Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2545140 A1 2005/06/16

(21) 2 545 140

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/11/30
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/06/16
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/05/05
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/003069
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/053632
(30) Priorité/Priority: 2003/12/01 (FR0314082)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 8/40* (2006.01), *A61K 31/429* (2006.01), *A61P 17/08* (2006.01), *A61P 17/10* (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C., FR

(72) Inventeurs/Inventors:
JOMARD, ANDRE, FR;
RIVIER, MICHEL, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : UTILISATION D'ACTIVATEURS DE RECEPTEURS PPAR EN COSMETIQUE ET DERMATOLOGIE
(54) Title: USE OF PPAR ACTIVATORS IN COSMETICS AND DERMATOLOGY

(57) Abrégé/Abstract:
L'invention concerne l'utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, ledit activateur des récepteurs de type PPAR ou ladite composition étant destiné à réguler la taille des glandes sébacées et en particulier à inhiber la production de sébum. L'invention vise notamment l'utilisation de tels activateurs de récepteurs PPARs pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de pathologies liés à une surproduction de sébum ou dans des compositions cosmétiques destinées au traitement des peaux grasses et/ou du cuir chevelu à tendance pelliculaire.

(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
16 juin 2005 (16.06.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/053632 A3

(51) Classification internationale des brevets[7] : A61K 7/48, 7/06

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/003069

(22) Date de dépôt international :
30 novembre 2004 (30.11.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0314082 1 décembre 2003 (01.12.2003) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C.** [FR/FR]; 635, route des Lucioles, Quartier des Clausonnes, F-06560 Valbonne Sophia Antipolis (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **JOMARD, André** [FR/FR]; 20 bis, avenue François Goby, F-06460 Saint Vallier de Thiey (FR). **RIVIER, Michel** [FR/FR]; 16, avenue Fragonard, F-06100 Nice (FR).

(74) Mandataire : **L'OREAL**; ANDRAL, Christophe D.I.P.I, 25-29, quai Aulagnier, F-92600 Asnières (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 18 août 2005

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, 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 PPAR ACTIVATORS IN COSMETICS AND DERMATOLOGY

(54) Titre : UTILISATION D'ACTIVATEURS DE RECEPTEURS PPAR EN COSMETIQUE ET DERMATOLOGIE

(57) Abstract: The invention relates to the use of at least one activator of PPAR-type receptors in a cosmetic composition or for the preparation of a pharmaceutical composition, said PPAR-type receptor activator or said composition being intended to regulate the size of the sebaceous glands and, in particular, to inhibit sebum production. More specifically, the invention relates to the use of such PPAR activators for the preparation of pharmaceutical compositions that are intended for the treatment of pathologies linked to sebum overproduction or in cosmetic compositions that are intended for the treatment of oily skin and/or a dandruff prone scalp.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, ledit activateur des récepteurs de type PPAR ou ladite composition étant destiné à réguler la taille des glandes sébacées et en particulier à inhiber la production de sébum. L'invention vise notamment l'utilisation de tels activateurs de récepteurs PPARs pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de pathologies liés à une surproduction de sébum ou dans des compositions cosmétiques destinées au traitement des peaux grasses et/ou du cuir chevelu à tendance pelliculaire.

WO 2005/053632 A3

UTILISATION D'ACTIVATEURS DE RECEPTEURS PPAR EN COSMETIQUE ET DERMATOLOGIE

La présente invention concerne l'utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, ledit activateur des récepteurs PPARs ou ladite composition étant destiné à réguler la taille des glandes sébacées.

En particulier, ledit activateur des récepteurs PPARs ou ladite composition est destiné à inhiber la production de sébum par les glandes sébacées.

Elle porte également sur l'utilisation dudit activateur de récepteurs PPARs pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement des pathologies liées à une surproduction de sébum, ainsi qu'à l'utilisation dudit activateur dans des compositions cosmétiques, en tant qu'agent matifiant ou en tant qu'agent antipelliculaire.

Le sébum est une excrétion holocrine des cellules de la glande sébacée ou sébocytes. La maturation des sébocytes est caractérisée par la production de lipides. Le sébum humain est constitué majoritairement de triglycérides, de cires, de squalène, de cholestérol esters, d'acides gras et d'autres lipides en quantités plus faibles. De nombreux facteurs peuvent affecter la sécrétion du sébum.

Les glandes sébacées sont généralement associées aux follicules des cheveux et des poils et également à leur fonction, formant alors une unité pilosébacée. On en retrouve sur tout le corps et plus particulièrement concentrées sur le visage, le front et le cuir chevelu. Certaines glandes sébacées ne sont pas associées aux cheveux et poils. Toutes les glandes sébacées, quelle que soit l'espèce animale dont elles sont issues, ont une structure similaire. Elles sont constituées d'un seul lobule ou acinus, ou bien d'une collection de lobules ouverts sur un canal pilaire. Les glandes sébacées seules sont quant à elles ouvertes directement sur la surface de la peau.

Les sébocytes sont des cellules épithéliales spécialisées qui prolifèrent tout d'abord dans un état indifférencié et ensuite se différencient dans les couches basales et parabasales (Mednieks et al., J. Invest. Dermatol., 97 : 517-523, 1991). La différenciation se fait en cellules chargées de lipides qui en fin de maturité finissent pas se rompre et libérer le sébum par sécrétion holocrine.

Les désordres liés à la fonction sébacée peuvent conduire à des désordres esthétiques : c'est le cas de la peau grasse, caractérisée par une sécrétion et une excrétion exagérées de sébum. C'est une peau d'aspect luisant, épaisse, et dont les orifices folliculaires sont

dilatés ou comblés de minuscules spicules cornés, voire par des comédons. La peau grasse est souvent associée à un défaut de desquamation, et à un grain de peau épais. L'excès de sébum peut également servir de support au développement anarchique de la flore bactérienne et causer des comédons et/ou des lésions acnéiques, ou encore au niveau du cuir chevelu à une desquamation anormale liée à la présence de la levure *Malassezia*, responsable de la production de pellicules.

Les désordres liés à la fonction sébacée peuvent également conduire à des désordres dermatologiques, notamment les dermites périorales, les pathologies liées à l'hyperplasie des glandes sébacées telles que l'hyperplasie héréditaire des glandes sébacées, la surproduction de sébum liée à des désordres hormonaux tels l'hyperandrogénie d'origine endocrinienne.

L'art antérieur décrit l'utilisation d'agents qui permettent d'absorber le sébum, ou d'agents kératolytiques tels que les alpha- ou béta-hydroxyacides, des actifs qui agissent directement sur la production du sébum.

Il reste néanmoins le besoin de trouver des composés qui soient efficaces pour éviter une surproduction du sébum et ses conséquences esthétiques et dermatologiques.

Or la Demanderesse a découvert de manière surprenante que l'utilisation d'un activateur PPAR (Peroxisome Proliferator Activated Receptor) avait pour conséquence de diminuer la taille des glandes sébacées et donc de diminuer la production globale de sébum, contrairement à l'enseignement de l'art antérieur.
La demande de brevet WO98/08089 de Arch Development démontrait en effet que des agonistes PPARgamma tels que les thiazolidinediones stimulent la production de sébum au niveau d'une culture de sébocytes préputiaux, et proposait donc, inversement à la présente invention, l'utilisation d'antagonistes de ces récepteurs pour inhiber la production de sébum par les glandes sébacées.

Les peroxisomes sont des petits organites proches des mitochondries contenant une série d'enzymes propres au métabolisme de l'eau oxygénée (catalase, urate-oxydase, D-aminoacide-oxydase) et des enzymes de la β-oxydation des acides gras. Les proliférateurs des peroxisomes sont principalement des groupes de produits chimiques qui comprennent les hypolipidémiants, tel que le clofibrate, les herbicides et les

plastiques industriels, tels que les esters de phtalate. Ces proliférateurs des peroxisomes activent des récepteurs, appelés PPARs, faisant partie de la super-famille des récepteurs nucléaires stéroïdiens. Ces récepteurs peuvent être activés par les proliférateurs de peroxisome, ils peuvent être également activés par des acides gras naturels, ils stimulent ainsi l'expression de gènes codant pour des enzymes impliqués dans la β-oxydation peroxisomale et mitochondriale ou encore pour la P450-4A6 β-hydroxylase d'acide gras.
Les récepteurs PPARs activent la transcription en se liant à des éléments de séquence d'ADN, appelés les éléments de réponse des proliférateurs de peroxisome (PPRE), sous forme d'un hétérodimère avec les récepteurs X des rétinoïdes (appelés les RXRs).
Trois sous-types de récepteurs PPARs humains ont été identifiés et décrits : les PPARalpha (α), PPARgamma (γ) et PPARdelta (δ) (ou NUC1).

Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, ledit activateur des récepteurs PPARs ou ladite composition étant destiné à réguler la taille des glandes sébacées.

En particulier, ledit activateur des récepteurs PPARs ou ladite composition est destiné à inhiber la production de sébum.

Les compositions cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention comprennent un milieu physiologiquement acceptable.
Par un milieu physiologiquement acceptable, on entend un milieu compatible avec la peau et éventuellement avec ses phanères (cils, ongles, cheveux) et/ou les muqueuses.

Par récepteurs PPARs selon l'invention, on entend notamment les sous-types PPAR-α, PPAR-δ et PPAR-γ.
Les composés selon l'invention présentent des propriétés activatrices des récepteurs de type PPARs. Cette activité activatrice des récepteurs PPAR peut être mesurée dans un test de transactivation par la constante de dissociation Kdapp (apparent).

Par activateur des récepteurs de type PPAR, on entend selon l'invention notamment tout composé agoniste se liant au récepteur PPAR qui, pour au moins un des sous-types PPAR α, γ, ou δ, présente une constante de dissociation Kdapp inférieure ou égale à 1 µM, dans un test de transactivation tel que décrit dans l'exemple 1.

Les composés préférés de la présente invention présentent pour au moins un des sous-types PPAR α, γ, ou δ, une constante de dissociation Kdapp inférieure ou égale à 500 nM, et avantageusement inférieure ou égale à 100 nM.

Plus préférentiellement, on utilisera un activateur PPAR présentant pour au moins le sous-type PPAR-γ, une constante de dissociation Kdapp inférieure ou égale à 500nM et avantageusement inférieure ou égale à 100 nM.

A titre d'exemple d'un tel composé, on pourra citer les composés suivants :

1. 5-{4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-benzyl}-thiazolidine-2,4-dione, qui est de sous-type α et γ.,

8. Acide 2-(4-{2-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-heptyl-ureido]-ethyl}-phenylsulfanyl)-2-methyl-propionique.

De façon encore plus préférée, l'activateur des récepteurs de type PPAR-γ est spécifique, c'est à dire qu'il présente un rapport R de Kdapp relatif au PPAR-γ sur le Kdapp relatif au PPARα inférieur ou égal à 10^{-1}. De préférence, R est inférieur ou égal à 0,05, et plus avantageusement inférieur ou égal à 0,02.

Comme exemples d'activateurs spécifiques des récepteurs PPAR-γ, on peut citer les composés suivants :

2. N-Méthyl-N-[4'-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-biphenyl-3-ylmethyl]-6-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-naphthalene-2-carboxylamide,

3. Acide (S)-3-[3'-(3-Heptyl-1-methyl-ureido)-biphenyl-4-yl]-2-[2-(1-phenyl-methanoyl)-phenylamino]-propionique,

4. N-Méthyl-N-[4'-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-biphenyl-3-ylmethyl]-6-propoxy-naphthalene-2-carboxylamide,

5. Acide (S)-2-Ethoxy-3-{3'-[(methyl-octanoyl-amino)-methyl]-biphenyl-4-yl}-propionique,

6. Acide 2-{3'-[({1-[6-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-naphthalen-2-yl]-methanoyl}-methyl-amino)-methyl]-biphenyl-4-ylamino}-benzoïque,

7. Acide (S)-3-{3'-[3-(4-Dimethylamino-phenyl)-1-methyl-ureido]-biphenyl-4-yl}-2-[2-(1-phenyl-methanoyl)-phenylamino]-propionique,

9. 1-[4'-(2,4-Dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-biphenyl-3-yl]-3-heptyl-1-methyl-urée,

10. Acide {3-[4-(3-cyclohexyl-1-phénéthyl-ureido)-phénylsulfanyl]-phényl}-acétique,

11. Acide {3-[4-(3-hexyl-1-phénéthyl-ureido)-phénylsulfanyl]-phényl}-acétique,

12. Acide {3-[4-(1-Butyl-3-cyclohexyl-ureido)-phenylsulfanyl]-phenyl}-acetique,

13. Acide {3-[4-(3-Benzyl-1-butyl-ureido)-phenylsulfanyl]-phenyl}-acétique,

14. Acide (S)-3-[3'-(3-Heptyl-1-methyl-ureido)-biphenyl-4-yl]-2-[2-(1-phenyl-methanoyl)-phenylamino]-propionique,

15. (S)-3-[3'-(3-Heptyl-1-methyl-ureido)-biphenyl-4-yl]-2-[2-(1-phenyl-methanoyl)-phenylamino]-propioniate d'éthyle,

D'autres caractéristiques, aspects, objets et avantages de l'invention apparaîtront encore plus clairement à la lecture de la description qui va suivre, ainsi que des divers exemples concrets, mais nullement limitatifs, destinés à l'illustrer.

L'administration de la composition selon l'invention peut être effectuée par voie orale, parentérale ou topique. De préférence, la composition est conditionnée sous une forme convenant à une application par voie topique ou orale, préférentiellement topique.

Par voie orale, la composition, plus particulièrement la composition pharmaceutique, peut se présenter sous formes de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par voie parentérale, la composition peut se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés sont utilisés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,001 mg/kg à 100 mg/kg en poids corporel en 1 à 3 prises.

Par voie topique, la composition selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de syndets, de solutions, de gels, de sprays, de mousses, de suspensions, de lotions de sticks, de shampoings, ou de base lavantes. Elle peut également se présenter sous forme de suspensions de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patchs polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Cette composition par voie topique peut se présenter sous forme anhydre, sous forme aqueuse ou sous la forme d'une émulsion.

Les composés sont utilisés par voie topique à une concentration généralement comprise entre 0,001 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,01 et 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Les compositions cosmétiques et dermatologiques telles que décrites précédemment peuvent en outre contenir des additifs inertes, ou même pharmacodynamiquement actifs pour ce qui concerne les compositions pharmaceutiques, ou des combinaisons de ces additifs, et notamment :

- des agents mouillants ;
- des agents d'amélioration de la saveur ;
- des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque ;
- des agents stabilisants ;
- des agents régulateurs d'humidité ;
- des agents régulateurs de pH ;
- des agents modificateurs de pression osmotique ;
- des agents émulsionnants ;
- des filtres UV-A et UV-B ;
- des agents desquamants ;
- des antioxydants, tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux ;
- des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique ;
- des émollients ;
- des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou l'urée ;
- des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle ;
- des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines ;
- des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3 ;
- des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés;
- des acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-triynoïque, leurs esters et amides ;

- des rétinoides, c'est à dire des ligands des récepteurs RAR ou RXR, naturels ou synthétiques ;
- des corticostéroïdes ou des œstrogènes ;
- des α-hydroxy acides et des α-céto acides ou leurs dérivés, tels que les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique, ascorbique, ainsi que leurs sels, amides ou esters, ou des β-hydroxy acides ou leurs dérivés, tels que l'acide salicylique ainsi que ses sels, amides ou esters ;
- des bloqueurs de canaux ioniques tels que les canaux potassiques ;
- d'autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu comme le zinc pyrithione, la piroctone olamine, le disulfure de sélénium, le climbazole, l'acide undécylénique, le Kétoconazole, la piroctone olamine (octopirox) ou la ciclopiroctone (ciclopirox), en particulier pour les compositions cosmétiques 'anti-pelliculaires' ;
- d'autres agents matifiants, tels que des poudres ou des agents constitués de dispersions colloïdales de particules inorganiques, comme la silice, en particulier pour les compositions cosmétiques 'matifiantes' ;
- ou encore, plus particulièrement pour les compositions pharmaceutiques, en association avec des médicaments connus pour interférer avec le système immunitaire (par exemple, la cyclosporine, le FK 506, les glucocorticoïdes, les anticorps monoclonaux, les cytokines ou les facteurs de croissance...) .

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir le ou les éventuels composés à ajouter à ces compositions cosmétiques ou dermatologiques selon l'effet recherché (matifiant, antipelliculaire ou destiné au traitement des pathologies liées à une hyperproduction de sébum), et ce de telle manière que les propriétés avantageuses attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas ou substantiellement pas altérées par l'addition envisagée.

L'invention concerne l'utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR tel que défini précédemment pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de la dermite périorale, des pathologies liées à l'hyperplasie des glandes sébacées telles que l'hyperplasie héréditaire des glandes sébacées, de la surproduction de sébum liée à des désordres hormonaux tels l'hyperandrogénie d'origine endocrinienne.

Elle porte également sur l'utilisation cosmétique d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR tel que défini précédemment, en tant qu'agent matifiant ou encore en tant qu'agent anti-pelliculaire.

Un autre objet de l'invention est un procédé cosmétique pour le traitement des peaux grasses, caractérisé en ce que l'on administre ou que l'on applique sur la peau, les muqueuses ou les fibres kératiniques, une composition comprenant au moins un activateur des récepteurs de type PPAR tel que défini précédemment.

L'invention porte encore sur un procédé cosmétique pour la prévention et/ou le traitement d'un cuir chevelu à tendance pelliculaire, caractérisé en ce que l'on administre ou que l'on applique sur la peau, les muqueuses ou les fibres kératiniques, une composition comprenant au moins un activateur des récepteurs de type PPAR tel que défini précédemment.

Les compositions selon l'invention peuvent être administrées par voie orale ou appliquées localement sur les zones à traiter. L'administration ou l'application pourra être réalisée quotidiennement, pendant une durée de plusieurs semaines et le traitement pourra être renouvelé périodiquement, selon l'individu à traiter.

On va maintenant donner, à titre nullement limitatif, plusieurs exemples destinés à illustrer la présente invention.

EXEMPLE 1 Résultats du test de transactivation PPARs

L'activation des récepteurs PPAR par un agoniste (activateur) dans des cellules HeLN conduit à l'expression d'un gène reporter, la luciférase, qui, en présence d'un substrat génère de la lumière. La modulation des récepteurs PPAR est mesurée en quantifiant la luminescence produite après incubation des cellules en présence d'un agoniste de référence. Les ligands vont déplacer l'agoniste de son site. La mesure de l'activité se fait par la quantification de la lumière produite. Cette mesure permet de déterminer l'activité modulatrice des composés selon l'invention par la détermination de la constante qui représente l'affinité de la molécule pour le récepteur PPAR. Cette valeur pouvant fluctuer selon l'activité basale et l'expression du récepteur, on la dénomine Kd apparent (KdApp en nM).

Pour déterminer cette constante, les cellules sont en contact avec une concentration du produit à tester et une concentration de l'agoniste de référence, l'acide 2-(4-{2-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-heptyl-ureido]-ethyl}-phenylsulfanyl)-2-methyl-propionique pour PPARα, l'acide {2-Methyl-4-[4-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-thiazol-5-ylmethylsulfanyl]-phenoxy}-acetique pour PPARδ et le 5-{4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-benzyl}-thiazolidine-2,4-dione pour PPARγ. Des mesures sont également réalisées pour les témoins agoniste total avec les mêmes produits.

Les lignées cellulaires HeLN utilisées sont des transfectants stables contenant les plasmides ERE-βGlob-Luc-SV-Neo (gène reporter) et PPAR (α, δ, γ) Gal-hPPAR. Ces cellules sont ensemencées en plaques 96 puits à raison de 10 000 cellules par puit dans 100µl de milieu DMEM sans rouge de phénol et supplémenté par 10% de sérum de veau délipidé. Les plaques sont ensuite incubées à 37°C, 7% CO_2 pour 16 heures.
Les différentes dilutions des produits à tester et du ligand de référence sont rajoutées à raison de 5 µl par puits. Les plaques sont ensuite incubées 18 heures à 37°C, 7% CO_2.
Le milieu de culture est éliminé par retournement et 100 µl d'un mélange 1 :1 PBS/Luciferine est ajouté à chaque puit. Après 5 minutes, les plaques sont lues par le lecteur de luminescence.

Les composés testés, nommés exemples 1 à 8 dans le tableau suivant sont:
Exemple 1. 5-{4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-benzyl}-thiazolidine-2,4-dione,
Exemple 2. N- Methyl-N-[4'-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-biphenyl-3-ylmethyl]-6-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-naphthalene-2-carboxylamide,
Exemple 3. Acide (S)-3-[3'-(3-Heptyl-1-methyl-ureido)-biphenyl-4-yl]-2-[2-(1-phenyl-methanoyl)-phenylamino]-propionique,
Exemple 4. N-méthyl-N-[4'-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-biphenyl-3-ylmethyl]6-propoxy-naphthalene-2-carboxylamide,
Exemple 5. Acide (S)-2-Ethoxy-3-{3'-[(methyl-octanoyl-amino)-methyl]-biphenyl-4-yl}-propionique,
Exemple 6. Acide 2-{3'-[({1-[6-(2-Methoxy-ethoxymethoxy)-naphthalen-2-yl]-methanoyl}-methyl-amino)-methyl]-biphenyl-4-ylamino}-benzoïque,
Exemple 7. Acide (S)-3-{3'-[3-(4-Dimethylamino-phenyl)-1-methyl-ureido]-biphenyl-4-yl}-2-[2-(1-phenyl-methanoyl)-phenylamino]-propionique,
Exemple 8. Acide 2-(4-{2-[3-(2,4-Difluoro-phenyl)-1-heptyl-ureido]-ethyl}-phenylsulfanyl)-2-methyl-propionique.

Résultats de transactivation :

Composés	PPAR alpha	PPARs delta	PPAR gamma
	Kd app (nM)	Kd app (en nM)	Kd app (en nM)
Référence 1 PPARα :	200	n.a.	n.a
Référence 2 PPARδ :	n.a.	10	n.a
Référence 3 PPARγ :	n.a	n.a	30
Exemple 1	250	600	250
Exemple 2	n.a	n.a	0.5
Exemple 3	n.a	250	15
Exemple 4	n.a	n.a	1
Exemple 5	500	4000	2
Exemple 6	n.a	n.a	30
Exemple 7	n.a	4000	8
Exemple 8	250	n.a	250

n.a signifie non actif

Ces résultats montrent l'affinité des composés pour les récepteurs PPAR et plus particulièrement la spécificité de l'affinité de certains composés de l'invention pour le sous-type PPARγ, et d'autres pour le sous-type PPARα.

EXEMPLE 2 Evaluation de l'activité d'activateurs PPAR sur la taille des glandes sébacées

L'évaluation de l'activité des composés selon l'invention est réalisée par application topique quotidienne (1 fois par jour, week-end inclus) sur la peau du dos de rats Fuzzy ou OFA femelles pendant 4 semaines. 30 animaux de 9/10 semaines ont été répartis en 6 animaux par groupe.

La méthode d'évaluation consiste en la pesée des animaux en début et fin d'étude et en l'évaluation de la taille des glandes sébacée sur des feuillets épidermiques.

Les animaux sont euthanasiés puis la zone traitée (dos) est épilée et délipidée. Les prélèvements de biopsies de 8 mm sont alors incubés en NaBr 1M. Après séparation de l'épiderme, on effectue des prises de vue des glandes sébacées et les images obtenues sont alors analysées à l'aide du logiciel Tina (quantification de la surface des glandes sébacées, unité arbitraire area [mm^2]), version 2.09g commercialisé par la société Raytest GmbH.

L'analyse statistique est réalisée selon le t-test de Student (logiciel XL commercialisé par Microsoft).

Résultats

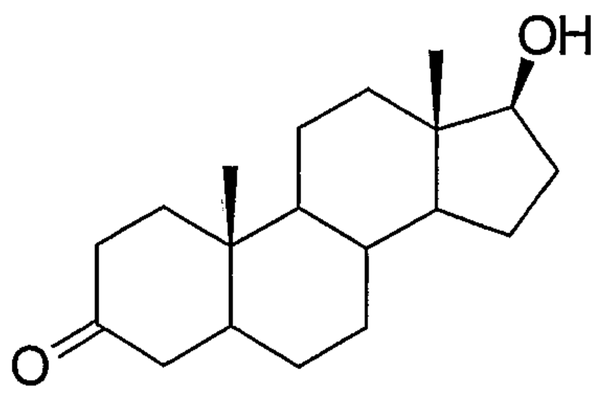
4 études ont été réalisées avec les composés agonistes PPARγ numérotés 1 à 3 dans l'exemple 1, selon la méthode décrite ci-dessus en comparaison avec un témoin positif représenté par l'androgène 5a-androstan-17b-ol-3-one (stimulateur de la production de sébum) et un témoin négatif représenté par un composé antagoniste PPARgamma, le 1-{2-[(S)-2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl -oxazol-4-yl) -ethoxy]-phenyl} -1-(5-propyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl) -ethylamino]-phenyl}-1-phenyl-methanone.

Dans le contrôle, les animaux ne sont traités avec aucun principe actif, le contrôle est de l'acétone.

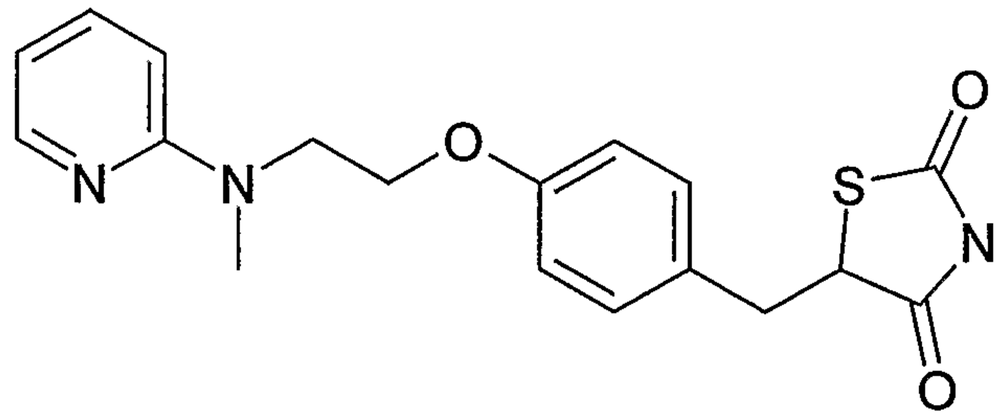
Les résultats sont exprimés par la moyenne des inductions relatives ("Moy IR") avec la valeur de l'écart standard à la moyenne ("Moy esm").

t-test Student ("stat"): NS non significatif
* p< 0.05
** p< 0.01
*** p< 0.001

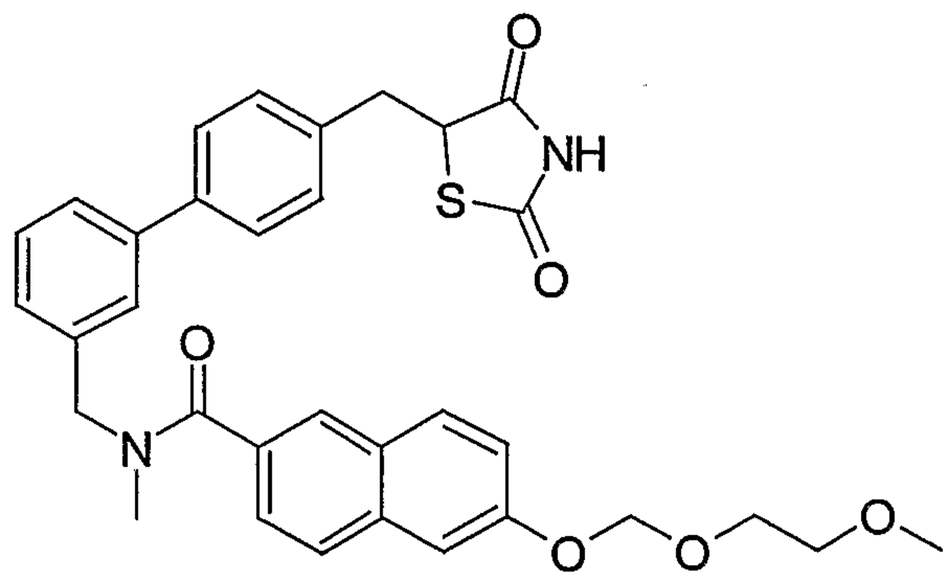
Témoin positif (stimule la sécrétion de sébum): 5a-androstan-17b-ol-3-one



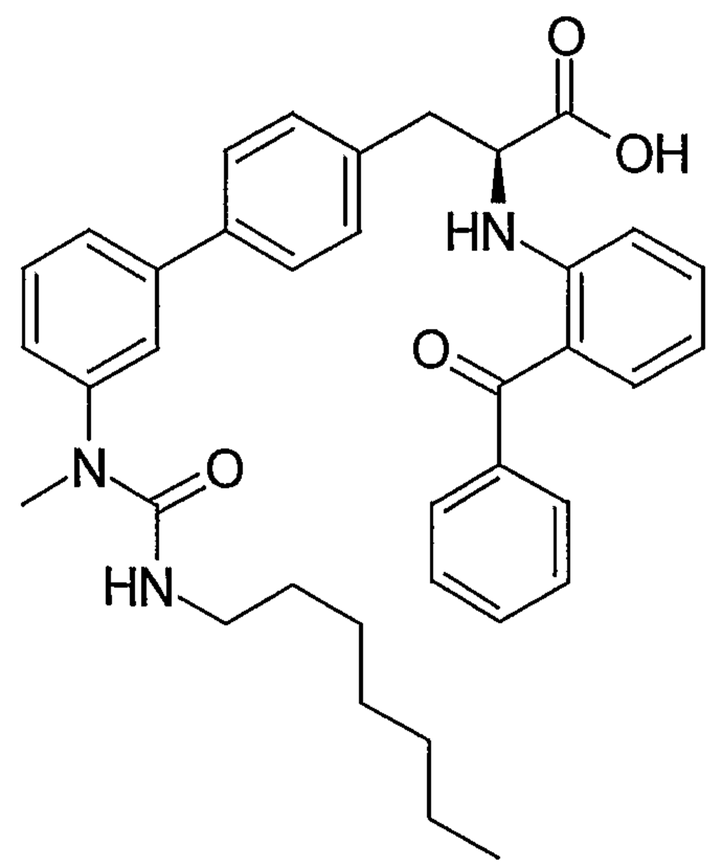
Exemple 1 : 5-{4-[2-(Methyl-pyridin-2-yl-amino)-ethoxy]-benzyl}-thiazolidine-2,4-dione



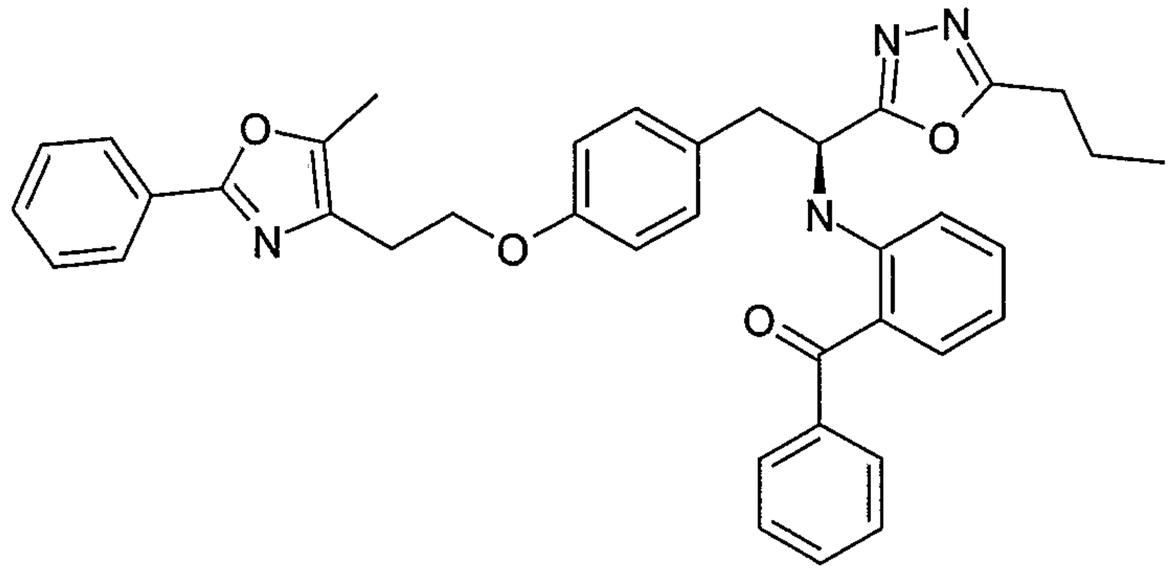
Exemple 2 : N-méthyl-N-[4'-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-biphenyl-3-ylmethyl]-6-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-naphthalene-2-carboxylamide



Exemple 3 : Acide (S)-3-[3'-(3-Heptyl-1-methyl-ureido)-biphenyl-4-yl]-2-[2-(1-phenyl-methanoyl)-phenylamino]-propionique



Témoin négatif (antagoniste PPARγ): 1-{2-[(S)-2-{4-[2-(5-Methyl-2-phenyl-oxazol-4-yl)-ethoxy]-phenyl}-1-(5-propyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-ethylamino]-phenyl}-1-phenyl-methanone



Etude 1 :

Composé	Moy IR	Moy esm	stat
Contrôle	1.00	0.09	-
Témoin positif (0.3%)	1.73	0.08	***
Exemple 1 0.1%	0.73	0.06	NS
Exemple 1 0.3%	0.55	0.04	*
Exemple 1 1%	0.51	0.02	***

Etude 2 :

Composés	Moy IR	Moy esm	stat
Contrôle	1.00	0.05	-
Exemple 1 0.1%	0.83	0.03	*
Exemple 2 0.003%	0.82	0.05	*
Exemple 2 0.03%	0.75	0.03	**
Exemple 2 0.3%	0.65	0.03	***

Etude 3 :

Composés	IR Moy	IR esm	stat
Contrôle	1.00	0.03	-
Exemple2 0.3%	0.66	0.06	***
Exemple 3 0.01%	1.02	0.07	NS

Exemple 3 0.1%	0.84	0.07	NS
Exemple 3 1%	0.74	0.05	**

Etude 4 :

Composés	**IR Moy**	**IR esm**	**Stat**
Contrôle	1.00	0.03	-
Exemple 2 0.3%	0.67	0.06	***
Témoin négatif 0.01%	1.12	0.05	NS
Témoin négatif 0.1%	1.08	0.09	NS
Témoin négatif 1%	1.08	0.03	NS

Ces résultats montrent bien que les composés activateurs PPAR, en particulier les activateurs PPARγ spécifiques, diminuent de manière significative la taille des glandes sébacées par rapport à celle obtenue avec le témoin positif, contrairement à l'antagoniste PPARgamma.

EXEMPLE 3 : Exemples de formulations

Dans cet exemple, on a illustré diverses formulations concrètes à base des composés selon l'invention.

A- VOIE ORALE

(a) Comprimé de 0,2 g

- Composé de l'exemple 1	0,001 g
- Amidon	0,114 g
- Phosphate bicalcique	0,020 g
- Silice	0,020 g
- Lactose	0,030 g
- Talc	0,010 g
- Stéarate de magnésium	0,005 g

(b) Suspension buvable en ampoules de 5 ml

- Composé de l'exemple 2	0,001 g
- Glycérine	0,500 g
- Sorbitol à 70%	0,500 g
- Saccharinate de sodium	0,010 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle	0,040 g
- Arome	qs
- Eau purifiée	qsp5 ml

B- VOIE TOPIQUE

(a) Onguent

- Composé de l'exemple 6		0,300 g
- Vaseline blanche codex	qsp	100 g

(b) Lotion

- Composé de l'exemple 8	0,100 g
- Polyéthylène glycol (PEG 400)	69,900 g
- Ethanol à 95%	30,000 g

(f) Crème Huile-dans-Eau non ionique

- Composé de l'exemple 5		1,000 g
- Alcool cétylique		4,000 g
- Monostéarate de glycérole		2,500 g
- Stéarate de PEG 50		2,500 g
- Beurre de karité		9,200 g
- Propylène glycol		2,000 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle		0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle		0,075 g
- Eau déminéralisée stérile	qsp	100 g

REVENDICATIONS

1- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, ledit activateur des récepteurs de type PPAR ou ladite composition étant destiné à réguler la taille des glandes sébacées.

2- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit activateur des récepteurs de type PPAR ou ladite composition est destiné à inhiber la production de sébum par les glandes sébacées.

3- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'activateur des récepteurs de type PPAR présente, pour au moins un des sous-types PPAR α, γ, δ, une constante de dissociation Kdapp inférieure ou égale à 500nM et avantageusement inférieure ou égale à 100 nM.

4- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'activateur PPAR présente pour au moins le sous-type PPAR-γ, une constante de dissociation Kdapp inférieure ou égale à 500nM et avantageusement inférieure ou égale à 100 nM.

5- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'activateur des récepteurs de type PPAR-γ est spécifique.

6- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est conditionnée sous une forme convenant à une application par voie topique.

7- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que l'activateur des récepteurs de type PPAR est utilisé à une concentration comprise entre 0,001 % et 10 % en poids, de préférence entre 0,01 et 1 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

8- Utilisation d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon l'une des revendications 1 à 7 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à au traitement de la dermite périorale, des pathologies liées à l'hyperplasie des glandes sébacées telles que l'hyperplasie héréditaire des glandes sébacées, la surproduction de sébum liée à des désordres hormonaux tels l'hyperandrogénie d'origine endocrinienne.

9- Utilisation non thérapeutique d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon l'une des revendications 1 à 7 dans une composition cosmétique, en tant qu'agent matifiant.

10- Utilisation non thérapeutique d'au moins un activateur des récepteurs de type PPAR selon l'une des revendications 1 à 7 dans une composition cosmétique, en tant qu'agent anti-pelliculaire.

11- Procédé cosmétique pour le traitement des peaux grasses, caractérisé en ce que l'on administre ou que l'on applique sur la peau, les muqueuses ou les fibres kératiniques, une composition comprenant au moins un activateur des récepteurs de type PPAR tel que défini dans l'une des revendications 1 à 7.

12- Procédé cosmétique pour la prévention et/ou le traitement d'un cuir chevelu à tendance pelliculaire, caractérisé en ce que l'on administre ou que l'on applique sur la peau, les muqueuses ou les fibres kératiniques, une composition comprenant au moins un activateur des récepteurs de type PPAR tel que défini dans l'une des revendications 1 à 7.