



Office de la Propriété
Intellectuelle
du Canada

Un organisme
d'Industrie Canada

Canadian
Intellectual Property
Office

An agency of
Industry Canada

CA 2197702 C 2002/07/16

(11)(21) **2 197 702**

(12) **BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT**

(13) **C**

(22) Date de dépôt/Filing Date: 1997/02/14

(41) Mise à la disp. pub./Open to Public Insp.: 1997/08/16

(45) Date de délivrance/Issue Date: 2002/07/16

(30) Priorité/Priority: 1996/02/15 (96 01 886) FR

(51) Cl.Int.⁶/Int.Cl.⁶ A61K 7/06

(72) Inventeurs/Inventors:
FAGOT, Dominique, FR;
GAILLARD, Olivier, FR;
PHILIPPE, Michel, FR;
BERNARD, Bruno, FR

(73) Propriétaire/Owner:
L'OREAL, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : UTILISATION D'UN 2-AMINO-ALCANE-1,3-DIOL EN TANT QU'AGENT DESTINE A FREINER LA CHUTE
DES CHEVEUX ET/OU INDUIRE ET STIMULER LEUR CROISSANCE

(54) Title: USE OF A 2-AMINO-ALKANE-1,3-DIOL TO SLOW LOSS OF HAIR AND/OR STIMULATE OR INDUCE HAIR
GROWTH

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne l'utilisation, à titre de principe actif dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une quantité efficace d'au moins un 2-amino-alcane-1,3-diol, ou de l'un de ses dérivés, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.



ABREGE DESCRIPTIF**UTILISATION D'UN 2-AMINO-ALCANE-1,3-DIOL EN TANT QU'AGENT
DESTINE A FREINER LA CHUTE DES CHEVEUX ET/OU INDUIRE ET
STIMULER LEUR CROISSANCE.**

L'invention concerne l'utilisation, à titre de principe actif dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une quantité efficace d'au moins un 2-amino-alcane-1,3-diol, ou de l'un de ses dérivés, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.

UTILISATION D'UN 2-AMINO-ALCANE-1,3-DIOL EN TANT QU'AGENT
DESTINE A FREINER LA CHUTE DES CHEVEUX ET/OU INDUIRE ET
STIMULER LEUR CROISSANCE.

La présente invention concerne l'utilisation, à titre de principe actif dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique, d'une quantité efficace d'au moins un 2-amino-alcane-1,3-diol,
10 ou de l'un de ses dérivés, destinée à induire et/ou stimuler la croissance des cheveux et/ou freiner leur chute.

Chez l'être humain, la croissance des cheveux et leur renouvellement sont principalement déterminés par l'activité des follicules pileux. Leur activité est cyclique et comporte essentiellement trois phases, à savoir la phase anagène,
20 la phase catagène et la phase télogène.

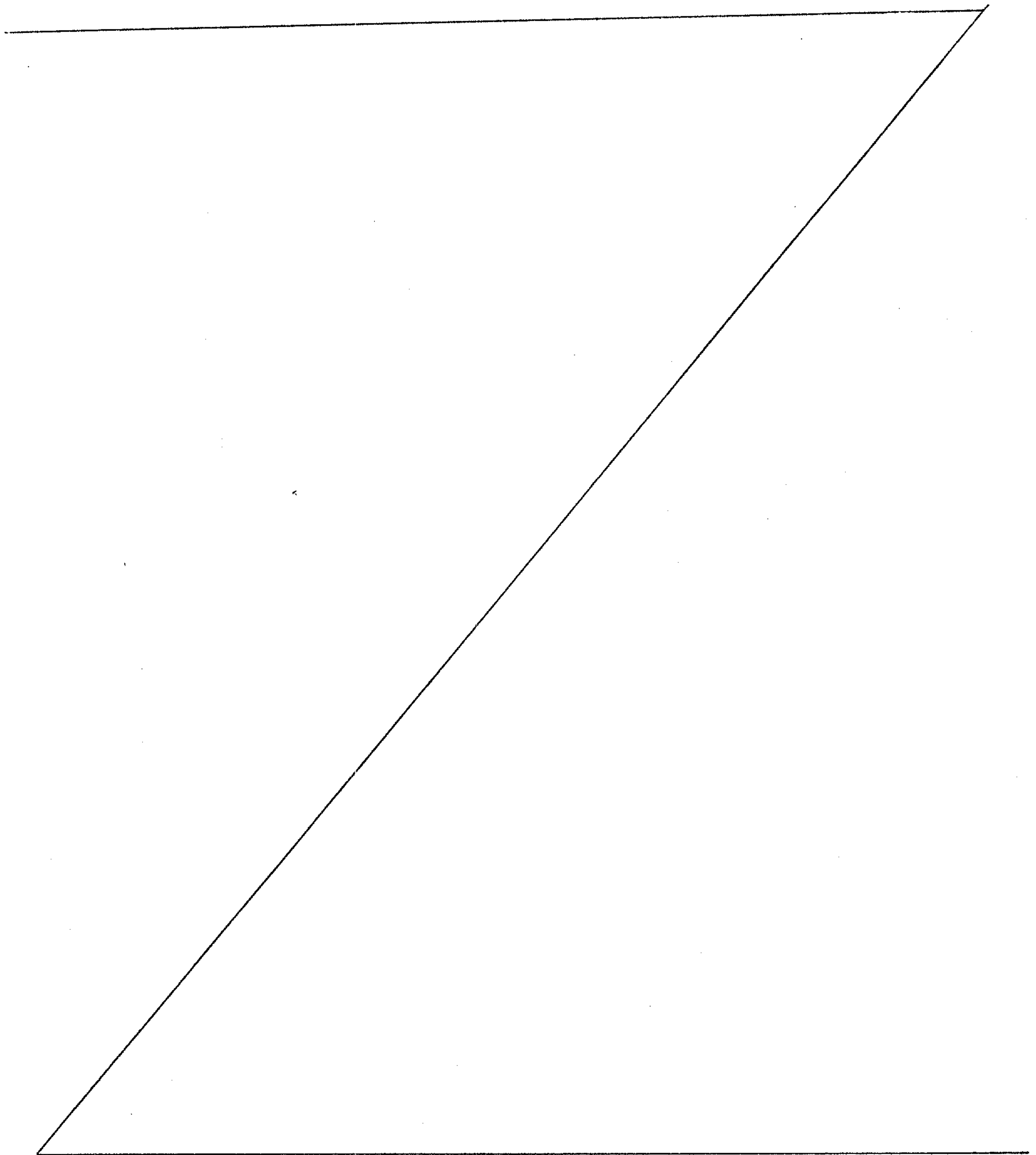
A la phase anagène active ou phase de croissance, qui dure plusieurs années et au cours de laquelle les cheveux s'allongent, succède une phase catagène très courte et transitoire qui dure quelques semaines, puis une phase de repos, appelée phase télogène, qui dure quelques mois.

30 A la fin de la période de repos, les cheveux tombent et un autre cycle recommence. La chevelure se renouvelle donc en permanence, et sur les 150 000 cheveux environ que comporte une chevelure, à chaque instant, 10% d'entre eux environ sont au repos et seront donc remplacés en quelques mois.

1a

2197702

Dans un nombre important de cas, la chute précoce des cheveux survient chez des sujets prédisposés génétiquement et elle atteint notamment les hommes. Il s'agit plus particulièrement de l'alopécie androgénétique ou androgénique ou



encore androgéno-génétique.

2197702

Cette alopecie est essentiellement due à une perturbation du renouvellement capillaire qui entraîne, dans un premier temps, l'accélération de la fréquence des cycles aux dépens de la qualité des cheveux puis de leur quantité. Il se produit un appauvrissement progressif de la chevelure par régression des cheveux dits "terminaux" au stade de duvets. Des zones sont touchées préférentiellement, notamment les golfes temporaux ou frontaux chez l'homme, et chez les femmes, on constate une alopecie diffuse du vertex.

10

On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des substances permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopecie, et notamment de diminuer la chute des cheveux ou d'induire ou de stimuler leur croissance.

Dans cette optique, on a certes déjà proposé un grand nombre de substances ou de composés actifs très divers. On citera entre autres pour mémoire les vitamines comme la vitamine E, les acides aminés comme par exemple la sérine ou la méthionine, les vasodilatateurs comme l'acétylcholine et ses dérivés, les hormones femelles comme par exemple l'oestradiol, les agents
20 kératolytiques comme l'acide salicylique ou des composés chimiques comme par exemple le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés comme ceux décrits par exemple dans les demandes de brevet EP 353123, EP 356271, EP 408442, EP 522964, EP 420707, EP 459890, EP 519819.

On peut encore citer le 6-amino 1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino 4-pipéridino pyrimidine et ses dérivés, qui sont décrits plus particulièrement dans le brevet US-A- 4 139 619.

Il reste, d'une manière générale, qu'il serait intéressant et utile de pouvoir disposer de substances actives autres que celles déjà connues.

Le Minoxidil, s'il reste le composé de référence dans le domaine, présente des effets secondaires non négligeables qui rendent son utilisation délicate.

La découverte de substances ayant un effet sur la pousse et/ou la chute des
 10 cheveux sans présenter d'effets secondaires gênants reste un objectif majeur de la recherche.

Un des buts de la présente invention est donc de proposer une nouvelle façon de favoriser la survie et/ou la pousse des cheveux sans présenter d'effets secondaires néfastes.

De manière surprenante, la demanderesse a maintenant découvert que des composés de type 2-amino-alcane-1,3-diol ont un effet sur la survie et la croissance des cheveux.

20

Les composés de type 2-amino-alcane-1,3-diol ou leur dérivés font partie de ces composés des tissus que l'on nomme du terme très général de sphingolipides.

Parmi ces sphingolipides, les dérivés N-acylés à base sphinganine [(2S, 3R)-2-

amino-1,3-octadécane-1,3-diol] sont des céramides majoritairement présents dans le cheveu, alors que les dérivés analogues à base sphingénine [(2S, 3R, 4E)-2-amino-4-octadécène-1,3-diol], autres céramides, font partie des lipides majoritairement présents dans le stratum corneum de la peau.

Les céramides sont utilisés en cosmétique sous forme naturelle ou synthétique dans des compositions destinées par exemple à renforcer l'effet barrière du stratum corneum afin de réduire la perte en eau et donc le dessèchement de la peau (GB 2 178 312, GB 2 213 723, EP 227 994, EP 282 616, EP 556 957).

10 Ils sont également utilisés dans des compositions cosmétiques pour leurs propriétés conférant à la peau une meilleure élasticité (EP 500 437) ou encore dans des compositions à usage capillaire pour renforcer le cheveu et/ou réparer les dégâts causés par les agressions continues que celui-ci subit.

A la connaissance de la demanderesse, il n'a jamais été décrit ni même suggéré pour les 2-amino-alcane-1,3-diol, ou leurs dérivés, un effet sur la prolifération des cellules et encore moins des kératinocytes.

C'est sur la base de cette propriété nouvelle de ces amino-diols que la demanderesse a pu montrer que ces composés ont également un effet sur la survie du follicule pileux.

20 Ainsi, en augmentant le temps de survie du follicule pileux, on allonge la phase anagène du cycle pileux ce qui a pour effet de retarder la chute des cheveux.

Parmi les sphingolipides, les composés à base sphingénine induisent l'apoptose, directement ou par une série d'événements impliquant des

protéines cellulaires. Ce phénomène qui aboutit à la mort cellulaire, transposé au cycle pileux, entraîne un arrêt de la croissance du follicule et une chute des cheveux.

La synthèse des composés à base sphingénine découle de plusieurs mécanismes distincts. On citera par exemple l'activation de la sphingomyélinase cellulaire par le facteur de nécrose tumorale de type α ($\text{TNF}\alpha$), par la vitamine D, par l'interleukine 1, par l'antigène FAS ou les radiations ionisantes. On sait également que les composés à base sphingénine peuvent aussi être générés par l'activation de l'acyl-CoA sphinganine
 10 (sphingosine) N-acyltransférase (EC 2.3.1.24).

La demanderesse a montré que les composés de formule (I) peuvent interférer aussi bien au cours de la synthèse des composés à base sphingénine qu'au cours des événements induits par ces composés. Ceci a pour conséquence d'empêcher l'apoptose induite par les composés à base sphingénine et également de stimuler la croissance et la viabilité cellulaire.

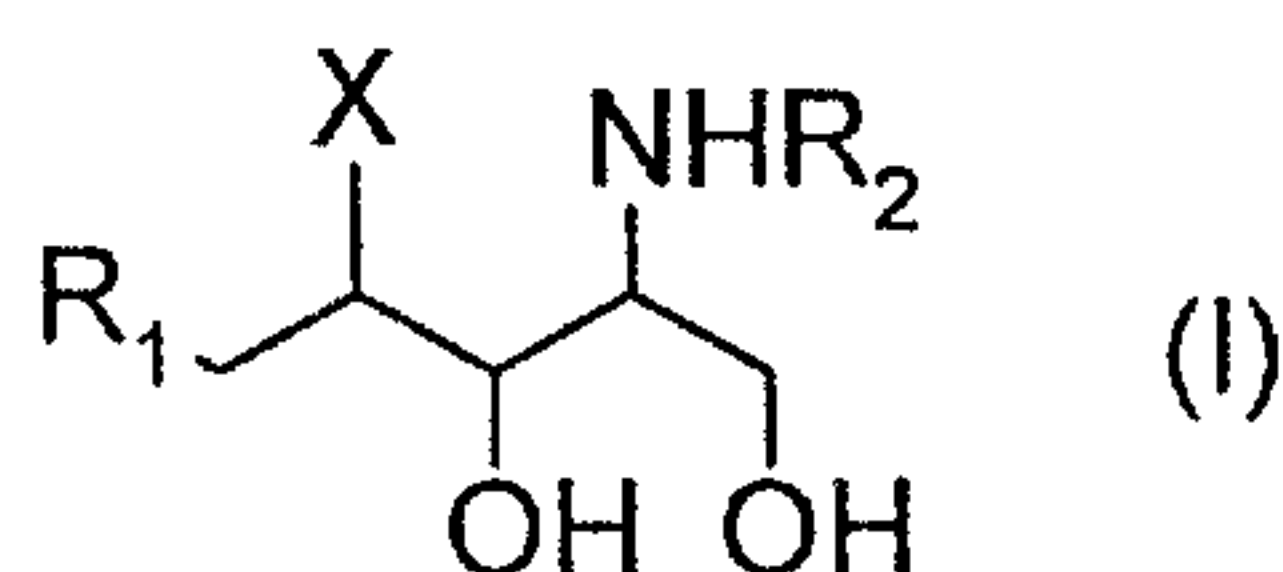
Dans les traitements anticancéreux par chimiothérapie, l'utilisation d'agents anticancéreux entraîne au niveau du follicule pileux une mort cellulaire conduisant à la chute des cheveux. Cette alopécie induite est généralement
 20 transitoire mais parfois peut être définitive (Hussein AM. South Med. J. 1993 ; 86 : 489-496). Cet effet secondaire conduit certains patients à refuser ce type de thérapie (Baxley K.O. et col. : Cancer Nurs. 1984 ; 7 : 499-503).

La doxorubicine, par exemple, induit une telle chute des cheveux. Or on sait que la doxorubicine active la céramide synthase, enzyme dont l'activation

conduit à l'augmentation du taux intracellulaire de composés à base sphingénine qui eux-mêmes induisent le phénomène d'apoptose et de mort cellulaire.

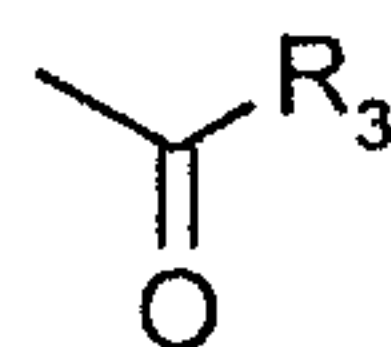
La demanderesse a montré que l'utilisation de composés de formule (I) permet de contrecarrer l'effet secondaire néfaste des agents anticancéreux, comme par exemple la doxorubicine, en augmentant la viabilité cellulaire des kératinocytes des follicules pileux.

- 10 L'invention concerne l'utilisation dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique en tant qu'agent favorisant la survie et/ou la pousse des cheveux, d'au moins un composé de formule générale (I) :



dans laquelle R_1 représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, éventuellement hydroxylé, saturé ou insaturé, ayant de 4 à 28 atomes de carbone,

- 20 R_2 représente un atome d'hydrogène ou le radical



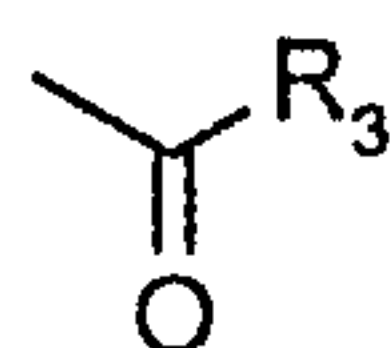
dans lequel R_3 représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, éventuellement hydroxylé, saturé ou insaturé, ayant de 1 à 29 atomes de carbone, l'hydroxyle pouvant être estérifié par une chaîne acyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ;

X représente un atome d'hydrogène ou le radical OH ;

ou d'au moins l'un de ses isomères optiques ou l'un des diastéréoisomères.

R_1 contient de préférence entre 11 et 23 atomes de carbone et encore plus préférentiellement 14 atomes de carbone.

10 R_2 représente de préférence le radical



R_3 contient de préférence entre 7 et 25 atomes de carbone.

Préférentiellement, R_1 représente un radical hydrocarboné saturé et/ou linéaire plus particulièrement un radical hydrocarboné linéaire saturé.

Préférentiellement, R_1 représente un radical hydrocarboné saturé ayant 14 atomes de carbone, et encore plus préférentiellement R_1 représente un radical hydrocarboné linéaire, saturé, ayant 14 atomes de carbone.

20

L'agent favorisant la survie et/ou la pousse des cheveux peut être un mélange de composés de formule (I), pour lesquels R_1 et/ou R_2 sont des chaînes de longueurs différentes.

Ces composés peuvent être utilisés sous forme d'isomère pur ou de mélange d'isomères.

Ces composés présentent l'avantage de ne pas induire d'effets secondaires gênants, ce qui rend leur utilisation sans risque pour l'utilisateur.

On peut citer comme composés de formule (I) utilisables selon l'invention :

- le 2-amino-octadécane-1,3-diol,
- 10 - le 2-acétylamino-octadécane-1,3-diol,
- le 2-octanoylamino-octadécane-1,3-diol,
- le 2-tetracosanoylamino-octadécane-1,3-diol,
- le 2-N-(2-hydroxy-hexadécanoyl)-amino-octadécane-1,3-diol,
- le 2-oléoylamino-octadécane-1,3-diol,
- le 2-hexadécanoylamino-octadécane-1,3-diol,
- le 2-N-(2-hydroxy-docosanoyl)-amino-octadécane-1,3-diol,
- le 2-amino-octadécane-1,3,4-triol,
- le 2-hexadécanoylamino-octadécane-1,3,4-triol,
- le 2-N-(2-hydroxy-hexadécanoyl)-amino-octadécane-1,3,4-triol.

20

Préférentiellement, selon l'invention on utilise le 2-N-(2-hydroxy-hexadécanoyl)-amino-octadécane-1,3-diol et le 2-oléoylamino-octadécane-1,3-diol.

La quantité de composés de formule (I) utilisable selon l'invention dépend, bien

entendu, de la nature du composé utilisé, de ses propriétés physico-chimiques et de son mode d'application. L'homme du métier sait ajuster la quantité de composé de formule (I) à utiliser selon les besoins.

A titre indicatif les composés de formule (I) peuvent être utilisés à des concentrations en poids comprises entre $10^{-4}\%$ et 20%, et de préférence entre $10^{-3}\%$ et 10% dans la composition.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule (I) tel que défini précédemment pour combattre une alopécie induite par un traitement anticancéreux consistant en une chimiothérapie.

Lorsque le composé de formule (I) est utilisé dans une composition qui doit être appliquée sur la peau et particulièrement au niveau du cuir chevelu, cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées.

Pour une application topique sur la peau, la composition peut avoir la forme notamment d'une solution aqueuse, alcoolique, hydroalcoolique ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'une émulsion de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une suspension ou d'une émulsion de consistance molle du type crème, mousse ou gel aqueux ou anhydre, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou d'une dispersion

vésiculaire de type ionique et/ou non ionique. Elle peut également prendre la forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

Quelque soit sa forme, cette composition est préparée selon les méthodes usuelles.

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

10

Le composé utilisé selon l'invention peut aussi être incorporé dans diverses compositions pour soins capillaires, et notamment des shampooings, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des shampooings antiparasitaires, etc.

20 Lorsque la composition 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 émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine cosmétique.

La composition peut contenir d'autres actifs hydrophiles comme les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, les extraits végétaux et les hydroxyacides.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides autres que les composés de formule (I), les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés.

10

Il est possible aussi d'utiliser en association avec le composé de formule (I) utilisé selon l'invention des composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou sur le ralentissement de la chute des cheveux, et ayant déjà été décrits pour cette activité.

Parmi ces derniers composés, 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 ;

20

- les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans US 4 596 812 ou encore ses nombreux dérivés, ou comme le 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-pipéridinopyrimidine et ses dérivés tels que décrits dans le brevet

US 4 139 619 ;

- les agents favorisant la repousse des cheveux comme ceux décrits par la demanderesse dans la demande de brevet européen publiée sous le numéro 0648488 ;
- les agents antibactériens tels que les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines, et notamment l'érythromicine ;
- les agents antagonistes de calcium, comme la cinnarizine et le diltiazem ;
- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues, ou la thyroxine et ses sels ;
- des agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que les corticostéroïdes (par exemple : l'hydrocortisone) ;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol ;
- des antagonistes des 5- α -réductases ;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde ;

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le diazoxide, la spiroxazone, des phospholipides comme la lécithine, les acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français FR 2 581 542, comme les dérivés de l'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants,

et 20% et préférentiellement entre 0,1% et 10% en poids par rapport au poids de la composition.

La composition cosmétique ou pharmaceutique selon l'invention peut être appliquée sur les zones alopéciques du cuir chevelu et des cheveux d'un individu, et éventuellement laissée en contact plusieurs heures et éventuellement rincée. On peut, par exemple, appliquer la composition contenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I), le soir, garder celle-ci au contact toute la nuit et éventuellement effectuer un
10 shampoing le matin. Ces applications peuvent être renouvelées quotidiennement pendant un ou plusieurs mois suivant les individus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux et/ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait qu'il consiste à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule (I), à laisser celle-ci en contact avec les cheveux et/ou le cuir chevelu, et éventuellement à rincer.

20 Les exemples et compositions suivants illustrent l'invention sans la limiter aucunement. Dans les compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids sauf indications contraires.

Exemple 7 : Exemples de compositions à appliquer sur les cheveux et/ou le cuir chevelu. Ces compositions peuvent se préparer par simple mélange (M.A.: Matière Active).

Soin après-shampooing à rincer :

	Rewoquat W75PG* [†]	2	g M.A.
	2-amino-octadécane-1,3-diol	5	g
10	Mélange d'alcool cétyle et cétyle stéarylique oxyéthyléné	3	g
	Conservateur, parfum		
	Eau	q.s.p.	100 g

Shampooing :

	Lauryl éther sulfate de sodium (28% M.A.)	60	g
	Cocoylbétaïne	9	g
	2-oleoylamino-octadécane-1,3-diol	4	g
	Conservateur, parfum		
	Eau	q.s.p.	100 g
20	HCl	q.s.	pH 6

Shampooing traitant :

	Lauryl éther sulfate de sodium (28%M.A.)	75	g
	Empilan CIS** [†]	1	g

[†] Marques de commerce

2-N-(2-hydroxy-hexadécanoyl)-amino-octadécane-1,3-diol

2197702
1 g

Eau q.s.p.

100 g

Lotion à rincer :

Catinal DC50®***

0,5 g M.A.

2-N-(2-hydroxy-hexadécanoyl)-amino-octadécane-1,3-diol

4 g

Conservateur, parfum

Eau

q.s.p.

100 g

10 NaOH

q.s.

pH 5,5

Gel aqueux :

Carbopol 940® vendu par Goodrich

0,6 g

Transcutol® vendu par Gattefosse

5,0 g

Triéthanolamine

0,3 g

Conservateurs

0,3 g

Propylène glycol

3,0 g

NaOH

0,007 g

20 2-oleoylamino-octadécane-1,3-diol

4 g

Eau

q.s.p.

100 g

Lotion :

-2-acétylamino-octadécane-1,3-diol

0,2 g

- Gantrez es 425**** †

2197702

1 g M.A.

- Celquat I200***** †

0,5 g

- Ethanol

50 g

- Eau déminéralisée

q.s.p.

100 g

* : Méthosulfate de 1-méthyl 2-suif 3-suifamidoéthylimidazolium/propylène glycol (75/25) vendu par Witco.

** : Monoisopropanolamide d'acide de coprah vendu par Albright et Wilson.

10 *** : Chlorure de béhényltriméthylammonium à 80% dans un mélange eau/isopropanol (15/85) vendu par Toho.

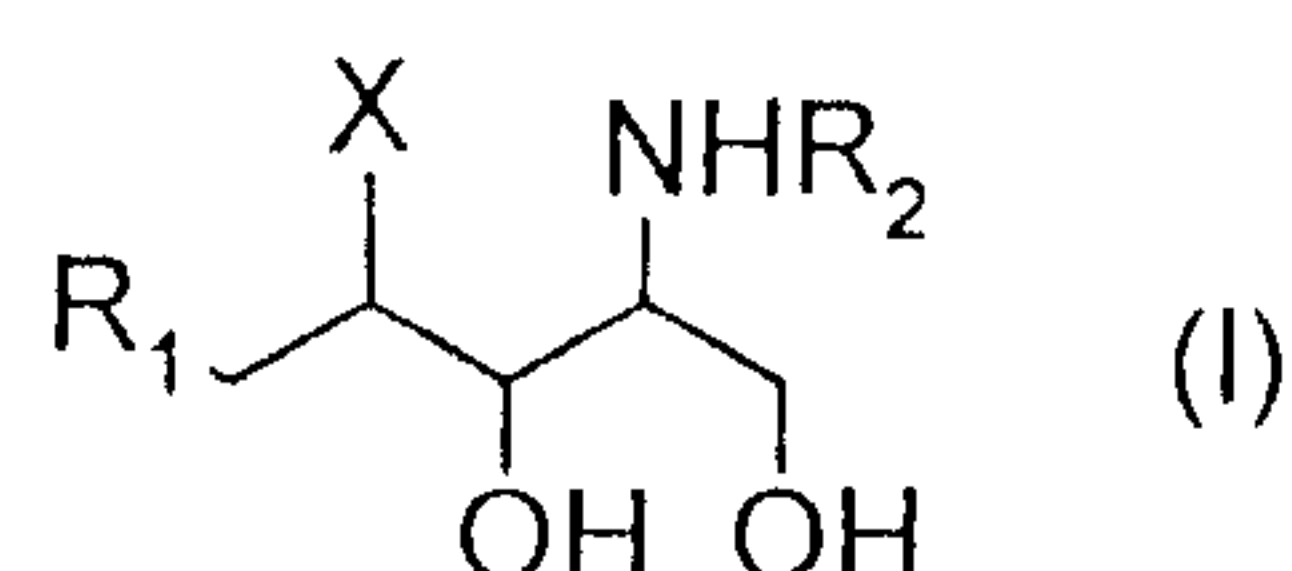
**** : Copolymère méthylvinyléther/anhydride maléique mono estérifié vendu par la société ISP.

***** : Copolymère d'hydroxyéthylcellulose et de chlorure de diallyldiméthyl ammonium vendu par la société NATIONAL STARCH.

† Marques de commerce

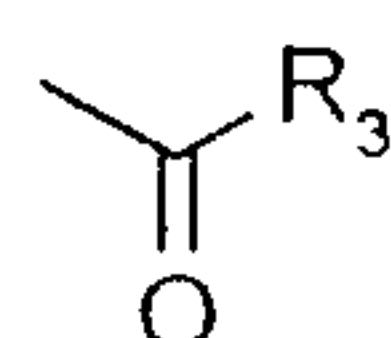
REVENDECATIONS

1. Utilisation dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à favoriser la survie et/ou la pousse des cheveux, d'une quantité efficace d'au moins un composé de formule générale (I) :



dans laquelle R_1 représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, **hydroxylé ou non, saturé ou insaturé**, et ayant de 4 à 28 atomes de carbone ;

R_2 représente un atome d'hydrogène ou le radical



dans lequel R_3 représente un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, **hydroxylé ou non, saturé ou insaturé**, ayant de 1 à 29 atomes de carbone, l'hydroxyle pouvant être estérifié par une chaîne acyle ayant de 2 à 30 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, saturée ou insaturée ;

20 X représente un atome d'hydrogène ou le radical OH ;

ou d'au moins l'un de ses isomères optiques ou l'un des diastéréoisomères.

