

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication : **2 928 545**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **08 51715**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 8/49** (2006.01), A 61 K 8/70, 8/41, 31/421, 31/
138, 31/5375, A 61 Q 5/00, A 61 P 17/00

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17.03.08.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 18.09.09 Bulletin 09/38.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

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

⑦2 Inventeur(s) : MICHARD QUENTIN et COMMO STE-
PHANE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : NONY & ASSOCIES.

⑤4 UTILISATION D'INHIBITEURS DE MONOAMINES OXYDASES POUR LA PIGMENTATION CAPILLAIRE.

⑤7 La présente invention concerne un procédé cosméti-
que pour favoriser la pigmentation des phanères, c'est-à-
dire les cheveux et/ou les poils, et l'utilisation d'inhibiteurs
des monoamines oxydases dans des compositions desti-
nées à lutter contre la canitie.

FR 2 928 545 - A1



La présente invention se rapporte à un procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation des phanères, c'est-à-dire les cheveux et/ou les poils et à l'utilisation d'inhibiteurs des monoamines oxydases dans des compositions destinées à lutter contre la canitie.

5 Elle concerne notamment l'utilisation du befloxatone et ses dérivés, de la clorgyline et ses dérivés, du moclobemide et ses dérivés, et leurs mélanges comme agent pour favoriser la pigmentation des poils et des cheveux et/ou pour limiter et/ou prévenir la dépigmentation, et notamment pour limiter et/ou prévenir et/ou traiter la canitie.

10 La couleur des cheveux est fonction de différents facteurs, et notamment des saisons de l'année, de la race, du sexe et de l'âge. Elle est principalement déterminée par la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. Les mélanocytes sont des cellules spécialisées qui par l'intermédiaire d'organelles particuliers, les mélanosomes, synthétisent la mélanine.

15 La partie supérieure du follicule pileux se présente comme 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. On trouve, autour de la papille dermique, dans la partie inférieure du bulbe une zone peuplée de cellules à haut taux de prolifération (cellules de la matrice). Ces cellules sont les précurseurs des cellules kératinisées qui constitueront le cheveu. Les
20 cellules qui résultent de la prolifération de ces précurseurs migrent verticalement dans le bulbe et se kératinisent progressivement dans la partie supérieure du bulbe, cet ensemble de cellules kératinisées formera la tige pileuse. La pigmentation du cheveu et des poils 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
25 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 « unité folliculaire de pigmentation ».

On sait que dans la plupart des populations le maintien d'une coloration constante du cheveu est une aspiration importante.

30 La canitie correspond au blanchissement naturel des cheveux, qui apparaît avec l'âge. C'est un phénomène survenant naturellement au cours de la vie d'un individu.

Toutefois, l'être humain cherche à avoir un aspect plus jeune et dans un but esthétique, il est souvent tenté de lutter contre ce phénomène, surtout lorsqu'il se produit à un âge relativement précoce.

Plus précisément, la canitie est liée à une raréfaction spécifique et progressive
5 des mélanocytes des cheveux, affectant à la fois les mélanocytes du bulbe pileux et les cellules précurseurs de mélanocytes (Commo *et al.*, Br J Dermatol 2004 ; 150 : 435-443).

D'autres types cellulaires présents dans les follicules pileux ne sont pas affectés et cette raréfaction des mélanocytes n'est pas observée dans l'épiderme.

La cause de cette raréfaction progressive et spécifique des mélanocytes et des
10 précurseurs de mélanocytes dans le follicule pileux n'est à ce jour pas identifiée.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer la disparition de ces populations mélanocytaires dans le follicule pileux. En particulier, les mélanocytes pourraient disparaître par un processus d'apoptose, déclenché suite à une accumulation de dommages dans l'ADN nucléaire et mitochondrial, induits par des espèces réactives de
15 l'oxygène, notamment produites au cours de la mélanogenèse.

Plusieurs approches ont déjà été considérées pour s'opposer à 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, et lutter ainsi contre la canitie.

Par exemple, WO 03/103568 propose d'agir sur l'enzyme TRP-2 pour lutter
20 contre le blanchissement des cheveux.

WO 2006/070101 décrit pour sa part l'utilisation de composés tels que l'acide lipoïque, l'oltpiraz, le kahweol, le cafestol, l'angelicalactone, le diallyl sulfide, le benzyl isothiocyanate, pour la prévention et le traitement de la canitie.

Comme illustré par les exemples, aujourd'hui, les inventeurs ont, de manière inattendue, caractérisé des catécholamines, et notamment la dopamine, dans les mélanocytes du follicule pileux.

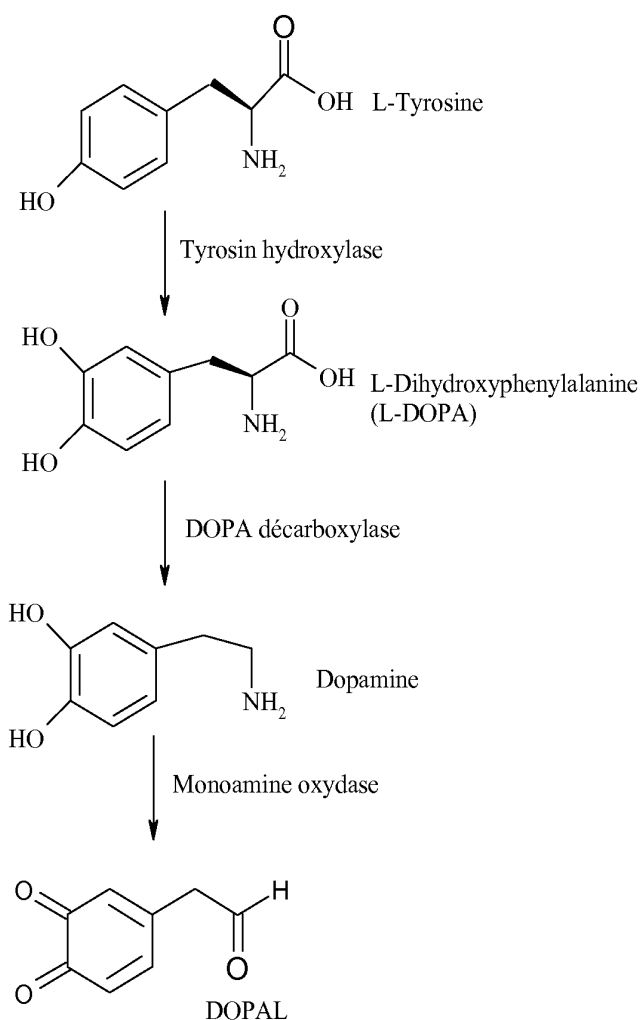
Les catécholamines, telles que la dopamine, sont des espèces chimiques produites par l'organisme dans différents types cellulaires, en particulier dans les neurones.
30 Ces composés présentent des propriétés similaires aux intermédiaires de mélanines.

La tyrosine subit un ensemble de réaction de décarboxylations et d'hydroxylations pour être convertie en dihydroxyphénylalanine (DOPA), puis en

dopamine, noradrénaline et enfin en adrénaline. Ces composés peuvent ensuite être dégradés sous l'action de diverses enzymes, telles que des monoamine-oxydases, des catéchol-o-méthyltransférases, en différents sous-produits.

Alternativement, ces composés peuvent subir des réactions d'oxydation conduisant à la formation de quinones, de semi-quinones et de radicaux libres de l'oxygène, responsables de toxicité cellulaire (Graumann et al., Pol. J. Pharmacol, 2002, 54:573 ; Eisenhofer *et al.*, Pharmacol. Rev., 2004, 56:331 ; Hasting, J. Neurochem., 1995, 64:919).

La voie métabolique des catécholamines est complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :



Certaines enzymes impliquées dans la synthèse des catécholamines sont exprimées dans les mélanocytes de l'épiderme. Les produits d'oxydation des

catécholamines s'avèrent être toxiques également sur ces mélanocytes (Chu *et al.*, Br. J. Pharmacol, 2006, 154 :1071-1079 ; Asanuma & Miyazaki, Future Drugs Exp. Rev. Neurotherap., 2006, 6 :1313).

5 Park *et al.* (J Dermatol Sci, 2007, 47 :141-149) ont observé une corrélation entre l'augmentation du taux de dopamine et la disparition des mélanocytes dans un trouble cutané, le vitiligo.

Mais, jusqu'à présent, l'existence des métabolites issus de la voie des catécholamines ou de leurs enzymes de synthèse n'a jamais été décrite dans les différentes populations de mélanocytes du follicule pileux, dont on sait qu'ils possèdent des propriétés
10 métaboliques différentes de ceux de la peau (Commo & Bernard, Pigment Cell. Res., 2000, 13: 253 ; Commo *et al.*, Pigment Cell Res., 2004, 17:488).

De manière surprenante, les inventeurs ont observé que la dopamine est présente dans les différentes populations de mélanocytes des follicules pileux humains, et ainsi ont mis en évidence que la voie métabolique des catécholamines est active dans ces
15 mélanocytes.

L'activité des MAO est connue pour intervenir dans le catabolisme de la dopamine, et contribuer ainsi à son effet toxique (Eisenhofer *et al.*, Pharmacol. Rev., 2004, 56 :331 ; Youdim *et al.*, Nat. Rev. Neurosci ; 2006, 7:295). En effet, ces enzymes participent à l'oxydation des catécholamines en composés quinoliques et semiquinoliques,
20 très réactifs et donc toxiques pour la cellule (Burke *et al.*, Neurotoxicology, 2004, 25:101).

De manière surprenante, les inventeurs ont identifié les monoamines oxydases en tant que cible cosmétique au niveau du mélanocyte du follicule pileux.

De manière inattendue, on a montré dans le cadre de la présente invention qu'il était possible d'inhiber spécifiquement les MAO présentes au niveau des mélanocytes du
25 cheveu. Une telle inhibition permet de freiner la production d'espèces radicalaires oxygénées dans l'environnement des mélanocytes de cheveu et donc de protéger les mélanocytes des effets délétères de ces radicaux libres.

De manière inattendue, les inventeurs ont observé qu'il était possible d'utiliser des agents inhibiteurs des monoamines oxydases (MAO) pour limiter la toxicité de la voie
30 métabolique des catécholamines, et notamment de la dopamine dans les mélanocytes des follicules pileux humains et pour traiter et/ou prévenir le blanchiment des cheveux (ou canitie).

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un agent inhibiteur des monoamines oxydases (MAO) dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'agent inhibiteur ou la composition étant destinés à favoriser la pigmentation des poils et des cheveux.

5 Par « agent inhibiteur » des MAO, on entend au sens de l'invention toute substance, composé simple ou complexe, d'origine naturelle ou synthétique, capable d'inhiber ou de diminuer l'activité des enzymes MAO, et/ou capable d'inhiber, de diminuer ou de ralentir la réaction catalysée par cette enzyme.

10 Par « poils et cheveux », on entend l'ensemble des annexes pileuses et notamment également les cils et les sourcils.

Selon un mode de réalisation, une composition de l'invention peut être destinée au traitement et/ou à la prévention de la canitie.

15 Selon un autre mode de réalisation, un agent inhibiteur de MAO selon l'invention peut être choisi parmi le beflotaxone et ses dérivés, la clorgyline et ses dérivés, le moclobémide et ses dérivés, et leurs mélanges.

Par « dérivé », on entend désigner les sels, les éthers, les esters cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables des composés considérés dans l'invention, ainsi que leurs isoformes.

20 Le terme « isoforme » vise à désigner, notamment, les formes tautomériques, stéréoisomériques et polymorphes.

Un sel d'un composé de l'invention peut être un sel d'addition avec une base ou un acide.

25 Un acide convenant à la préparation d'un sel de l'invention peut être choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide malique, l'acide ascorbique, l'acide succinique, et analogues.

Une base convenant à la préparation d'un sel de l'invention peut être choisi parmi l'hydroxyde de sodium, le méthoxyde de sodium, le t-butoxyde de potassium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de magnésium, et analogues.

30 Selon un autre mode de réalisation, une composition de l'invention peut être administrée par voie topique ou orale.

Selon un mode de réalisation, une composition de l'invention peut comprendre au moins un agent favorisant la pigmentation des cheveux et/ou des poils, ledit agent étant différent d'un agent inhibiteur des MAO.

5 Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation des poils et/ou des cheveux, comprenant au moins une étape d'application sur la peau et/ou le cuir chevelu d'au moins un agent inhibiteur des MAO ou d'une composition de l'invention.

10 Selon encore un autre aspect, la présente invention a pour objet une composition convenant à l'invention comprenant au moins un agent inhibiteur des MAO et un agent favorisant la pigmentation des cheveux et/ou des poils.

Monoamine Oxydases

15 Les monoamines oxydases (MAO) sont un groupe d'enzymes intervenant dans le catabolisme de la dopamine. On les trouve dans la membrane externe des mitochondries de la plupart des types de cellule du corps.

On distingue deux isoenzymes, la monoamine oxydase A (MAO-A) et la monoamine oxydase B (MAO-B), intervenant toutes deux dans le catabolisme de la dopamine.

20 La dégradation de la dopamine fait intervenir l'action successive de deux enzymes, la catéchol-o-méthyltransférase (COMT) et les monoamines oxydases (MAO). Ces dernières sont responsables de la catalyse d'une réaction de désamination oxydative de la dopamine conduisant à un intermédiaire de dégradation, le 3,4 dihydroxyphénylacétaldéhyde (DOPAL).

Agent inhibiteur des MAO

25 Les agents inhibiteurs des MAO susceptibles de convenir à l'invention peuvent être choisis parmi le befloxatone et ses dérivés, la clorgyline et ses dérivés et le moclobemide et ses dérivés, et leurs mélanges.

30 En particulier, un agent inhibiteur convenant à l'invention peut être le beflotaxone.

Selon un autre mode de réalisation, un agent inhibiteur susceptible de convenir à l'invention peut être la clorgyline.

Selon un autre mode de réalisation, un agent inhibiteur susceptible de convenir à l'invention peut être le moclobemide.

Selon un mode de réalisation, un agent inhibiteur susceptible de convenir à l'invention peut être un mélange de ces composés.

5 La quantité efficace d'agent inhibiteur des MAO correspond à la quantité nécessaire pour obtenir le résultat désiré (à savoir favoriser la pigmentation des poils et des cheveux, et/ou limiter leur blanchiment) et sera évaluée aisément par l'homme du métier en fonction de la nature de l'inhibiteur utilisé, de la personne à laquelle on l'applique et du temps de cette application.

10 Selon un mode de réalisation, un agent inhibiteur des MAO convenant à l'invention peut être mis en œuvre à une concentration supérieure ou égale à 0,001 % en poids par rapport au poids total de la composition, notamment de 0,001 % à 10 %, en poids par rapport au poids total de la composition, en particulier de 0,01 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 Toutefois ces quantités seront adaptées par l'homme du métier selon le composé utilisé, pour obtenir une activité d'inhibition enzymatique équivalente à une inhibition pratiquement totale des enzymes MAO dans les conditions d'application de la composition, la concentration utilisée étant généralement supérieure ou égale à celle pour laquelle une inhibition de 100 % des MAO est observée *in vitro*.

20 La concentration en agent inhibiteur des MAO sera notamment 50 à 500 fois supérieure à la concentration pour laquelle une inhibition de 100 % des MAO a été observée *in vitro*, par exemple on utilisera de concentrations d'environ 100 fois celle correspondant à une inhibition totale *in vitro*.

25 Le choix d'autres agents actifs sur l'inhibition des MAO selon la présente invention pourra être effectué par l'homme du métier en mettant en œuvre un test simple à partir de candidats potentiels. Ce test consistera à comparer la cinétique d'une réaction catalysée par cette enzyme, dans un milieu réactionnel comprenant un substrat de l'enzyme et d'éventuels co-substrats, en présence ou non du composé dont on veut évaluer le rôle d'inhibiteur des MAO. Les conditions de la réaction (pH, température, temps de réaction,
30 etc.) sont celles adaptées à la réaction et sont les mêmes pour la mesure en présence ou en absence du composé ou de la substance à tester.

Compositions

L'invention a notamment pour objet l'utilisation d'au moins un agent inhibiteur des MAO comme agent pour favoriser et/ou induire et/ou stimuler la pigmentation des poils et des cheveux, et/ou comme agent pour prévenir et/ou limiter la dépigmentation et/ou le blanchissement des poils et des cheveux, notamment comme agent pour prévenir et/ou limiter la canitie; cet agent est plus particulièrement mis en œuvre chez les mammifères, en particulier chez l'être humain.

Selon un autre de ses aspects, l'invention se rapporte à l'utilisation cosmétique d'au moins un agent inhibiteur des MAO dans une composition cosmétique de soin capillaire, pour favoriser et/ou induire et/ou stimuler la pigmentation des poils et des cheveux, et/ou pour prévenir et/ou limiter la dépigmentation et/ou le blanchiment des poils et des cheveux et/ou pour prévenir et/ou limiter la canitie.

Selon un mode de réalisation, les agents inhibiteurs de l'invention sont mis en œuvre à titre d'actif cosmétique.

L'invention concerne également l'utilisation d'au moins un agent inhibiteur des MAO pour la préparation d'une composition destinée à favoriser et/ou induire et/ou stimuler la pigmentation des poils et des cheveux, et/ou destinée à prévenir et/ou limiter la dépigmentation et/ou le blanchiment des poils et des cheveux et/ou destinée à prévenir et/ou limiter la canitie.

Les compositions adaptées à la mise en œuvre de l'invention peuvent être notamment des compositions cosmétiques et/ou dermatologiques, ou des compositions pharmaceutiques.

En particulier, une composition de l'invention est une composition cosmétique.

Par « composition cosmétique », on entend notamment toute substance ou préparation destinée à être mise en contact avec les diverses parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect et/ou de corriger les odeurs corporelles et/ou de les protéger ou de les maintenir en bon état (directive cosmétique 76/768/CEE modifiée).

Cependant, au sens de la présente invention on entend également par compositions cosmétiques des compositions destinées à être absorbées par toute voie

permettant un passage systémique, en particulier par voie orale, en vue de protéger ou maintenir en bon état les parties superficielles du corps, ou d'améliorer l'apparence des individus, en particulier au niveau de la peau et ses annexes.

Les compositions selon l'invention peuvent être appliquées par toute voie appropriée, notamment orale, parentérale ou topique externe, et leur formulation peut être adaptée par l'homme du métier, en particulier pour des compositions cosmétiques ou dermatologiques.

Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent être destinées à une administration par voie topique. Elles peuvent contenir un milieu physiologiquement acceptable, en particulier un milieu cosmétologiquement ou pharmaceutiquement acceptable, notamment un milieu dermatologiquement acceptable.

Dans un mode de réalisation, une composition selon l'invention peut contenir des excipients adaptés à une administration sur le cuir chevelu.

Une composition de l'invention peut comprendre un milieu physiologiquement acceptable pouvant comprendre une phase aqueuse, comprenant ou non au moins un solvant choisi parmi les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants organiques amphiphiles, et leurs mélanges.

Un milieu physiologiquement acceptable dans lequel on peut utiliser les agents inhibiteurs des MAO selon l'invention peut être anhydre ou aqueux.

On entend par milieu anhydre, un milieu solvant contenant moins de 1 % d'eau. Ce milieu peut être constitué d'un solvant ou d'un mélange de solvants choisi plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C₂-C₄ comme l'alcool éthylique, les alkylèneglycols comme le propylèneglycol, et les alkyléthers d'alkylèneglycols ou de dialkylèneglycols, dont les radicaux alkyle ou alkylène contiennent de 1 à 4 atomes de carbone. On entend par milieu ou phase aqueux/se, un milieu constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un autre solvant physiologiquement acceptable, choisi notamment parmi les solvants organiques cités ci-dessus. Dans ce dernier cas, ces autres solvants, lorsqu'ils sont présents, représentent environ 5 à 95 % en poids de la composition.

Il est possible qu'un milieu physiologiquement acceptable puisse contenir d'autres adjuvants habituellement utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tels que des agents tensioactifs, des agents épaississants ou gélifiants, des agents cosmétiques, des agents conservateurs, des agents alcalinisants ou acidifiants bien connus

dans l'état de la technique, et en quantités suffisantes pour obtenir la forme de présentation désirée, notamment de lotion plus ou moins épaissie, de gel, d'émulsion, ou de crème. L'utilisation peut éventuellement se faire sous une forme pressurisée en aérosol ou vaporisée à partir d'un flacon pompe.

5 Pour une application topique, la composition utilisable selon l'invention peut être notamment sous la forme de solutions ou de suspensions aqueuse, alcoolique, hydroalcoolique ou huileuse, ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide ou pâteuses, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H) ou multiples, d'une poudre
10 libre ou compactée à utiliser telle quelle ou à incorporer dans un milieu physiologiquement acceptable, 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 laits, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou de dispersion vésiculaire, de lotion, de gels aqueux ou anhydres, de
15 spray, de suspension, de shampooing, d'aérosol ou de mousse. Elle peut être anhydre ou aqueuse. Elle peut également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

20 Une composition convenant à l'invention peut en particulier consister en une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, des lotions restructurantes pour les cheveux, un masque, etc.

25 Une composition cosmétique selon l'invention peut être préférentiellement une crème, une lotion capillaire, un shampooing ou un après-shampooing. Elle peut être utilisée notamment dans les traitements mettant en œuvre une application qui est suivie ou non suivie d'un rinçage, ou encore sous forme de shampooing.

On peut également envisager une composition sous forme de mousse ou encore sous forme de spray ou d'aérosol comprenant alors un agent propulseur sous pression.

30 Elle peut ainsi se présenter sous forme d'une lotion, sérum, lait, crème H/E ou E/H, gel, d'onguent, pommade, poudre, baume, patch, tampon imbibé, pain, mousse.

En particulier, une composition à application sur le cuir chevelu ou les cheveux peut se présenter sous forme d'une lotion de soin capillaire, par exemple d'application

journalière ou bi-hebdomadaire, d'un shampoing ou d'un après-shampoing capillaire, en particulier d'application bi-hebdomadaire ou hebdomadaire, d'un savon liquide ou solide de nettoyage du cuir chevelu d'application journalière, d'un produit de mise en forme de la coiffure (laque, produit pour mise en pli, gel coiffant), d'un masque traitant, d'une crème ou
5 d'un gel moussant de nettoyage des cheveux. Elle peut encore se présenter sous forme de teinture ou de mascara capillaire à appliquer au pinceau ou au peigne.

Par ailleurs, pour une application sur les cils ou les poils, une composition de l'invention peut se présenter sous forme d'une teinture ou d'un mascara, pigmenté ou non, à appliquer à la brosse sur les cils ou encore sur les poils de barbe ou de moustache.

10 Pour une composition à usage par injection, une composition de l'invention peut se présenter sous forme de lotion aqueuse ou de suspension huileuse.

Pour un usage par voie orale, une composition peut se présenter sous forme de capsules, de granulés, de sirops buvables ou de comprimés.

Selon un mode de réalisation particulier, une composition selon l'invention
15 peut se présenter sous forme de crème ou lotion capillaire, de shampoing ou d'après-shampoing capillaire, de mascara capillaire ou des cils.

Les quantités des différents constituants des compositions de l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

Lorsqu'une composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la
20 phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total d'une composition. Les huiles, les cires, les émulsionnants et les co-émulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion peuvent être choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique. L'émulsionnant et le co-émulsionnant peuvent être présents dans une composition, en une proportion allant de
25 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 %, voire de 1 à 8 % en poids par rapport au poids total de la composition. Une émulsion peut, en outre, contenir des vésicules ou sphérules lipidiques.

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

30 Avantageusement, une composition de l'invention peut être une solution ou suspension aqueuse, alcoolique ou hydro-alcoolique et mieux une solution ou suspension

eau/éthanol. La fraction alcoolique peut représenter de 5 % à 99,9 % et mieux de 8 % à 80 %.

Pour une application mascara en particulier des cils, une composition de l'invention peut être une dispersion de cire-dans-eau ou de cire-dans-huile, une huile
5 gélifiée, un gel aqueux, ce mascara étant, en outre, pigmenté ou non.

De façon connue, une composition de l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que des gélifiants hydrophiles ou lipophiles, des additifs hydrophiles ou lipophiles, des conservateurs, des antioxydants, des solvants, des parfums, des charges, des filtres, des absorbeurs d'odeur et des matières
10 colorantes.

Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et peuvent varier par exemple de 0,01 % à 20 %, et notamment peuvent être inférieur ou égal à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase
15 aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Une phase grasse convenant à l'invention peut contenir des composés gras ou huileux, liquides à température ambiante (25 °C) et pression atmosphérique (760 mm de Hg), généralement appelés huiles. Ces huiles peuvent être compatibles ou non entre elles et former une phase grasse liquide macroscopiquement homogène ou un système bi- ou
20 triphasique.

Une phase grasse peut, en plus des huiles, contenir des cires, des gommes, des polymères lipophiles, des produits « pâteux » ou visqueux contenant des parties solides et des parties liquides.

Une phase aqueuse contient de l'eau et éventuellement un ingrédient miscible
25 en toute proportion à l'eau comme les alcools inférieurs en C₂ à C₄ tel que l'éthanol, l'isopropanol, les polyols comme le propylène glycol, le glycérol, le sorbitol ou encore l'acétone ou l'éther.

Comme huiles ou cires utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de
30 Purcellin), les huiles ou cires siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées

(perfluoropolyéthers), les cires d'abeille, de carnauba ou paraffine. On peut ajouter à ces huiles des alcools gras et des acides gras (acide stéarique).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, ou laurate de glycérol, les stéarates ou oléates de sorbitol, les alkyl
5 diméthiconocopolyol (avec alkyle ≥ 8) et leurs mélanges pour une émulsion E/H. On peut aussi utiliser le monostéarate ou monolaurate de polyéthylène glycol, le stéarate ou oléate de sorbitol polyoxyéthyléné, les diméthiconocopolyols et leurs mélanges, notamment le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose 63 par la société Gattefosse.

10 Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Gomme gélifiants hydrophiles utilisables dans l'invention, on peut citer les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que
15 l'hydroxypropylcellulose, les gommages naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les Bentones[®], les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, l'éthylcellulose.

Lorsque la composition est épaissie ou gélifiée à l'aide d'un agent épaississant, ce dernier est généralement présent dans des concentrations comprises entre environ 0,1 et
20 6 % par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode de réalisation préféré, une composition de l'invention peut comprendre en outre au moins un agent bénéfique pour les cheveux tels que notamment les silicones, les huiles végétales, animales, minérales ou de synthèse, les cires, les céramides, les pseudocéramides, les polymères cationiques, les filtres solaires, les vitamines.

25 Les silicones utilisables conformément à l'invention sont en particulier des polyorganosiloxanes insolubles dans la composition et peuvent se présenter sous forme d'huiles, de cires, de résines ou de gommages.

Les organopolysiloxanes sont définis plus en détail dans l'ouvrage de Walter NOLL « Chemistry and Technology of Silicones » (1968) Academic Press. Elles peuvent
30 être volatiles ou non volatiles.

Selon un de ses aspects, l'invention a pour objet l'utilisation non thérapeutique d'une composition cosmétique contenant au moins un agent inhibiteur des MAO pour le

traitement de la canitie. L'utilisation d'une telle composition selon l'invention sera en particulier destinée à prévenir ou limiter l'apparition de poils ou de cheveux blancs, ou à en réduire le nombre.

L'un des avantages de l'utilisation d'inhibiteurs des MAO selon l'un au moins
5 des aspects de l'invention, est de rétablir une pigmentation des cheveux correspondant à une synthèse physiologique des mélanines, ce qui conduit à une coloration naturelle.

Selon un mode de réalisation, une composition de l'invention peut contenir en outre au moins un agent accélérateur de pénétration.

De tels agents sont connus de l'homme du métier et peuvent comprendre
10 notamment l'urée ou les composés cités dans la demande WO 01/74313. Ils peuvent être classiquement présents à des concentrations de 0,01 à 20 % et notamment de 0,1 à 5 %.

Avantageusement, une composition de l'invention peut contenir en outre au moins un agent favorisant la pigmentation des cheveux et/ou des poils différent d'un agent inhibiteur des MAO.

De tels composés sont notamment des substrats de la tyrosinase, tels que la
15 tyrosine ou la L-DOPA, ou des composés activateurs de la voie de l'AMPC tels que des dérivés de pro-opiomélanocortines, l'adénosine, ou la forskoline ou ses dérivés. On peut également citer des extraits de végétaux tels que le cyprès, le Burnet, le Sanguisorba officinalis ou le chrysanthème (*Chrysanthemum morifollum*), décrit notamment dans
20 EP 1 014 934, des composés tels que le kaempférol (WO 2003/103568) ; les complexes salen-Manganèse, le propyle gallate et l'èbselen (WO 2003/103616) ; l'acide lipoïque, l'oltipraz, le kahweol, le cafestol, l'angelicalactone, le diallyl sulfide et le benzyl isothiocyanate (WO 2006/070101) ; l'acide ellagique (EP 1 870 081), l'anethedothiolethione et le 3H-1,2-dithiole-3-thione (EP 1 872 769) ; l'ethoxyquine
25 (EP 1 870 087).

Une composition comprenant au moins un agent inhibiteur de XO selon l'invention peut également contenir des systèmes catalytiques comprenant 2 constituants, à savoir un premier constituant choisi parmi les sels et oxydes de Mn(II) et/ou In(II) et leurs mélanges et un second constituant choisi parmi les hydrogénocarbonates alcalins, les
30 hydrogénocarbonates alcalino-terreux et leurs mélanges. De telles compositions favorisant la pigmentation sont notamment décrites dans les demandes FR 2 814 947, FR 2 814 943, FR 2 814 946 ou FR 2 817 469.

D'autres actifs bénéfiques pour la santé et la vigueur des cheveux ou des poils peuvent être présents dans une composition de l'invention.

On peut notamment citer d'autres composés actifs pour favoriser la repousse et/ou limiter la chute des cheveux.

5 Ces composés peuvent notamment être choisis parmi les inhibiteurs de lipoxygénase tels que décrits dans EP 648 488, les inhibiteurs de bradykinine décrits notamment dans EP 845 700, les prostaglandines et leurs dérivés tels que décrits dans ce qui précède, les analogues non prostanoïques de prostaglandines tels que décrits dans EP 1 175 891 et EP 1 175 890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314,
10 WO 01/74315 ou WO 01/72268.

Des agents favorisant la pousse du cheveu pouvant être présents dans une composition de l'invention incluent les vasodilatateurs, les anti-androgènes, les cyclosporines et leurs analogues, les antimicrobiens, les rétinoïdes, les tri-terpènes, seuls ou en mélange.

15 Les vasodilatateurs tels que les agonistes des canaux potassium incluant le minoxidil et les composés cités dans les brevets US 3 382 247, 5 756 092, 5 772 990, 5 760 043, 5 466 694, 5 438 058, 4 973 474, la chromakaline, le nicorandil et le diaxozide peuvent ainsi être présents dans une composition de l'invention.

Les anti-androgènes utilisables incluent notamment les inhibiteurs de
20 5 α réductase, comme le finastéride et les composés décrits dans US 5 516 779, l'acétate de cyprositérone, l'acide azélaïque, ses sels et ses dérivés et les composés décrits dans US 480 913, le flutamide et les composés décrits dans les brevets US 5 411 981, 5 565 467 et 4 910 226.

Les composés anti-microbiens peuvent être choisis parmi les dérivés du
25 sélénium, le kétoconazole, le triclocarban, le triclosan, le pyrithione zinc, l'itraconazole, l'acide asiatique, l'hinokitiol, miprocin, et les composés décrits dans EP 680 745, le chlorhydrate de clinycine, le peroxyde de benzoyle ou de benzyl et la minocycline.

Les rétinoïdes peuvent être choisis parmi l'isotrétinone, l'acitrétine et le tazarotène.

30 D'autres composés actifs pour favoriser la pousse et/ou limiter la chute des cheveux présents dans une composition de l'invention peuvent également être choisis dans le groupe comprenant l'aminexil et ses dérivés, le

6-O-[(9Z,12Z)-octadéca-9,12-diénoyl]hexapyranose, chlorure de benzakonium, chlorure de benzethonium, phénol, oestradiol, maléate de chlorphéniramine, les dérivés de chlorophylline, cholestérol, cystéine, méthionine, nicotinate de benzyle, menthol, huile de menthe poivrée, panthoténate de calcium, panthénol, résorcinol, les activateurs de la
5 protéine kinase C, les inhibiteurs de la glycosidase, les inhibiteurs de glycosaminoglycanase, les esters d'acide pyroglutamique, les acides hexosaccharidiques ou acyl-hexosaccharique, éthylènes aryl substitués, les amino acides N-acylés, les flavonoïdes sans action sur les COX aux doses utilisées, les dérivés et analogues d'ascomycine, les antagonistes d'histamine, les triterpènes comme l'acide ursolique et les composés décrits
10 dans US 5 529 769, US 5 468 888, US 5 631 282, les saponines, les inhibiteurs de protéoglycanase, les agonistes et antagonistes d'estrogènes, pseudotriènes, les cytokines et les promoteurs de facteurs de croissance, les inhibiteurs d'IL-1 ou d'IL-6, les promoteurs d'IL-10, les inhibiteurs de TNF, les vitamines, comme la vitamine D, les analogues de la vitamine B12 et le panthoténol, les hydroxyacides, benzophénones et l'hydantoïne.

15 L'invention a également pour objet un procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation des poils et/ou des cheveux, comprenant au moins une étape d'application sur la peau et/ou le cuir chevelu d'au moins un agent inhibiteur des MAO ou une composition telle que définie précédemment.

20 Une composition ou un inhibiteur des MAO peuvent être appliqués au site d'action et peuvent être laissés en contact pendant un temps plus ou moins long, l'application pouvant être répétée à intervalles réguliers ou non pendant plusieurs heures, jours, semaines ou mois.

Un agent inhibiteur des MAO peut être appliqué simultanément avec les autres actifs proposés en association, ou de façon séquentielle dans le temps.

25 Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention et ne doivent pas être interprétés comme visant à limiter d'une quelconque manière la portée de l'invention.

FIGURES

30 Figure 1 : Fig. 1(A) représente une coupe histologique du bulbe d'un follicule pileux marqué avec un anticorps anti-dopamine, Fig 1(A)(a), ou par un anticorps anti-pMel-17, Fig 1(A)(b).

La Fig 1(A)(c) représente la superposition des coupes (A)(a) et (A)(b).

Fig. 1(B) représente une coupe histologique d'une gaine épithéliale externe du follicule pileux (ORS, outer root sheet) marqué avec un anticorps anti-dopamine, Fig 1(B)(a), ou par un anticorps anti-pMel-17, Fig 1(B)(b).

La Fig 1(B)(c) représente la superposition des coupes (B)(a) et (B)(b).

5

EXEMPLE

Exemple 1

1. a) Dissection des follicules pileux

Des follicules pileux provenant de biopsies de scalps humains sont disséqués.

10 Les follicules isolés sont congelés dans le composé Tissue-Tek OCT (Miles, Naperville, IL, USA) sur un mélange glace carbonique/éthanol.

1. b) Préparation des cryosections

15 Des coupes longitudinales de 40 µm d'épaisseur sont réalisées à partir de follicules pileux isolés ou de biopsies de scalps à l'aide du cryostat CM3050 (Leica, Rueil Malmaison, France) dont la température de l'objet est maintenue à -40 °C, et celle de la chambre à -35 °C. Les sections sont fixées à l'air puis conservées pendant 24 heures à +4 °C.

1. c) Immuno-marquage

20 Les sections sont fixées à l'acétone à -20 °C pendant 10 minutes puis rincées dans un tampon phosphate salin (PBS) (Sigma, Saint-Quentin Fallavier, France). La présence de dopamine est détectée à l'aide d'un anticorps monoclonal de souris IgG1 anti-dopamine 2B11 dilué au 1/30^{ème} dans du PBS-Tween (référence : sc-51871, Santa Cruz Biotechnology Inc., Santa Cruz, CA, USA), et révélé à l'aide d'un anticorps de chèvre anti-souris IgG1 couplé au fluorochrome FITC (référence : M32101, CALTAG, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA). La protéine mélanocytaire gp100/pMel-17 est détectée avec
25 un anticorps monoclonal de souris IgG2b anti-pMel-17 dilué au 1/15^{ème} dans du PBS-Tween (référence : NKI-beteb, Monosan, Paris, France), et révélée à l'aide d'un anticorps de chèvre anti-souris IgG2b couplé au fluorochrome Cy3 (référence : M32410, CALTAG,
30 Invitrogen Corp., Carlsbad, CA, USA). Le marquage est analysé au microscope Zeiss Axioscope (Carl Zeiss Inc., Oberkochen, Allemagne) en analysant la fluorescence émise par les fluorochromes FITC et Cy3, en utilisant respectivement les longueurs d'excitation

et d'émission (490 nm et 525 nm pour FITC) et (540 nm et 580 nm pour Cy3). L'acquisition des images a été effectuée à l'aide du logiciel Axiovision 4.4 (Carl Zeiss Inc., Oberkochen, Allemagne).

5 Les figures 1(A)(a), 1(A)(b), 1(B)(a) et 1(B)(b) illustrent respectivement le marquage de la dopamine et de la protéine mélanocytaire pMel-17 dans les mélanocytes du bulbe d'un follicule pileux (A) et de la gaine épithéliale externe d'un follicule pileux (B).

La colocalisation de la dopamine et de la protéine mélanocytaire pMel-17 apparaît en jaune sur les images 1(A)(c) et A(B)(c) (résultant de la superposition des
10 images (a) et (b)) indiquant que la dopamine est à la fois détectée dans les mélanocytes du bulbe d'un follicule pileux (A) et de la gaine épithéliale externe d'un follicule pileux (B).

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'au moins un agent inhibiteur des monoamines oxydases dans une composition ou pour la préparation d'une composition, l'agent inhibiteur ou la composition étant destinés à favoriser la pigmentation des poils et des cheveux.
5
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la composition est destinée à une administration par voie topique.
3. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle la composition est destinée à être administrée par voie orale.
- 10 4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition est destinée au traitement et/ou à la prévention de la canitie.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent inhibiteur est choisi parmi le befloxatone et ses dérivés, la clorgyline et ses dérivés, le moclobemide et ses dérivés, et leurs mélanges.
- 15 6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend au moins un agent favorisant la pigmentation des cheveux et/ou des poils, ledit agent étant différent d'un agent inhibiteur des monoamines oxydases.
- 20 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend au moins un agent accélérateur de pénétration.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend un milieu physiologiquement acceptable comprenant une phase aqueuse, comprenant ou non au moins un solvant choisi parmi les solvants organiques hydrophiles, les solvants organiques lipophiles, les solvants organiques amphiphiles, et leurs mélanges.
25
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent inhibiteur des monoamines oxydases est présent à raison de 0,001 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- 30 10. Composition susceptible d'être utilisée selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant au moins un agent inhibiteur des monoamines oxydases et un agent favorisant la pigmentation des cheveux et/ou des poils.

11. Procédé cosmétique pour favoriser la pigmentation des poils et/ou des cheveux, comprenant au moins une étape d'application sur la peau et/ou le cuir chevelu d'au moins un agent inhibiteur des monoamines oxydases ou d'une composition telle que définie selon la revendication précédente.

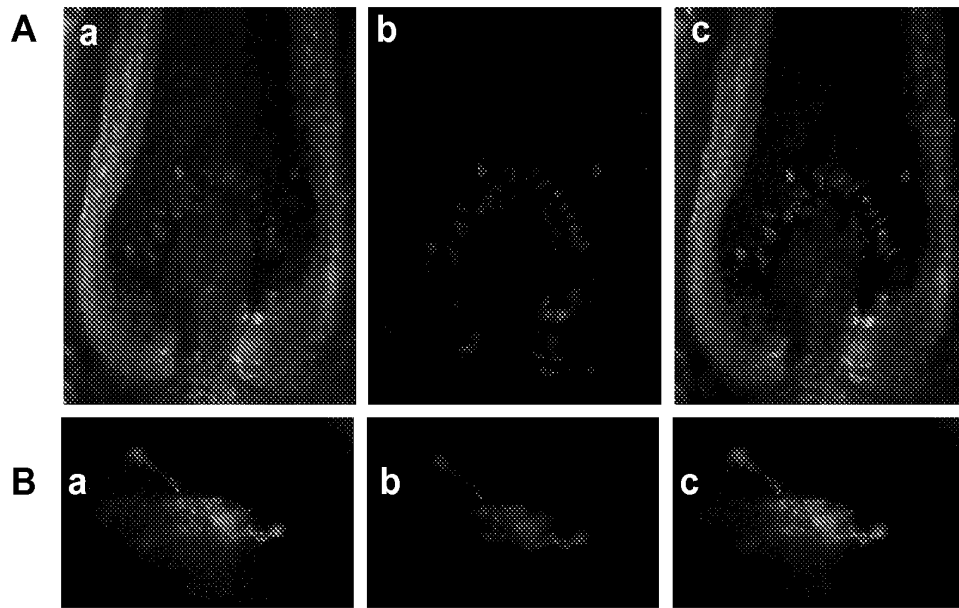


FIGURE 1



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 706291
FR 0851715

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS | | Revendication(s) concernée(s) | Classement attribué à l'invention par l'INPI |
|---|---|--|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | | |
| X | WO 2005/000241 A (MACROCHEM CORP [US]; GUO CHUNFENG [US]; CHAN THOMAS [US]) 6 janvier 2005 (2005-01-06) * revendication 2 * * alinéa [0036] * ----- | 1-11 | A61K8/49 A61K8/70 A61K8/41 A61K31/421 A61K31/138 A61K31/5375 |
| X | WO 02/09704 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; CHARLIER ANNE [FR]; HENRION LOUIS [FR]) 7 février 2002 (2002-02-07) * revendications * * exemples * ----- | 1-11 | A61Q5/00 A61P17/00 |
| X | US 5 965 157 A (LI LINGNA [US] ET AL) 12 octobre 1999 (1999-10-12) * revendications 1,7 * * colonne 19, ligne 42-59 * ----- | 1-11 | |
| X | WO 03/043591 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MAHON FRANCOIS-XAVIER [FR]) 30 mai 2003 (2003-05-30) * revendications 1,8 * ----- | 1-11 | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) |
| X | EP 0 124 077 A (INABA MASUMI [JP]; MEDICAL HAIR RESEARCH KABUSHIK [JP]) 7 novembre 1984 (1984-11-07) * revendication 1 * ----- | 1-11 | A61Q A61K |
| X | FR 2 684 300 A (LVMH RECH [FR]) 4 juin 1993 (1993-06-04) * revendication 1 * ----- | 1-11 | |
| X | FR 2 902 320 A (OREAL [FR]) 21 décembre 2007 (2007-12-21) * revendication 1 * ----- | 1-11 | |
| -/-- | | | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur | |
| 28 novembre 2008 | | Haus, Regina | |
| <p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> | | <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | |

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 1

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0851715 FA 706291**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 28-11-2008

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| WO 2005000241 A | 06-01-2005 | AU 2004251731 A1 | 06-01-2005 |
| | | EP 1663142 A2 | 07-06-2006 |
| | | NZ 544851 A | 28-03-2008 |
| ----- | | | |
| WO 0209704 A | 07-02-2002 | AT 291902 T | 15-04-2005 |
| | | AU 7993401 A | 13-02-2002 |
| | | DE 60109788 D1 | 04-05-2005 |
| | | DE 60109788 T2 | 23-02-2006 |
| | | EP 1307182 A2 | 07-05-2003 |
| | | ES 2240491 T3 | 16-10-2005 |
| | | JP 2004505049 T | 19-02-2004 |
| | | PT 1307182 T | 31-08-2005 |
| | | US 2004024036 A1 | 05-02-2004 |
| ----- | | | |
| US 5965157 A | 12-10-1999 | US 6224901 B1 | 01-05-2001 |
| ----- | | | |
| WO 03043591 A | 30-05-2003 | AU 2002366230 A1 | 10-06-2003 |
| | | EP 1448155 A1 | 25-08-2004 |
| | | JP 2005511630 T | 28-04-2005 |
| | | US 2005049268 A1 | 03-03-2005 |
| ----- | | | |
| EP 0124077 A | 07-11-1984 | AU 2728984 A | 01-11-1984 |
| | | DE 3479859 D1 | 02-11-1989 |
| | | JP 59204121 A | 19-11-1984 |
| ----- | | | |
| FR 2684300 A | 04-06-1993 | CA 2124555 A1 | 14-04-1994 |
| | | EP 0618801 A1 | 12-10-1994 |
| | | WO 9310804 A1 | 10-06-1993 |
| | | JP 7501336 T | 09-02-1995 |
| | | US 5514374 A | 07-05-1996 |
| ----- | | | |
| FR 2902320 A | 21-12-2007 | AUCUN | |
| ----- | | | |
| EP 0580409 A | 26-01-1994 | AU 4208093 A | 27-01-1994 |
| | | BR 9302916 A | 16-02-1994 |
| | | CA 2100910 A1 | 21-01-1994 |
| | | CN 1088083 A | 22-06-1994 |
| | | JP 6157251 A | 03-06-1994 |
| | | ZA 9305234 A | 20-01-1995 |
| ----- | | | |
| JP 2002226331 A | 14-08-2002 | AUCUN | |
| ----- | | | |