de la glycérine peuvent être ajoutés de façon à améliorer la solubilisation du complexe si nécessaire.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, lorsque le produit se présente sous la forme d'une solution aqueuse, son pH est compris entre 6 et 9.

L'utilisation conforme à l'invention est particulièrement adaptée à la prévention et/ou au traitement des urticaires provoquées par les agents urticants choisis dans le groupe comprenant notamment les méduses, les orties, le mancellinier, le sumac vénéneux, les piqûres d'insectes.

Pour une efficacité optimale, il est souhaitable que le produit soit appliqué le plus rapidement possible après le contact de la peau avec l'agent urticant, de préférence dans la demi-heure suivant ce contact, et qu'il soit éventuellement appliqué une seconde fois à un intervalle d'application de 30 minutes à 2 heures.

Bien entendu, plus l'application est tardive, plus les symptômes de l'urticaire sont développés, notamment l'inflammation, mais le produit utilisé permet d'éliminer l'agent urticant qui reste toujours en surface. Dans le cas d'une application précoce, l'action de l'agent urticant est stoppée, et les manifestations physiologiques sont alors très réduites, voire invisibles.

L'invention va maintenant être décrite plus en détail à l'aide de l'exemple non limitatif suivant, qui est donné à titre purement illustratif.

5 **EXEMPLE**

On a utilisé un spray présentant la composition suivante

Complexe Al(OH)Y à une concentration de 0,3 mole/l

Excipient aqueux qsp 200ml

10 pH 7,4

Sur 64 patients piqués par des méduses on a appliqué sur la zone de la peau concernée le spray ci-dessus.

15 Cette application a été faite plus ou moins longtemps après la piqûre mais dans tous les cas dans l'heure qui a suivi la piqûre.

Pour chaque patient on a regardé quelques minutes après l'application l'effet sur l'œdème, la rougeur, l'aspect général de la peau.

20 L'effet sur l'œdème et l'effet sur la rougeur ont été qualifiés de la façon suivante:

0 : aucun effet

1 : légère diminution

2 : diminution importante

25 3 : disparition complète

L'effet sur l'aspect général a été qualifié de la façon suivante:

0 : aucun effet, aspect général non modifié

30 1 : légère amélioration

2 : amélioration importante

3 : parfait, plus aucune trace de l'urticaire.

5 Chaque patient a également indiqué l'effet obtenu sur la douleur en utilisant la même caractérisation que précédemment.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après.

10 Ils sont exprimés en pourcentage calculés sur la totalité des 64 patients.

	Oedème	Rougeur	Aspect général	Douleur
Aucun effet	6	3	3	3
léger	8	42	17	6
Effet important	59	44	69	33
Disparition	27	11	11	58

15 Il ressort de cet exemple que, pour la majorité des patients (80%), l'application du complexe a eu pour

résultat une amélioration importante de l'aspect général de la zone qui présentait initialement l'urticaire, et ceci seulement quelques minutes après l'application. Par ailleurs, il est intéressant de noter que la douleur a
5 complètement disparu quelques minutes après l'application chez 58% des patients et qu'elle a diminué de façon importante chez 33% des patients.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'un complexe
5 formé entre l'ion aluminium Al^{3+} et un ligand
éthylènediamine-tétraacétique (Y) choisi dans le groupe
comprenant les complexes AlY , $AlHY$, $Al(OH)Y$, $Al(OH)_2Y$ et
leurs mélanges, pour la fabrication d'un produit destiné à
la prévention et/ou au traitement des urticaires.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée
par le fait que le complexe est présent dans le produit
dans une concentration de 0,05 mole/l à 1,5 mole/l, de
préférence de 0,1 mole/l à 1 mole/l, et plus
préférentiellement encore de 0,1 à 0,4 mole/l.
- 15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou la
revendication 2, caractérisée par le fait que le complexe
est $Al(OH)Y$ et que sa concentration est de 0,05mole/l à 1,5
mole/l, de préférence de 0,1 à 0,6 mole/l, et plus
préférentiellement encore de 0,1 à 0,4 mole/l.
- 20 4. Utilisation selon l'une quelconque des
revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le
produit est destiné à une application topique.
5. Utilisation selon l'une quelconque des
revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que le
25 produit se présente sous la forme d'une solution ou d'une
dispersion, d'une pommade, d'un gel, d'un spray, de
compresses, de lotions, de pansements.
6. Utilisation selon l'une quelconque des
revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que le
30 produit comprend au moins un excipient choisi dans le

groupe comprenant des agents apaisants, des agents rafraîchissants, des parfums, des agents colorants, des ampholytes, du chlorure de sodium, des sucres, de la glycérine, des glycols, des solvants, des agents
5 épaississants.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que le produit se présente sous la forme d'une solution aqueuse présentant un pH compris entre 6 et 9.

10 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, pour la prévention et/ou le traitement des urticaires provoquées par les agents urticants choisis dans le groupe comprenant notamment les méduses, les orties, le mancellinier, le sumac vénéveux,
15 les piqûres d'insectes.