

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 908 652**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **07 00420**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/49** (2006.01), A 61 Q 5/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.01.07.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 23.05.08 Bulletin 08/21.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés : Division demandée le 22/01/07 bénéficiant de la date de dépôt du 20/06/06 de la demande initiale n° 06 52556.

⑦1 Demandeur(s) : *L'OREAL Société anonyme* — FR.

⑦2 Inventeur(s) : *COMMO STEPHANE.*

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : *L'OREAL.*

⑤4 UTILISATION D'ETHOXUQUINE POUR LE TRAITEMENT DE LA CANITIE.

⑤7 La présente invention se rapporte à l'utilisation d'ethoxyquine pour le traitement de la canitie ainsi qu'à des compositions comprenant dans un milieu cosmétiquement acceptable de l'ethoxyquine associé à un autre actif choisi parmi les agents de lutte des états desquamatifs du cuir chevelu, des extraits végétaux à activité propigmentante et un agent ralentissant la chute des cheveux ou favorisant leur repousse.

FR 2 908 652 - A1



La présente invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'ethoxyquine pour traiter la canitie.

5 Le follicule pileux est une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'enfonce jusqu'aux couches profondes du derme. La partie inférieure, ou bulbe pileux, comporte elle-même une invagination dans laquelle se trouve la papille dermique. La partie inférieure du bulbe est une zone de prolifération cellulaire où se trouvent les précurseurs des cellules kératinisées constituant le cheveu. Les cellules en ascension issues de ces précurseurs se kératinisent progressivement dans la partie supérieure du bulbe, et cet ensemble de cellules
10 kératinisées formera la tige pileuse.

La couleur des cheveux et des poils repose notamment sur la présence en quantités et ratios variables de deux groupes de mélanines : les eumélanines (pigments bruns et noirs) et les phéomélanines (pigments rouges et jaunes). La pigmentation du cheveu et des poils
15 requiert la présence de mélanocytes au niveau du bulbe du follicule pileux. Ces mélanocytes sont dans un état actif, c'est-à-dire qu'ils synthétisent des mélanines. Ces pigments sont transmis aux kératinocytes destinés à former la tige pileuse ce qui conduira à la pousse d'un cheveu ou d'un poil pigmenté. Cette structure est appelée ci-après « unité folliculaire de pigmentation ».

20 Chez les mammifères, la mélanogénèse implique au moins trois enzymes : la tyrosinase, la DOPAchrome tautomérase (TRP-2, pour Tyrosinase Related Protein 2) et la DHICAoxydase (TRP-1, pour Tyrosinase Related Protein 1).

La tyrosinase est l'enzyme qui initie la biosynthèse des mélanines. Elle est également décrite comme étant l'enzyme limitante de la mélanogénèse.

25 La TRP-2 catalyse la tautomérisation du DOPAchrome en acide 5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylique (DHICA). En l'absence de TRP-2, le DOPAchrome subit une décarboxylation spontanée pour former le 5,6-dihydroxyindole (DHI).

DHICA et DHI sont tous deux des précurseurs de pigments, TRP-1 oxyde les molécules de DHICA pour former des dérivés de quinones (Pawelek JM and Chakraborty AK. The
30 enzymology of melanogenesis. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne J-P. The Pigmentary System: Physiology and Pathophysiology. New York: Oxford university press; 1998. p. 391-400).

Les trois enzymes, tyrosinase, TRP-2 et TRP-1, apparaissent spécifiquement impliquées dans la mélanogénèse. De plus, l'activité de ces trois enzymes a été décrite comme nécessaire à l'activité maximale de biosynthèse des eumélanines.

5 Le cheveu et le poil subissent un cycle. Ce cycle comprend une phase de croissance (phase anagène), une phase de dégénérescence (phase catagène) et une phase de repos (phase télogène) à la suite de laquelle une nouvelle phase anagène se développera. En raison de ce cycle pileux, et contrairement à l'unité de pigmentation épidermique, l'unité folliculaire de pigmentation doit également être cycliquement renouvelée.

10

La canitie (blanchissement naturel des cheveux) est liée à une raréfaction spécifique et progressive des mélanocytes des cheveux affectant à la fois les mélanocytes du bulbe pileux et les cellules précurseur de mélanocytes (Commo et al. Br J Dermatol 2004 ;150 :435-443). D'autres types cellulaires présents dans les follicules pileux ne sont

15

pas affectés. De plus, cette raréfaction de mélanocytes n'est pas observée dans l'épiderme. La cause de cette raréfaction progressive et spécifique de mélanocytes et précurseurs de mélanocytes dans le follicule pileux n'est à ce jour pas identifiée.

20

Il apparaît donc nécessaire de lutter contre la disparition des mélanocytes des follicules pileux humains, processus affectant à la fois les mélanocytes actifs des bulbes et les mélanocytes quiescents de la région supérieure des follicules pileux, pour lutter contre la canitie.

25

La Demanderesse a identifié un moyen de lutter contre le blanchissement des cheveux en agissant sur l'enzyme TRP-2 (WO 03/103568) notamment par l'augmentation du taux de GSH. En effet, elle a mis en évidence que l'expression de l'enzyme TRP-2 est corrélée à un taux plus élevé de GSH dans les mélanocytes, l'expression de TRP-2 induit une augmentation du taux de GSH dans les mélanocytes. Ainsi dans les mélanocytes qui n'expriment pas TRP-2 (par exemple, les précurseurs de mélanocytes du cheveu), il y a un

30

taux de GSH bas en comparaison des mélanocytes qui expriment l'enzyme TRP-2 (par exemple, tous les mélanocytes de la peau).

La Demanderesse a donc identifié une nouvelle cible pour le traitement de la canitie, plus particulièrement, elle a mis en évidence que les composés capables d'augmenter le taux de GSH dans les mélanocytes déficients en TRP-2 augmentent la viabilité de ces mélanocytes,

diminuent le blanchissement des cheveux et conduisent, contrairement à leur effet dépigmentant décrit dans la littérature, à la restauration de la pigmentation des cheveux (FR04/13756).

- 5 La Demanderesse a maintenant mis en évidence que l'ethoxyquine (6-ethoxy-2,2,4-triméthyl-1H-quinoline, encore appelée ethoxy triméthyl dihydro quinoleine) par sa capacité d'augmenter le taux de GSH dans les mélanocytes, s'oppose au blanchissement des cheveux, et conduisent à la restauration de la pigmentation des cheveux.
- 10 Ainsi l'objet de la présente invention se rapporte à l'utilisation d'ethoxyquine comme agent permettant de prévenir, limiter ou arrêter la progression de la canitie, et maintenir et/ou favoriser la re-pigmentation naturelle des cheveux et/ou des poils.

En particulier, l'objet de l'invention concerne l'utilisation d'ethoxyquine pour prévenir et/ou
15 limiter et/ou arrêter le développement de la canitie.

L'objet de l'invention se rapporte aussi à l'utilisation d'ethoxyquine pour maintenir la pigmentation naturelle des cheveux et/ou des poils gris.

- 20 Un objet de l'invention est également une composition pour lutter contre la canitie, comprenant dans un milieu cosmétiquement acceptable, de l'ethoxyquine associé à un autre actif capillaire choisi parmi les agents de lutte des états desquamatifs du cuir chevelu et/ou des extraits végétaux à activité pro-pigmentante.

- 25 La présente invention se rapporte aussi à une composition pour lutter contre la canitie comprenant dans un milieu cosmétiquement acceptable, de l'ethoxyquine, associé à un agent ralentissant la chute des cheveux ou favorisant leur repousse.

- La composition selon l'invention comprend une quantité d'ethoxyquine comprise entre 0,001
30 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition, préférentiellement entre 0,01 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition et encore plus préférentiellement entre 0,1 et 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut être administrée par voie orale ou appliquée

topiquement sur la peau (sur toute zone cutanée du corps recouverte de poils) et/ou le cuir chevelu.

5 Par voie orale, la composition selon l'invention peut de l'ethoxyquine en solution dans un liquide alimentaire tel qu'une solution aqueuse ou hydroalcoolique, éventuellement aromatisée. Ils peuvent également être incorporés dans un excipient solide ingérable et se présenter par exemple sous forme de granulés, de pilules, de comprimés ou de dragées. Ils peuvent également être placés en solution dans un liquide alimentaire conditionné lui-même éventuellement dans des capsules ingérables.

10

Selon le mode d'administration, la composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées, particulièrement en cosmétologie.

Une composition préférée de l'invention est une composition cosmétique adaptée à une application topique sur le cuir chevelu et/ou la peau.

15

Pour une application topique, la composition utilisable selon l'invention peut être notamment sous la forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou 20 de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Elle peut ainsi se présenter sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray, de suspension, de 25 shampooing, d'aérosol ou de mousse. Elles peuvent être anhydres ou aqueuses. Elle peut également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

30 La composition utilisable selon l'invention peut en particulier être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, de masque.

La composition cosmétique selon l'invention sera préférentiellement une crème, une lotion capillaire, un shampoing ou un après-shampoing.

- 5 Les quantités des différents constituants des compositions utilisables selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

10 Lorsque la composition utilisable selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5% à 80% en poids, et de préférence de 5% à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les cires, les émulsifiants et les co-émulsifiants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsifiant et le co-émulsifiant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3% à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsion
15 peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition utilisable selon l'invention est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90% du poids total de la composition.

- 20 Dans une variante de l'invention, la composition sera telle que l'ethoxyquine est encapsulé dans un enrobage tel que des microsphères, des nanosphères, des oléosomes ou des nanocapsules.

Ce type de formulation s'avère avantageux car il permet de cibler spécifiquement le follicule pileux et ainsi la libération de l'actif sur son site d'action.

25

A titre d'exemple, les microsphères pourront être préparées selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 0 375 520.

- 30 Les nanosphères pourront se présenter sous forme de suspension aqueuse et être préparées selon les méthodes décrites dans les demandes de brevet FR 0015686 et FR 0101438.

Les oléosomes consistent en une émulsion huile dans eau formée par des globules huileux pourvus d'un enrobage cristal liquide lamellaire dispersé dans une phase aqueuse (voir les demandes de brevet EP 0 641 557 et EP 0 705 593).

- 5 L'ethoxyquine pourra aussi être encapsulé dans des nanocapsules consistant en un enrobage lamellaire obtenu à partir d'un tensio-actif siliconé (voir la demande de brevet EP 0 780 115), les nanocapsules pourront également être préparées à base de polyesters sulfoniques hydrodispersibles (voir la demande de brevet FR 0113337).
- 10 L'ethoxyquine pourra également être complexé à la surface de globules huileux cationiques, quelque soit leur taille (voir les demandes de brevet EP 1 010 413, EP 1 010 414, EP 1 010 415, EP 1 010 416, EP 1 013 338, EP 1 016 453, EP 1 018 363, EP 1 020 219, EP 1 025 898, EP 1 120 101, EP 1 120 102, EP 1 129 684, EP 1 160 005 et EP 1 172 077).
- 15 L'ethoxyquine peut enfin être complexé à la surface de nanocapsules ou nanoparticules pourvues d'un enrobage lamellaire (Voir EP 0 447 318 et EP 0 557 489) et contenant un tensio-actif cationique à la surface (voir les références citées précédemment pour les tensio-actifs cationiques).
- 20 En particulier, on préférera une composition telle que l'enrobage contenant l'ethoxyquine a un diamètre inférieur ou égale à 10 μm . Lorsque l'enrobage ne forme pas une vésicule sphérique, on entend par diamètre la dimension la plus grande de la vésicule.

- De façon connue, la composition selon l'invention peut contenir également des adjuvants
- 25 habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01% à 10% du poids total de la composition. Ces
 - 30 adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Les compositions utilisables selon l'invention peuvent associer l'ethoxyquine à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation des cellules de la peau tels que le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, les modulateurs de l'AMPc tels que les dérivés de POMC, l'adénosine, ou la forskoline et ses dérivés, les prostaglandines et leurs dérivés, la triiodotrionine et ses dérivés ;
- des extraits de végétaux tels que ceux d'Iridacées ou de soja, extraits pouvant alors contenir ou non des isoflavones ;
- des extraits de micro-organismes ;
- les agents anti-radicaux libres tels que l' α -tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases ou ses mimétiques, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les anti-séborrhéiques tels que certains acides aminés soufrés, l'acide 13-cis rétinoïque, l'acétate de cyprotérone ;
- les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu comme le zinc pyrithione, le disulfure de sélénium, le climbazole, l'acide undécylénique, le Kétoconazole, la piroctone olamine (octopirox) ou la ciclopiroctone (ciclopirox) ;
en particulier, il pourra s'agir d'actifs stimulant la repousse et/ou favorisant le ralentissement de la chute des cheveux, on peut plus particulièrement citer à titre non limitatif :
 - les esters d'acide nicotinique, dont notamment le nicotinate de tocophérol, le nicotinate de benzyle et les nicotinates d'alkyles en C₁-C₆ comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle ;
 - les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans les brevets US 4,139,619 et US 4,596,812 ; l'Aminexil ou 2,4 diamino pyrimidine 3 oxyde décrit dans WO96/09048 ;
- les agents inhibiteur de la lipoxygenase ou inducteur de la cyclooxydase favorisant la repousse des cheveux comme ceux décrits par la Demanderesse dans la demande de brevet européen EP 0 648 488 ;
- les agents antibactériens tels que les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines, et notamment l'Erythromycine ;
- les agents antagonistes de calcium, comme la Cinnarizine, la Nimodipine et la Nifedipine ;
- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues, ou la thyroxine et ses sels ;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol et la flutamide ;
- des inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens des 5- α -réductases tels que ceux décrits

par la Demanderesse dans les demandes de brevet européen EP 0 964 852 et EP 1 068 858 ou encore le finastéride ;

- des agonistes des canaux potassiques dépendant de l'ATP tels que la cromakalim et le nicorandil ;

- 5 - des extraits végétaux à activité pro-pigmentante comme les extraits de chrysanthème tels que décrits dans FR 2768343 et les extraits de Sanguisorba décrits dans FR 2782920.

De préférence, l'ethoxyquine est associé à au moins un autre actif capillaire choisi parmi les agents de lutte des états desquamatifs du cuir chevelu, des agents ralentissant la chute des
10 cheveux ou favorisant leur repousse, des extraits végétaux à activité propigmentante.

Un autre objet de la présente invention se rapporte à un procédé de traitement cosmétique de la canitie caractérisé en ce qu'on administre ou qu'on applique sur la zone à traiter une composition telle que définie précédemment comprenant l'ethoxyquine.

15

L'invention se rapporte aussi à un procédé de traitement cosmétique destiné à maintenir la pigmentation naturelle des cheveux et/ou des poils gris ou blancs caractérisé en ce qu'on administre ou qu'on applique sur la zone à traiter une composition telle que définie précédemment comprenant l'ethoxyquine.

20

Les procédés de traitement de la canitie et de pigmentation des cheveux et/ou des poils gris ou blancs peuvent également consister en l'ingestion d'une composition comprenant l'ethoxyquine.

25

Les zones à traiter peuvent être, par exemple et sans aucune limitation, le cuir chevelu, les sourcils, la moustache et/ou la barbe et toute zone de la peau recouverte de poils.

30

Plus particulièrement, les procédés de traitement cosmétique de la canitie et de pigmentation naturelle des cheveux et/ou poils gris ou blancs consistent à appliquer une composition comprenant l'ethoxyquine.

Les procédés de traitement cosmétique pour lutter contre la canitie et/ou pour maintenir la pigmentation naturelle des cheveux et/ou des poils gris ou blancs peut par exemple consister à appliquer la composition sur les cheveux et le cuir chevelu, le soir, garder la

composition toute la nuit et éventuellement effectuer un shampoing le matin ou laver les cheveux à l'aide de cette composition et à laisser à nouveau en contact quelques minutes avant de rincer. La composition conforme à l'invention s'est révélée particulièrement intéressante lorsqu'elle est appliquée sous forme de lotion capillaire, éventuellement rincée
5 ou même sous forme d'un shampoing.

Exemple 1 : Mise en évidence de la protection des mélanocytes TRP-2(-) par les composés de l'invention

10

Le principe de cet essai est le suivant :

- a- mise en culture de deux types cellulaires exprimant TRP-2 et n'exprimant pas TRP-2, respectivement Cell-TRP2(+) et Cell-TRP2(-), de préférence les cellules sont des mélanocytes ;
- 15 b- ajout au milieu de culture des cellules Cell-TRP2(-) du composé à tester ;
- c- incubation des cultures pendant un temps suffisamment long pour permettre l'augmentation du taux de GSH dans les cellules ;
- d- exposition des cellules à une condition induisant la mort cellulaire ou la sénescence ;
- e- mesure de la mortalité cellulaire ou de la sénescence.

20

Dans le cas présent, il a été mesuré la capacité de l'ethoxyquine de compenser l'expression faible de TRP-2 dans la lignée WM35 sauvage en protégeant cette lignée cellulaire lorsque ces cellules sont exposées à un stress H₂O₂.

L'effet de ces composés peut aussi être mesuré sur les mélanocytes dans un bulbe
25 maintenu en survie ou sur des cellules TRP-2 (+) vs (-) obtenues à partir de mélanocytes humains normaux.

L'étude a été réalisée à l'aide de la lignée de mélanocytes humains WM35, qui exprime très faiblement TRP-2 (Pak BJ et al. Melanoma Res. 2000 ;10 :499), appelée la lignée
30 «sauvage » dans l'étude et d'une lignée cellulaire dérivée de la lignée WM35 qui exprime fortement TRP-2 appelée le « clone-2 » dans l'étude, obtenue par transfection d'un vecteur d'expression codant pour TRP-2.

Pour la réalisation du test, les cellules sont ensemencées à la densité de $2,5 \times 10^4$ cellules/puits puis traitées par l'ethoxyquine à des concentrations comprises entre 1 à 100 μM .

- 5 Après 24h les cellules sont exposées à un stress induit par H_2O_2 .
La viabilité cellulaire est mesurée 24h après le stress à l'aide du bleu Alamar (UP669413, Uptima, Interchim).

10 Exemple 2 - Compositions

	<u>- Gel traitant</u>	
	ethoxyquine	0,75 g
	Huiles essentielles d'Eucalyptus	1 g
15	Econazole	0,2 g
	Lauryl polyglyceryl 6 cetearyl glycoether	1,9 g
	Conservateurs	qs
	Carbopol 934P vendu par la société BF Goodrich Corporation	0,3 g
	Agent de neutralisation	qs pH 7
20	Eau	100 g
	qsp	

Ce gel est appliqué sur les zones à traiter deux fois par jour (matin et soir) avec un massage terminal. Après trois mois d'application, on observe une repigmentation des poils ou cheveux de la zone traitée.

REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'ethoxyquine et leur mélange pour prévenir et/ou limiter et/ou arrêter le développement de la canitie.
5
2. Utilisation selon la revendication 1 pour maintenir et/ou restaurer la pigmentation naturelle des cheveux et/ou des poils gris.
3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que ledit composé est administré par voie topique ou orale.
10
4. Composition cosmétique comprenant dans un milieu cosmétiquement acceptable de l'ethoxyquine associé à un autre actif choisi parmi les agents de lutte des états desquamatifs du cuir chevelu et/ou des extraits végétaux à activité propigmentante.
15
5. Composition cosmétique comprenant dans un milieu cosmétiquement acceptable de l'ethoxyquine associé à un agent ralentissant la chute des cheveux ou favorisant leur repousse.
- 20 6. Composition selon la revendication 4 ou 5, caractérisée en ce que ledit composé est encapsulé dans un enrobage tel que des microsphères, des nanosphères, des oléosomes ou des nanocapsules.
- 25 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisée en ce qu'elle est adaptée à une application topique sur le cuir chevelu et/ou sur les zones de la peau recouvertes de poils.
- 30 8. Procédé de traitement cosmétique de la canitie, caractérisé en ce qu'on administre oralement ou qu'on applique topiquement sur la zone à traiter une composition comprenant de l'ethoxyquine.