



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/05/10
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/12/08
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/12/03
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/11/09
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/001166
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/116068
(30) Priorité/Priority: 2004/05/11 (FR0405069)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07K 14/685* (2006.01),
A61K 47/48 (2006.01), *C07K 5/04* (2006.01),
C07K 7/06 (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
HOCQUAUX, MICHEL, FR;
PINEL, ANNE-MARIE, FR;
MARTINEZ, JEAN, FR;
SUBRA, GILLES, FR

(73) Propriétaires/Owners:
INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE,
FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS), FR; ...

(54) Titre : PEPTIDES OU CONJUGUES PEPTIDIQUES DERIVES DE LA MSH ET LEUR UTILISATION DANS LE
TRAITEMENT COSMETIQUE DE LA CANITIE

(54) Title: PEPTIDES OR PEPTIDIC CONJUGATE DERIVATIVES OF MSH AND THE USE THEREOF FOR
COSMETICALLY FIGHTING AGAINST CANITIES

(57) **Abrégé/Abstract:**

La présente invention concerne un peptide répondant à la formule (I) W-DPhe-Arg- Z (I) et son conjugué peptidique répondant à la formule (II) A-W-DPhe-Arg-Z (II) dans lesquelles : A représente le radical correspondant à un acide monocarboxylique de formule générale (III) HOOC-R (III) dans laquelle R représente un radical aliphatique en C₁-C₂₄, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations, l'acide lipoïque ou sa forme réduite l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine, ou l'acide phénylbutyrique W représente His, Ala-His, Ala-Ala-His, Nle-Ala-His, DTrp-Ala-His, Nle-Trp-His, Lys, Ala-Lys, Nle-Ala-Lys, Orn, Ala-Orn, Nle-Ala-Orn, Ala, Nle-Ala-Ala, Arg, Ala-Arg, Nle-Ala-Arg, Nle-Ala-DTrp ou une liaison dans le cas des composés de formule II, Z représente NH₂, OH, OR dans lequel R représente un radical aliphatique en C₁-C₂₄ linéaire ou ramifié, TrpNH₂, NapNH₂, TpiNH₂, TicNH₂, AlaNH₂, TrpOH, NapOH, TpiOH, TicOH, AlaOH, PheNH₂, ou PheOH, à l'exception du conjugué peptidique pour lequel A représente le radical correspondant à l'acide acétique, W représente Nle-Ala-His et Z représente TrpNH₂, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques. La présente invention concerne en outre l'utilisation de ces composés dans le traitement cosmétique de la canitie.



(73) **Propriétaires(suite)/Owners(continued):**UNIVERSITE DE MONTPELLIER I, FR; UNIVERSITE MONTPELLIER II, FR

(74) **Agent:** NORTON ROSE FULBRIGHT CANADA LLP/S.E.N.C.R.L., S.R.L.

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

VERSION CORRIGÉE

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
8 décembre 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/116068 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07K 14/685, 7/06, 5/04, A61K 47/48

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2005/001166

(22) Date de dépôt international : 10 mai 2005 (10.05.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0405069 11 mai 2004 (11.05.2004) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
INSTITUT EUROPEEN DE BIOLOGIE CELLULAIRE [FR/FR]; 18, avenue de l'Europe, F-31520 Ramonville St Agne (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75016 Paris (FR). **UNIVERSITE DE MONTPELLIER I** [FR/FR]; 5, boulevard Henri IV, F-34006 Montpellier (FR). **UNIVERSITE MONTPELLIER II** [FR/FR]; Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier Cedex 5 (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **HOC-QUAUX, Michel** [FR/FR]; 70, rue du Rendez-vous, F-75012 Paris (FR). **PINEL, Anne-Marie** [FR/FR]; 1, rue Raymond Delmotte, F-31400 Toulouse (FR). **MARTINEZ, Jean** [FR/FR]; 9, rue Jean Moulin, Le Jardin des Muses, F-34720 Caux (FR). **SUBRA, Gilles** [FR/FR]; 74, rue des Cigales, F-34990 Juvignac (FR).(74) Mandataire : **MARTIN, Jean-Jacques**; Cabinet Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PEPTIDES OR PEPTIDIC CONJUGATE DERIVATIVES OF MSH AND THE USE THEREOF FOR COSMETICALLY FIGHTING AGAINST CANITIES

(54) Titre : PEPTIDES OU CONJUGUES PEPTIDIQUES DERIVES DE LA MSH ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT COSMETIQUE DE LA CANITIE

(57) Abstract: The invention relates to a peptide of formula W-DPhe-Arg- Z (I) and to a conjugate thereof of a formula A-W-DPhe-Arg-Z (II), wherein A is a radical corresponding to a monocarboxylic acid of general formula HOOC-R (III), wherein R is an linear or branched possibly substituted by a hydroxy group aliphatic C₁-C₂₄ radical which can comprise one or several unsaturations, preferably from 1 to 6 unsaturations, a lipoic acid or the reduced form thereof, a dihydrolipoic acid, N-lipoyl-lysine or a phenylbutyric acid, W is His, Ala-His, Ala-Ala-His, Nle-Ala-His, DTrp-Ala-His, Nle-Trp-His, Lys, Ala-Lys, Nle-Ala-Lys, Orn, Ala-Orn, Nle-Ala-Orn, Ala, Nle-Ala-Ala, Arg, Ala-Arg, Nle-Ala-Arg, Nle-Ala-DTrp or a bond in case of compounds of formula (II), Z is NH₂, OH and OR, wherein R is a linear or branched aliphatic C₁-C₂₄ radical, TrpNH₂, NapNH₂, TpiNH₂, TicNH₂, AlaNH₂, TrpOH, NapOH, TpiOH, TicOH, AlaOH, PheNH₂, or PheOH, exempting a peptidic conjugate for which A is a radical corresponding to an acetic acid, W is Nle-Ala-His and Z is TrpNH₂ in the form of enantiomers or diastereoisomer and the mixtures thereof including racemic mixtures. The use of the inventive compounds for cosmetically fighting against canities is also disclosed.(57) Abrégé : La présente invention concerne un peptide répondant à la formule (I) W-DPhe-Arg Z (I) et son conjugué peptidique répondant à la formule (II) A-W-DPhe-Arg-Z (II) dans lesquelles : A représente le radical correspondant à un acide monocarboxylique de formule générale (III) HOOC-R (III) dans laquelle R représente un radical aliphatique en C₁-C₂₄, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations, l'acide lipoïque ou sa forme réduite l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine, ou l'acide phénylbutyrique W représente His, Ala-His, Ala-Ala-His, Nle-Ala-His, DTrp-Ala-His, Nle-Trp-His, Lys, Ala-Lys, Nle-Ala-Lys, Orn, Ala-Orn, Nle-Ala-Orn, Ala, Nle-Ala-Ala, Arg, Ala-Arg, Nle-Ala-Arg, Nle-Ala-DTrp ou une liaison dans le cas des composés de formule II, Z représente NH₂, OH, OR dans lequel R représente un radical aliphatique en C₁-C₂₄ linéaire ou ramifié, TrpNH₂, NapNH₂, TpiNH₂, TicNH₂, AlaNH₂, TrpOH, NapOH, TpiOH, TicOH, AlaOH, PheNH₂, ou PheOH, à l'exception du conjugué peptidique pour lequel A représente le radical correspondant à l'acide acétique, W représente Nle-Ala-His et Z représente TrpNH₂, sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques. La présente invention concerne en outre l'utilisation de ces composés dans le traitement cosmétique de la canitie.

WO 2005/116068 A1

WO 2005/116068 A1

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, LT, 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).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement*

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

(48) Date de publication de la présente version corrigée:

16 février 2006

(15) Renseignements relatifs à la correction:

voir la Gazette du PCT n° 07/2006 du 16 février 2006, Section II

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.

**TITRE : PEPTIDES OU CONJUGUES PEPTIDIQUES DERIVES DE LA MSH
ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT COSMETIQUE DE LA
CANITIE**

- 5 L'invention concerne de nouveaux peptides ou conjugués peptidiques dérivés de la MSH et leur utilisation dans le traitement cosmétique de la canitie ou la lutte contre le blanchiment des cheveux.

La couleur des cheveux est déterminée par la concentration dans les kératinocytes
10 de la mélanine produite par les mélanocytes. La pigmentation du cheveu nécessite la présence de mélanocytes au niveau du bulbe du follicule pileux. Les mélanocytes sont des cellules spécialisées qui synthétisent la mélanine. Deux groupes de pigments mélaniques sont formés : les eumélanines et les phéomélanines. Ces pigments sont transmis aux kératinocytes qui forment la tige pilaire. La synthèse de
15 la mélanine ou mélanogénèse fait intervenir la tyrosine qui sous l'action d'une tyrosinase se transforme en mélanine. La tyrosinase est l'enzyme essentielle intervenant dans cette cascade de réaction.

Avec l'apparition des rides, le blanchiment des cheveux est l'un des premiers signes du vieillissement. Les causes d'apparition des cheveux blancs peuvent être multiples
20 et leurs interactions très mal connues : facteurs génétiques, processus de vieillissement, environnement, mode de vie. De nombreuses hypothèses sont émises pour expliquer le processus de vieillissement. L'apparition de cheveux blancs est associée à :

1. Une diminution du nombre de mélanocytes dans les bulbes pileux.
- 25 2. Une diminution de la quantité de mélanine dans la tige pilaire.

Les éléments biochimiques de la coloration sont toujours présents mais inactifs : la fabrication et le transport des mélanines sont progressivement stoppés.

3. Un défaut de transfert de mélanine à partir des mélanosomes dans les kératinocytes. La production de la mélanine au niveau des follicules pileux
30 s'effectue juste au-dessus de la papille dermique. C'est à ce niveau que s'effectue le transfert de mélanine vers les kératinocytes qui donnent naissance à la tige pilaire.

La présente invention porte sur des peptides et conjugués peptidiques dérivés de la MSH.

La MSH ou "Melanocyte Stimulating Hormone" est l'hormone de la pigmentation. La MSH est un régulateur très important de la mélanogénèse. *Exp. Dermatol.*
5 1998/07/43-150. La MSH induit la prolifération mélanocytaire et la synthèse de mélanine.

La présente invention repose sur la recherche de structures peptidiques, activatrices de la mélanogénèse au niveau des mélanocytes du bulbe pileux.

10 Ainsi la demanderesse a découvert de façon surprenante que de nouveaux peptides et conjugués peptidiques contenant au plus 6 aminoacides et comprenant la séquence – DPhe – Arg – avait une action très importante d'activation de la mélanogénèse au niveau des mélanocytes du bulbe pileux.

15 La demande de brevet EP 669 938 décrit des séquences peptidiques comportant au moins la séquence His-Phe-Arg. Toutefois, la phenylalanine peut se trouver sous sa forme D ou L. De plus il est indiqué qu'avantageusement Phe représente homoPhe ou p-fluoroPhe. En outre, dans les exemples seul le D.homoPhe est utilisé et il est par ailleurs précisé que la présence de ce D.homoPhe est très importante pour la
20 stimulation de la mélanogénèse et l'activation de la tyrosinase. Enfin, ce document ne suggère pas que ces peptides aient une action d'activation de la mélanogénèse au niveau des mélanocytes du bulbe pileux et puissent traiter la canitie ou lutter contre le blanchiment des cheveux.

La demande de brevet WO 03/064458 décrit des conjugués peptidiques de formule
25 R-V-Ala-His-X-Y-Trp-NH₂, dans lesquels X peut représenter la phenylalanine sous forme D ou L, Y l'arginine et A un groupe acétyle.

Ainsi le peptide Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂ est décrit.

Toutefois, ces conjugués peptidiques commencent obligatoirement par la séquence Nle-Ala-His et se terminent obligatoirement par la séquence Trp-NH₂. De plus X et
30 Y peuvent représenter d'autres acides aminés que la phenylalanine ou l'arginine. En outre, les peptides ou conjugués peptidiques selon la présente invention ont une

activité supérieure sur la mélanogénèse par rapport au peptide Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂.

Le brevet US 5 714 576 décrit des fragments linéaires analogues de la MSH pouvant, entre autres, stimuler la mélanogénèse. Toutefois, les tests fournis n'ont
 5 été réalisés que sur les grenouilles. En outre ces fragments contiennent au minimum 7 aminoacides au lieu de 6 au maximum comme dans la présente invention. De plus ce document ne suggère pas que des fragments plus petits puissent avoir une activité sur la mélanogénèse. En outre, lorsque les fragments décrits dans ce document contiennent la séquence Hist-DPhe-Arg-Trp, un aminoacide est toujours
 10 présent après le Trp et ces séquences ne contiennent jamais d'acide final Trp NH₂, ce qui n'est pas le cas dans la présente invention.

La présente invention concerne donc un peptide répondant à la formule (I)

W-DPhe-Arg-Z (I)

15 ou son conjugué peptidique répondant à la formule (II)

A-W-DPhe-Arg-Z (II)

dans lesquelles :

A représente le radical correspondant à

- un acide monocarboxylique de formule générale (III)

20 HOOC-R (III)

dans laquelle R représente un radical aliphatique en C₁-C₂₄, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupe hydroxy, pouvant comporter une ou plusieurs insaturations, avantageusement de 1 à 6 insaturations,

- l'acide lipoïque ou sa forme réduite l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine,
 25 ou l'acide phénylbutyrique ;

W représente His, Ala-His, Ala-Ala-His, Nle-Ala-His, DTrp-Ala-His, Nle-Trp-His, Lys, Ala-Lys, Nle-Ala-Lys, Orn, Ala-Orn, Nle-Ala-Orn, Ala, Nle-Ala-Ala, Arg, Ala-Arg, Nle-Ala-Arg, Nle-Ala-DTrp ou une liaison dans le cas des conjugués peptidiques de formule II ;

30 Z représente NH₂, OH, OR₁ dans lequel R₁ représente un radical aliphatique en C₁-C₂₄ linéaire ou ramifié, TrpNH₂, NapNH₂, TpiNH₂, TicNH₂, AlaNH₂, TrpOH, NapOH, TpiOH, TicOH, AlaOH, PheNH₂, ou PheOH ;

à l'exception du composé peptidique pour lequel A représente le radical correspondant à l'acide acétique, W représente Nle-Ala-His et Z représente TrpNH₂;

sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y
5 compris les mélanges racémiques.

Les acides aminés dans le peptide de formule (I) ou son dérivé peptidique de formule (II) peuvent avoir une configuration D, L ou DL si cela n'est pas spécifié autrement.

10 Ainsi, les peptides de formule (I) ou leurs dérivés peptidiques de formule (II) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

15 Les conjugués peptidiques de formule (II) sont des dérivés de faible poids moléculaire qui sont obtenus sous forme d'amides du composé de formule (III).

De plus, les peptides de formule (I) et les conjugués peptidiques de formule (II) peuvent être couplés avec du zinc, sous forme de sel pour former des complexes.

20 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- Lys, la lysine,
- Arg, l'arginine,
- Trp, le tryptophane,
- Nap, la naphtylalanine,
- 25 - Tpi, l'acide tétrahydronorhaman – 3 carboxylique,
- Tic, l'acide tétrahydroisoquinoline – 3 carboxylique,
- Ala, l'alanine,
- Phe, la phénylalanine,
- Nle, la norleucine,
- 30 - His, l'histidine et
- Orn, l'ornithine.

Il est également précisé que les peptides et conjugués peptidiques mentionnés ci-dessus et faisant l'objet de la présente invention, peuvent être obtenus sous la forme terminale NH_2 (autrement dit présentant une fonction amide) et sous la forme terminale OH (autrement dit présentant une fonction acide carboxylique).

5

Avantageusement, l'acide de formule (III) est un acide gras polyinsaturé, c'est-à-dire comprenant de 1 à 6 insaturations. De manière encore plus préférée, il s'agit d'un acide oméga-3.

Parmi ces acides oméga-3 on peut notamment citer l'acide α -linolénique, l'acide
10 cervonique, l'acide timnodonique et l'acide pinolénique. Les acides cervonique, timnodonique et pinolénique sont également connus sous les dénominations respectives d'acide 4,7,10,13,16,19-docosahexaénoïque (DHA), d'acide 5,8,11,14,17-eicosapentaénoïque (EPA) et d'acide 5,9,12-octodécatriénoïque.

Lorsque A représente un acide monocarboxylique de formule générale (III), il peut
15 être avantageusement choisi parmi l'acide acétique, l'acide myristique, l'acide palmitique, les acides hydroxydécénoïques et décénoïques et notamment, l'acide trans-10-hydroxy- Δ^2 -décénoïque et l'acide trans-oxo-9-decène-2-oïque.

Avantageusement, l'acide de formule (III) est un acide choisi parmi l'acide lipoïque
ou sa forme réduite l'acide dihydrolipoïque, la N-lipoyl-lysine ou l'acide
20 phénylbutyrique.

Les conjugués peptidiques pour lesquels A est choisi parmi l'acide lipoïque et l'acide acétique sont tout particulièrement adaptés, dans le cadre de la présente invention.

25

Avantageusement, les conjugués peptidiques de formule générale (II) est tel que A à la définition indiquée ci-dessus,

W représente His, Ala-His, Ala-Ala-His, DTrp-Ala-His, Nle-Trp-His, Lys, Ala-Lys, Nle-Ala-Lys, Orn, Ala-Orn, Nle-Ala-Orn, Ala, Nle-Ala-Ala, Arg, Ala-Arg, Nle-
30 Ala-Arg, Nle-Ala-DTrp ou une liaison

et Z représente NH_2 , OH, OR1 dans lequel R1 représente un radical aliphatique en $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ linéaire ou ramifié, TrpNH_2 , NapNH_2 , TpiNH_2 , TicNH_2 , AlaNH_2 , TrpOH , NapOH , TpiOH , TicOH , AlaOH , PheNH_2 , ou PheOH ;

ou W représente Nle-Ala-His et Z représente NH_2 , OH, OR dans lequel R
5 représente un radical aliphatique en $\text{C}_1\text{-C}_{24}$ linéaire ou ramifié, NapNH_2 , TpiNH_2 , TicNH_2 , AlaNH_2 , TrpOH , NapOH , TpiOH , TicOH , AlaOH , PheNH_2 , ou PheOH .

Avantageusement les peptides et conjugués peptidiques selon la présente invention comprennent au plus 4 aminoacides.

10

Parmi les conjugués peptidiques de l'invention on peut citer les conjugués peptidiques de formules suivantes :

- a- A-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- b- A-Nle-Ala-Lys-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- 15 c- A-Nle-Ala-Arg-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- d- A-Nle-Ala-Orn-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- e- A-Nle-Ala-DTrp-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- f- A-Nle-Ala-Ala-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- g- A-Ala-Ala-His-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- 20 h- A-DTrp-Ala-His-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- i- A-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Nap- NH_2
- j- A-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Phe- NH_2
- k- A-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Ala- NH_2
- l- A-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Tpi- NH_2
- 25 m- A-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Tic- NH_2
- n- A-Nle-Ala-His-DPhe-Arg- NH_2
- o- A-Nle-Trp-His-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- p- A-Ala-His-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- q- A-His-DPhe-Arg-Trp- NH_2
- 30 r- A-His-DPhe-Arg-Phe- NH_2
- s- A-His-DPhe-Arg-Ala- NH_2
- t- A-Lys-DPhe-Arg-Trp- NH_2

u- A-DPhe-Arg-Trp-NH₂

v- A-His-DPhe-Arg-NH₂

w- A-DPhe-Arg-NH₂

dans lesquelles A à la définition indiquée ci-dessus, à la condition que dans le cas
 5 du conjugué de formule a, A ne représente pas un radical correspondant à l'acide
 acétique.

Parmi les conjugués peptidiques de l'invention on peut citer les conjugués
 peptidiques suivants:

- 10 1- Ac-Nle-Ala-Lys-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 2- Ac-Nle-Ala-Arg-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 3- Ac-Nle-Ala-Orn-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 4- Ac-Nle-Ala-DTrp-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 5- Ac-Nle-Ala-Ala-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 15 6- Ac-Ala-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 7- Ac-DTrp-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 8- Prop-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 9- But-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 10- Palm-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 20 11- Lip-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 12- Pbu-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 13- Palm-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 14- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Nap-NH₂
- 15- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Phe-NH₂
- 25 16- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Ala-NH₂
- 17- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Tpi-NH₂
- 18- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Tic-NH₂
- 19- Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-NH₂
- 20- Ac-Nle-Trp-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 30 21- Hex-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 22- Palm-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 23- Palm-His-DPhe-Arg-Phe-NH₂

- 24- Palm-His-DPhe-Arg-Ala-NH₂
- 25- Pbu-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 26- Lip-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 27- Lip-Lys-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 5 28- Palm-DPhe-Arg-Trp-NH₂
- 29- Pbu-Dphe-Arg-Trp-NH₂
- 30- Lip-Dphe-Arg-Trp-NH₂
- 31- Palm-His-DPhe-Arg-NH₂
- 32- Pbu-His-DPhe-Arg-NH₂
- 10 33- Lip-His-DPhe-Arg-NH₂
- 34- Palm-DPhe-Arg-NH₂
- 35- Pbu-DPhe-Arg-NH₂
- 36- Lip-DPhe-Arg-NH₂

15 Les conjugués peptidiques objet de la présente invention, peuvent être obtenus soit avantageusement par synthèse chimique classique, soit par synthèse enzymatique, selon des procédés quelconques connus de l'homme du métier.

Les peptides ou leurs conjugués peptidiques peuvent être administrés pour leur
20 utilisation cosmétique par voie topique. Ils peuvent aussi être utilisés dans des compléments alimentaires, autrement dit dans le domaine nutraceutique par voie orale.

Les conjugués peptidiques selon l'invention sont préférentiellement administrés, par voie topique.

25

Selon un autre aspect, la présente invention a également pour objet une composition cosmétique, dermatologique ou pharmaceutique ou encore un complément alimentaire comprenant un peptide ou un conjugué peptidique selon la présente invention.

30

La composition cosmétique ou dermatologique peut avantageusement être appliquée sur l'ensemble du cuir chevelu.

8a

Le présente description a pour objet un conjugué peptidique choisi parmi:

Ac-Nle-Ala-Arg-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Prop-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
But-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Palm-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Lip-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Nap-NH₂,
Ac-Nle-Trp-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Palm-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Palm-His-DPhe-Arg-Ala-NH₂,
Pbu-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂, et
Lip-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂.

La composition cosmétique ou dermatologique peut par exemple se présenter sous forme de lotions, shampoings traitants, sprays, après-shampoings, crèmes, pommades, solutions, émulsions, gels, laits, masques, sérums.

- 5 Dans la composition cosmétique topique, le conjugué peptidique ou le peptide selon l'invention peut être présent à une concentration comprise entre 10^{-8} M et 10^{-3} M, de préférence comprise entre 10^{-7} M et 10^{-5} M.

Enfin, un autre objet de la présente invention concerne un procédé de traitement
10 cosmétique pour lutter contre le blanchiment des cheveux et/ou traiter la canitie comprenant l'application sur le cuir chevelu d'une composition comprenant un peptide ou un conjugué peptidique de l'invention ou encore comprenant l'administration par voie orale d'un complément alimentaire contenant une peptide ou un conjugué peptidique de l'invention.

15

Les compositions cosmétiques selon la présente invention, destinées à l'application topique sur le cuir chevelu, peuvent en outre comprendre un filtre UVB permettant la photoprotection du cuir chevelu. Ainsi, parmi les filtres UVB adaptés on peut citer, sous leur nom INCI :

20

-L'acide p-aminobenzoïque ou PABA et ses esters :

*EthylhexyldimethylPABA

*PEG-25PABA

25 -Les cinnamates :

*Ethylhexyl Methoxycinnamate

*Isoamyl p-Methoxycinnamate

*Octocrylene

30 -les Salicylates :

*Homosalate

*Ethylhexyl Salicylate

-les benzimidazoles :

*acide de Phenylbenzimidazole sulfonique

5 -les dérivés Benzylidène camphres

*4-Methylbenzylidene Camphre

*Benzilidene Camphre

*Camphre Benzalkonium Methosulfate

*Polyacrylamidomethyl Benzylidene Camphre

10

-les triazines :

*Ethylhexyl Triazone

*Diethylhexyl Butamido Triazone.

15 Les peptides de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de montrer leur activité dans le traitement de la canitie. Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non limitatif.

20 **Exemple 1 : Activité de différents peptides dans un test de stimulation de la mélanogénèse**

Test : Etude de la quantification du second messenger : l'AMPc

25 L' α -MSH possède au niveau de la peau le récepteur 1 à la mélanocortine MC1r. La liaison d'un agoniste avec ce récepteur active une molécule effectrice, l'adénylate cyclase, qui produit l'AMPc. En quantifiant l'AMPc, on évalue l'affinité d'un ligand pour son récepteur.

30 Protocole : les cellules utilisées qui expriment le MC1r sont des mélanocytes humains. Les peptides sont testés aux concentrations de 10^{-6} à 10^{-11} M. La molécule de référence l' α -MSH est testée aux mêmes concentrations.

La EC₅₀ correspond à la concentration de ligand donnant 50% de la stimulation maximale. Les EC₅₀ reportées dans le tableau 1 ci-après sont exprimées en nM, correspondant à la moyenne de 3 expérimentations.

Conjugué peptidique	EC ₅₀
alpha- MSH	8,50
peptide art antérieur	1,8
Conjugué n°2	0,6
Conjugué n°8	1
Conjugué n°13	1,6

5

Les peptides de l'invention présentent une activité supérieure à l'alpha-MSH

Exemple 2 : Lotion comprenant le conjugué peptidique 11

		En g
10	Conjugué peptidique 11	20.10 ⁻⁶
	Ethanol à 95°	60
	Propylène glycol	10
	Eau/Conservateurs	qsp 100

15 **Exemple 3 : Lotion comprenant le conjugué peptidique 24**

		En g
	Conjugué peptidique 24	20.10 ⁻⁶
	Eau	81
20	Keltrol® T	0,5
	(gomme de xanthane commercialisée par la société KECCO)	
	Techpolymer MB-4C	1
	(polymethyl Methacrylate)	
25	Commercialise par la société Sekisui	
	Sepigel® 305	0,5

(polyacrilamide/C₁₃-C₁₄ Isoparafine/ Laureth-7
commercialisée par la société SEPPIC)

Huile de silicone 2

Butylène glycol 5

5

Deux applications par jour (matin et soir) pendant 3 mois de la lotion de l'exemple 2 sur une femme n'ayant que des cheveux blancs, ont permis de visualiser l'apparition de cheveux repigmentés noirs.

10

REVENDEICATIONS

1. Conjugué peptidique choisi parmi:
Ac-Nle-Ala-Arg-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Prop-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
But-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Palm-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Lip-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Ac-Nle-Ala-His-DPhe-Arg-Nap-NH₂,
Ac-Nle-Trp-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Palm-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂,
Palm-His-DPhe-Arg-Ala-NH₂,
Pbu-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂, et
Lip-His-DPhe-Arg-Trp-NH₂.
2. Utilisation d'un conjugué peptidique selon la revendication 1 pour le traitement cosmétique de la canitie ou la lutte contre le blanchiment des cheveux.
3. Procédé de traitement cosmétique pour lutter contre le blanchiment des cheveux ou traiter la canitie caractérisée en ce qu'il comprend l'application sur le cuir chevelu d'une composition cosmétique contenant un conjugué peptidique selon la revendication 1.
4. Procédé de traitement cosmétique pour lutter contre le blanchiment des cheveux ou traiter la canitie caractérisée en ce qu'il comprend l'administration par voie orale d'un complément alimentaire contenant un conjugué peptidique selon la revendication 1.
5. Utilisation d'un conjugué peptidique selon la revendication 1 pour la fabrication d'une composition cosmétique ou d'un complément alimentaire pour le traitement cosmétique de la canitie ou la lutte contre le blanchiment des cheveux.