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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

(43) Date de la publication internationale
19 septembre 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/072048 A2

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR02/00874

(22) Date de dépôt international : 12 mars 2002 (12.03.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
01/03309 12 mars 2001 (12.03.2001) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **L'OREAL** [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **DALKO, Maria** [FR/FR]; 16, Résidence du Château de Courcelles, F-91190 Gif sur Yvette (FR). **SAINT-LEGER, Didier** [FR/FR]; 5, rue Arletty, F-92400 Courbevoie (FR).

(74) Mandataire : **ALLAB, Myriam**; L'Oréal/D.P.I., 6, rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés *(national)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés *(régional)* : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :
— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) **Title:** USE OF COMPLEXES FORMED BY ASSOCIATING TROPOLONE AND A DIVALENT METAL SALT AS AGENTS COMBATING DESQUAMATION OF THE SCALP AND/OR IN ORDER TO SLOW DOWN NATURAL HAIR LOSS

(54) **Titre :** UTILISATION DE COMPLEXES FORMES PAR L'ASSOCIATION DE LA TROPOLONE ET D'UN SEL METALLIQUE DIVALENT COMME AGENTS DE LUTTE CONTRE LES ETATS DESQUAMATIFS DU CUIR CHEVELU ET/OU RALENTIR LA CHUTE NATURELLE DES CHEVEUX

(57) **Abstract:** The invention relates to the use of a cosmetic competition, or to the production of a pharmaceutical composition, of at least one complex formed by associating tropolone and a divalent metal salt, said complex or composition being used to combat desquamative states of the scalp and/or to slow down natural hair loss, particularly those caused by the fungus *Malassezia spp.*. The invention also relates to a method of cosmetic treatment of the scalp in order to combat desquamative states of the scalp and/or natural hair loss, consisting in the application of a composition containing at least one complex formed by associating tropolone and a divalent metal salt to the scalp.

(57) **Abrégé :** La présente invention se rapporte à l'utilisation dans une composition cosmétique ou pour la fabrication d'une composition pharmaceutique d'au moins un complexe formé par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent, le complexe ou la composition étant destinés à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou ralentir la perte naturelle des cheveux, en particulier ceux induits par la levure du genre *Malassezia spp.*. L'invention se rapporte également un procédé de traitement cosmétique du cuir chevelu destiné à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou la perte naturelle des cheveux, en particulier ceux induits par la levure du genre *Malassezia spp*, consistant à appliquer sur le cuir chevelu une composition comprenant au moins un complexe formé par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent.

WO 02/072048 A2

Utilisation de complexes formés par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent comme agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou ralentir la chute naturelle des cheveux.

La présente invention se rapporte à l'utilisation dans une composition cosmétique ou pour la fabrication d'une composition pharmaceutique d'au moins un complexe formé par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent, le complexe ou la composition étant destinés à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux, en particulier induits par la levure du genre *Malassezia spp.*.

L'invention se rapporte également un procédé de traitement cosmétique du cuir chevelu destiné à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux, et en particulier induits par la levure du genre *Malassezia spp.*, consistant à appliquer sur le cuir chevelu une composition comprenant au moins un complexe formé par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent.

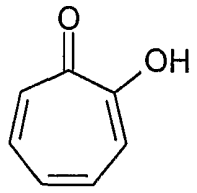
Les désordres desquamatifs du cuir chevelu tels que les pellicules ou la dermite séborrhéique sont liés en particulier à la présence permanente d'une levure caractéristique du genre *Malassezia (ovalis, orbiculare, furfur),* ce genre étant anciennement dénommé *Pityrosporum (ovale, orbiculare).*

Pour lutter contre les désordres desquamatifs du cuir chevelu et en particulier les pellicules ou la dermite séborrhéique, il est connu d'utiliser des agents anti-fongiques appliqués par voie topique sous diverses formes. Ces agents visent, par leur pouvoir anti-fongique, à éliminer ou contrôler la multiplication d'une levure résidente du cuir chevelu, appartenant au genre *Malassezia* et ses variantes (*M. ovalis*, *M. orbiculare*, *M. furfur*).

De nombreux agents sont revendiqués, connus et utilisés dans cet effet, parmi lesquels on peut citer, le Zinc Pyrithione, La Piroctone Olamine, le Disulfure de Sélenium et, plus récemment, la Tropolone et l'Hinokitiol (Research Disclosure n°429, janvier 2000).

Malgré leur efficacité, qui reste parfois insuffisante, certains de ces agents antifongiques ne peuvent pas être utilisés par voie topique sur la peau chez l'homme du fait de leur pouvoir irritant cutané et/ou de leur mauvaise tolérance oculaire.

Tel est le cas de la Tropolone qui répond à la formule (A) suivante :

(A) 

Il subsiste donc le besoin de nouveaux agents actifs présentant une bonne activité anti-fongique permettant de traiter efficacement les états desquamatifs du cuir chevelu sans présenter les effets indésirables ci-dessus évoqués.

En outre, le document EP 0 728 478 A1 décrit l'utilisation des complexes hinokitiol-zinc et hinokitiol-cuivre comme agents antipelliculaires, anti-acnéiques, anti-transpirants, déodorants, antifongiques, bactéricides et/ou conservateurs dans des cosmétiques.

Un autre objectif de la présente invention est donc de disposer de nouveaux complexes présentant une meilleure activité antipelliculaire par rapport au complexe hinokitiol-zinc.

La Demanderesse a maintenant découvert de manière surprenante et inattendue que les complexes formés par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent possèdent non seulement une activité anti-fongique au moins égale ou voisine de celle de la molécule sous forme libre, mais présentent des caractéristiques de tolérances cutanées et oculaires améliorées. De plus, la stabilité chimique de tels complexes, comparée à celle de la molécule sous forme libre, s'en trouve supérieure.

La Demanderesse a maintenant découvert que les complexes selon la présente invention présentent une activité anti-fongique supérieure par rapport au complexe hinokitiol-zinc.

Des complexes métalliques divalents de tropolone ont déjà été rapportés dans l'art antérieur.

Le document JP 11029408 se rapporte à des désinfectants destinés à lutter contre la bactérie *Legionella* pathogène. Ces désinfectants comprennent des complexes

Tropolone-Magnésium, des complexes Tropolone-Zinc et des complexes Tropolone-Calcium.

Les documents *J. Inorg. Nucl. Chem.* (1973), 35(8), 2661-8 et *J. Am. Chem. Soc.* (1966), 88(21), 4856-61) décrivent des complexes Tropolone-Strontium sans mentionner d'utilisation particulière.

Les documents JP 09175916, JP 07069873 et JP 06279271 se rapportent respectivement à des agents conservateurs, des désinfectants bactéricides et à des agents antiseptiques contenant des complexes Tropolone-Calcium

En outre, le document WO 96/07437, qui décrit des compositions de polymères super absorbants comprenant un polymère super absorbant et un composé chélateur dont les dérivés de la tropolone. Ce document décrit que les dérivés de la troplone sont capables de former des complexes avec un ion cuivre et que les complexes formés ont une solubilité de 0,01% en poids dans une solution saline physiologique à 25°C.

Cependant, à la connaissance de la Demanderesse, il n'a jamais été décrit dans l'art antérieur l'utilisation de complexes de métalliques divalents de formule (I) pour lutter contre les désordres desquamatifs du cuir chevelu et en particulier contre les pellicules, la dermite séborrhéique.

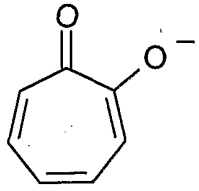
Le premier objet de l'invention concerne l'utilisation d'au moins un complexe métallique divalent répondant à la formule (I) suivante:

(I) $[T\,(M)_m]\,X_n$

dans laquelle,

- **m** désigne un nombre compris entre 0,5-10 ;
- **n** = 2m-1 ;
- **T** représente l'anion issu de la tropolone de formule (II) suivante :

(II)



- **M** est un sel métallique divalent choisi de préférence parmi: le béryllium (Be^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}), le calcium (Ca^{2+}), le strontium (Sr^{2+}), le baryum (Ba^{2+}), le titane

(Ti^{2+}), le vanadium (V^{2+}), le chrome (Cr^{2+}), le manganèse (Mn^{2+}), le fer (Fe^{2+}), le cobalt (Co^{2+}), le nickel (Ni^{2+}), le cuivre (Cu^{2+}), le zinc (Zn^{2+}), le palladium (Pd^{2+}), la cadmium (Cd^{2+}), le samarium (Sm^{2+}), l'europium (Eu^{2+}), l'ytterbium (Yb^{2+}) et de préférence parmi le zinc (Zn^{2+}), le calcium (Ca^{2+}), le cuivre (Cu^{2+}), le fer (Fe^{2+}), le strontium (Sr^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}), le manganèse (Mn^{2+}) et avantageusement le zinc (Zn^{2+}) ;

- **X** est un contre-ion issu d'un acide minéral ou organique et de préférence choisi parmi l'un des anions monovalents suivants : chlorure (Cl^-), bromure (Br^-), hydrogénosulfate (HSO_4^-), hydrogénocarbonate (HCO_3^-), acétate, palmitate, stéarate, gluconate, myristate, laurate, lactate, glutamate, cystéinate, aspartate,
ou correspond à X = Y/2 avec Y choisi parmi l'un des anions divalents suivants : carbonate (CO_3^{2-}), sulfate (SO_4^{2-}), monohydrogénophosphate, malléate, succinate,
ou correspond à X = Z/3 avec Z choisi parmi l'un des anions trivalents suivants : phosphate (PO_4^{3-}), citrate,

dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant qu'agent destiné à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu.

La Demanderesse a également découvert de manière surprenante et inattendue que les complexes de formule (I) sont également actifs pour stabiliser et/ou lutter contre la chute naturelle des cheveux.

En effet, le cuir chevelu humain est recouvert de 100000 à 150000 Unités Pilo Sébacées, ainsi dénommées car composées du follicule pileux (produisant le poil ou le cheveu) et la glande sébacée qui produit le sébum. Ce dernier, délivré constamment dans le canal pilo-sébacé et à la surface du cuir chevelu représente un « stock » quasi permanent de lipides complexes de l'ordre de 5mg/cm2.
En tant que milieu nutritif particulièrement riche, le sébum sélectionne une flore caractéristique d'homo sapiens (bactéries et levures du genre Malassezia) qui l'utilise comme nutriment privilégié et vit ainsi en permanence sur et dans ce milieu et s'y multiplie. En revanche, le métabolisme de cette flore et la flore elle-même est capable d'initier un état de réaction physiologique chronique de la peau, en particulier du cuir chevelu, et de l'organisme, ce qui peut avoir diverses conséquences telles que, par exemple, l'établissement de l'état pelliculaire ou la perturbation du follicule pileux et de

ses cycles (Journal of Dermatological Treatment (1996) 7, pp153-157). Ceci explique, par exemple, la perte accrue des cheveux chez les sujets pelliculaires.
De ce fait, on comprend que la lutte contre l'agent initiateur de cet état de réaction physiologique chronique de la peau, particulièrement la levure du genre Malasseza, par un agent anti fongique approprié, puisse représenter un moyen de réduire et/ou de stabiliser la chute naturelle des cheveux chez l'homme.

L'invention a donc encore pour autre objet, l'utilisation d'au moins un complexe métallique divalent répondant à la formule (I) tel que défini précédemment, dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant qu'agent destiné à réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux chez l'homme.

Par milieu physiologiquement acceptable, on comprend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses, les ongles, le cuir chevelu et les cheveux.

L'invention a pour autre objet, l'utilisation d'une composition cosmétique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un complexe métallique divalent répondant de formule (I) tel que défini précédemment, la dite composition cosmétique étant destinée à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux.

L'invention a également pour objet, l'utilisation d'au moins un complexe métallique divalent répondant de formule (I) tel que défini précédemment, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou dermatologique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, la dite composition étant destinée à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux.

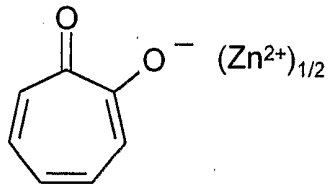
Selon l'invention, les états desquamatifs du cuir chevelu sont par exemple les pellicules, la dermite séborrhéique. De préférence, les dits états desquamatifs du cuir chevelu sont ceux induits par la levure du genre *Malassezia spp.*.

De préférence, on utilise de selon l'invention, au moins un complexe métallique divalent répondant à la formule (I) pour lequel :

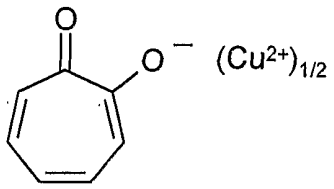
- **m** désigne un nombre compris entre 0,5 et 2, avantageusement compris entre 0,5 et 1, et très préférentiellement correspond à 0,5 et 1;
- **M** est un sel métallique divalent choisi parmi le zinc (Zn^{2+}), le calcium (Ca^{2+}), le cuivre (Cu^{2+}), le fer (Fe^{2+}), le strontium (Sr^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}), le manganèse (Mn^{2+}) et avantageusement le zinc (Zn^{2+}) ;

Très préférentiellement, le complexe métallique divalent de formule (I) utilisé selon l'invention est choisi parmi :

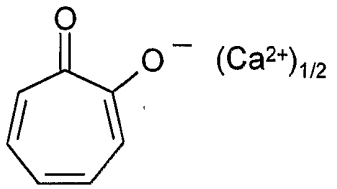
- un complexe tropolone-zinc de formule (V) suivante :

(V) 

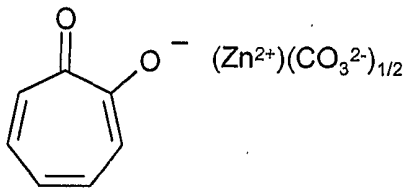
- un complexe tropolone-cuivre de formule (VI) suivante :

(VI) 

- un complexe tropolone-calcium de formule (VII) suivante :

(VII) 

- un complexe tropolone-carbonate de zinc de formule (VIII) suivante :

(VIII) 

Bien entendu selon l'invention, les complexes métalliques divalents de formule (I) peuvent être utilisés seuls ou en mélange en toutes proportions.

La quantité de complexe métallique divalent de formule (I) utilisable selon l'invention, dépend bien évidemment de l'effet recherché et doit être en une quantité efficace pour lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu.

A titre d'exemple, la quantité de complexe métallique divalent de formule (I) utilisable selon l'invention peut aller par exemple de 0,01% à 10%, de préférence de 0,1% à 5% et avantageusement de 0,2% à 2% du poids total de la composition.

La composition selon l'invention peut être destinée à une application cosmétique ou pharmaceutique, particulièrement dermatologique. De préférence la composition selon l'invention est destinée à une application cosmétique.

La composition selon l'invention peut être ingérée ou appliquée sur la peau (sur toute zone cutanée du corps) et/ou le cuir chevelu ou les cheveux.
Selon le mode d'administration, la composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées, particulièrement en cosmétologie.
Une composition préférée de l'invention est une composition cosmétique destinée à une application topique.

Pour une application topique sur la peau et/ou le cuir chevelu, la composition utilisable selon l'invention peut avoir la forme notamment de solution aqueuse ou huileuse ou de dispersion du type lotion ou sérum, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle du type crème ou gel aqueux ou anhydres, ou encore de microcapsules ou microparticules, ou

de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

La composition utilisable selon l'invention peut aussi être une composition pour soins capillaires, et notamment un shampooing, une lotion de mise en plis, une lotion traitante, une crème ou un gel coiffant, une composition de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, une composition de permanente (notamment une composition pour le premier temps d'une permanente), une préparation (lotion, gel, shampooing) antichute des cheveux, un shampooing antiparasitaire, etc.

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

Les compositions utilisables selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions utilisables selon l'invention peuvent aussi être conditionnées sous forme d'une composition pour aérosol comprenant également un agent propulseur sous pression.

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

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

De façon connue, la composition cosmétique peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles,

les additifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique, et par exemple de 0,01% à 10% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

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 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, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose® 63 par la société Gattefosse.

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

Comme 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 l'hydroxypropylcellulose, les gommes 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, éthylcellulose, polyéthylène.

Les compositions utilisables selon l'invention peuvent 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, les huiles essentielles, l'acide salicylique et ses dérivés, particuliérement l'Octanoyl 5

Salicylic acid.

Les compositions utilisables selon l'invention peuvent associer au moins un complexe métallique divalent de formule (I) à d'autres agents actifs. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les hormones végétales ;
- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que l'acide rétinoïque et ses isomères, le rétinol et ses esters, la vitamine D et ses dérivés, les oestrogènes tels que l'oestradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les agents modulant l'adhésion bactérienne sur la peau et /ou les muqueuses tels que le miel, notamment le miel d'acacias et certains dérivés de sucres ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, la chlorhexidine, le triclosan, les macrolides, les pyranosides, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les agents antagonistes de calcium, comme le vérapamil et le Diltiazem ;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde ;
- des extraits de végétaux tels que ceux d'Iridacées ou de soja, extraits pouvant alors contenir ou non des isoflavones ;
- des extraits de micro-organismes autres que les extraits de bactéries filamenteuses non photosynthétiques .
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthrinoïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que le climbazole, l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens comme par exemple l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhizique ;
- les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine;
- les agents agissant sur l'éclat du teint en favorisant le turn-over des cellules de la peau et la desquamation (agents kératolytiques) tels que les acides α- et β-

hydroxycarboxyliques ou β-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide salicylique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits, et l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;

- les agents anti-radicaux libres, tels que l'α-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les anti-séborrhéiques tels que certains acides aminés soufrés, l'acide 13-cis rétinoïque, l'acétate de cyprotérone.
- les antiacnéiques comme l'acide all-trans rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle ;
- les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu comme le zinc pyrithione, la piroctone olamine, le disulfure de sélénium, le climbazole, l'acide undécylénique, le Kétoconazole, la piroctone olamine (octopirox) ou la ciclopiroctone (ciclopirox).

Il est possible aussi d'utiliser en association avec un complexe métallique divalent de formule (I) des composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou sur le freinage 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 C_1-C_6 comme les nicotinates de méthyle ou d'hexyle ;
- les dérivés de pyrimidine, comme le 2,4-diamino 6-piperidinopyrimidine 3-oxyde ou "Minoxidil" décrit dans les brevets US 4,139,619 et US 4,596,812 ;
- 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'Erythromycine ;
- les agents antagonistes de calcium, comme la Cinnarizine, le Diltiazem, la Nimodipine et la Nifedipine ;
- 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 et la flutamide ;
- des inhibiteurs stéroïdiens ou non stéroïdiens des 5-α-réductases tels que le

finastéride

- des agonistes potassiques tels que la cromakalim et le nicorandil.

A la liste ci-dessus, d'autres composés peuvent également être rajoutés, à savoir par exemple le Diazoxyde, 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 radical alcanoyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique, des acides hydroxycarboxyliques ou cétocarboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline, des caroténoides, les acides eicosatétraénoïque et eicosatriénoïque ou leurs esters et amides, la vitamine D et ses dérivés, des extraits d'origine végétale ou bactérienne.

Ainsi, selon un mode particulier, la composition utilisée selon l'invention comprend également au moins un agent choisi parmi les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu, les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les kératolytiques, les anti-radicaux libres, les anti-séborrhéiques, les antipelliculaires, les antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale et/ou bactérienne ou leurs mélanges.

On peut également envisager que la composition utilisée selon l'invention comprenant au moins un complexe métallique divalent de formule (I) tel que défini précédemment soit sous forme liposomée, telle que notamment décrite dans la demande de brevet WO 94/22468 déposée le 13 octobre 1994 par la société Anti Cancer Inc..

Selon un autre aspect, l'invention a pour objet une composition comprenant au moins l'association d'au moins un complexe métallique divalent de formule (I) et d'au moins un autre agent actif choisi parmi les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu, les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les agents agissant sur l'éclat du teint en favorisant le turn-over des cellules de la peau et la desquamation, les anti-radicaux libres, les antiséborrhéiques, les antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale, marine ou bactérienne ou leurs mélanges.

Préférentiellement, l'invention se rapporte à une composition comprenant au moins l'association d'au moins un complexe métallique divalent de formule (I) et d'au moins un autre agent de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu choisi en particulier parmi le zinc pyrithione, la piroctone olamine, le disulfure de sélénium, le climbazole, l'acide undécylénique, le Kétoconazole, le ciclopyrox.

Selon encore un autre aspect, l'invention a pour objet un procédé de traitement cosmétique du cuir chevelu destiné à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou à réduire et/ou à stabiliser la chute naturelle des cheveux, caractérisé en ce qu'on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu, une composition cosmétique comprenant au moins un complexe métallique divalent de formule (I) tel que défini précédemment.
L'invention a encore pour objet un procédé de traitement cosmétique pour lutter contre les pellicules ou dermite séborrhéique, caractérisé en ce qu'on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu une composition cosmétique comprenant au moins un complexe métallique divalent de formule (I) tel que défini précédemment.

Le procédé de traitement cosmétique selon l'invention est particulièrement adapté lorsque les dits états desquamatifs du cuir chevelu et/ou la perte naturelle des cheveux sont induits par la levure du genre *Malassezia spp.*.

L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants. Ces exemples ne sauraient limiter en aucune façon la portée de l'invention.

EXEMPLE 1 : Méthode de détermination de l'activité antifongique des complexes métalliques divalents de formule (I).

Technique

La méthode de détermination de l'activité des complexes métalliques divalents de formule (I) fait intervenir la mesure de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) vis à vis d'une souche référencée de *Malassezia spp.*. Comme son nom l'indique, la CMI correspond à la concentration la plus faible pour laquelle le produit étudié bloque la croissance de la levure. Ceci se traduit par une absence de trouble visible dans la

cupule, où souche, milieu et produit sont réunis, le témoin de pousse (contrôle) lui, montrant un trouble dû à la suspension des levures en croissance.

Mode Opératoire:

1 ml d'échantillon a été introduit dans un tube contenant 9 ml de milieu de culture gélosé en surfusion à 45°C (milieu choisi en fonction des exigences nutritives de la souche étudiée). 1 ml de mélange est introduit dans la première cupule d'une plaque 24 puits (Falcon). 1 ml de ce même mélange est introduit dans la deuxième cupule contenant 1 ml de milieu de culture. Des dilutions successives, en progression géométrique de raison 2, de la solution obtenue ont été réalisées à l'aide du milieu de culture (volume final dans chaque cupule : 1 ml). 4 µl de suspension microbienne ont été déposés à la surface du milieu gélosé.

Une cupule témoin a également été préparée : H_2O 100 µl + 0,9 ml de milieu de culture + souche fongique étudiée (témoin de croissance).

Après incubation dans des conditions (température, atmosphère et durée) fonction de la souche étudiée, on mesure la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui est donnée par la plus faible concentration de produit qui inhibe la croissance microbienne.

Echantillon étudié :

Pour l'essai, on prépare une solution d'un complexe tropolone-zinc de formule (V) ou la Tropolone elle-même, à une concentration 20 mg/ml dans l'eau distillée.

Souche fongique :

- *Pityrosporum ovale*, CIP 1363.82

Milieu de culture :

- gélose de Sabouraud + Tween 40 (10 g/l) + mono-oléate de glycérol (2.5 g/l)

Préparation de l'inoculum :

Suspension des colonies prélevées sur une culture de 48h à 30 ± 1 °C sur pente de gélose STGA ajustée à $1\text{-}10.10^7$ cellules/ml par addition de diluant tryptone sel après dénombrement au microscope à l'aide d'une cellule de Petit-Salumbéni.

Condition d'incubation : 48 h à 30 °C

Résultats : Tableau 1

Produit étudié	**Activité Antifongique (CMI)**
Tropolone	++
complexe Tropolone-zinc de formule (V)	+++

++ 1µg/ml < CMI < 10µg/ml

+++ 0,1µg/ml < CMI < 1µg/ml

EXEMPLE 2 : Etude comparative de l'activité antifongique de complexes Tropolone-métal et de complexes Hinokitiol-métal sur *Pityrosporum ovale.*

La détermination de l'activité fongistatique vis-à-vis de *Pityrosporum ovale* de 6 produits a été réalisée par la méthode des dilutions en milieu gélosé.

Technique

200 µl de solution de produit ont été introduits dans la première cupule d'une plaque de 24 puits (Falcon) contenant 1,8 ml de milieu de culture gélosé en surfusion à 45 °C. Un ml du mélange de la première cupule a été introduit dans la deuxième cupule contenant 1 ml de milieu de culture. Des dilutions successives, en progression géométrique de raison 2, de la solution obtenue, ont été réalisées à l'aide du milieu de culture (volume final dans chaque cupule : 1 ml). Après solidification, quatre µl de suspension microbienne ont été déposés à la surface du milieu gélosé.

Deux cupules témoins ont également été préparées : H_2O, alcool : 100 µL + 0,9 mL de milieu de culture (témoins de croissance et de non toxicité du solvant).

Après incubation dans des conditions (température, atmosphère et durée) fonction de la souche étudiée, la concentration minimale inhibitrice (CMI) est donnée par la plus faible concentration de produit qui inhibe la croissance microbienne.

Produits étudiés

Pour tous les produits, une solution à 5 mg/ml a été préparée dans l'éthanol (volume d'éthanol fonction de la prise d'essai).

Souche étudiée

Pityrosporum ovale CIP 1363.82

Milieu de culture

gélose de Sabouraud + Tween 40 (10 g/L) + mono-oléate de glycérol (2,5 g/L) (STGA)

Inoculum

Suspension des colonies prélevées sur une culture de 48 h à 30 ± 1 °C sur pente de gélose STGA ajustée à 1-10.10^7 cellules/ml par addition de diluant tryptone sel après dénombrement au microscope à l'aide d'une cellule de Petit-Salumbéni.

Condition d'incubation

48 h à 30 °C.

RESULTATS

Pour les cupules témoins, une croissance microbienne a été observée.

Dans le tableau 1 sont rapportés les résultats pour les 6 produits.

Tableau 2: CMI des produits (exprimée en dilution de solution alcoolique de produit ou suspension alcoolique de produit à 5 mg/ml)

Produits testés	Dilution
Complexe Troplone-Zinc de formule (V)	1/960
Complexe Hinokitiol-Zinc	1/640
Complexe Troplone-Cuivre de formule (VI)	1/1280
Complexe Hinokitiol-Cuivre	1/320
Complexe Troplone-Calcium de formule (VII)	1/2560
Complexe Hinokitiol-Calcium	1/320

Ces résultats mettent en évidence une activité fongique sur P. ovale qui est supérieure pour tous les complexes de la tropolone suivant l'invention par rapport aux complexes hinokitiol correspondants.

EXEMPLE 3 : Préparation du complexe de tropolone de formule (V)

Protocole :

Solubiliser 9,83g de soude en pastilles dans 400ml d'eau. Refroidir la solution à 0°C, puis additionner 30g de tropolone. Après 1h d'agitation du milieu réactionnel à 0°C, la tropolone est totalement solubilisée.

Une autre solution est préparée en solubilisant 16,75g de chlorure de zinc dans 300ml d'eau. Après solubilisation totale, du chlorure de zinc dans l'eau, cette solution est additionnée lentement sur le milieu précédent maintenu à 0°C. On observe la formation immédiate d'un précipité. Après retour à température ambiante du milieu réactionnel, on laisse réagir encore 3h. Le solide est alors filtré sur verre fritté n°3, puis lavé deux fois avec 75ml d'eau. Le solide obtenu est séché au dessiccateur sous vide à 50°C en présence de P_2O_5. (pentaoxyde de diphosphore).

Masse de produit obtenue : 32,8g (Rendement = 87%).

Analyse élémentaire :

Théorique : **C** : *54,66%* **H** : *3,98%* **O** : *20,80%* **Zn** : *21,2 5%*

Trouvée : **C** : *54,34%* ***H*** *: 3,18%* **O** : *20,98%* **Zn** : *21,70%*

EXEMPLE 4 : Préparation du complexe de tropolone de formule (VII)

Le protocole est identique à celui de l'exemple 3 : on remplace le chlorure de zinc par du chlorure de calcium ($CaCl_2$).

On obtient une poudre jaune avec un rendement de 92%.

EXEMPLE 5 : Préparation du complexe de tropolone de formule (VIII)

Protocole :

Solubiliser 5g de tropolone dans 50ml d'eau. Additionner ensuite 5,12g de carbonate de zinc (1 équivalent). On ajoute ensuite un volume nécessaire de méthanol pour avoir la solubilité (50 ml). Le milieu réactionnel est laissé 2h à température ambiante sous

agitation. Le précipité formé est filtré. Le solide obtenu est alors repris dans de l'acétone à 60°C dans un ballon au rotavapor pour favoriser le départ du CO_2. Après filtration sur verre fritté N° 3, le produit est séché sous vide au dessiccateur. Le solide séché est alors repris dans un mélange acétone / eau (50 ml / 50 ml) à 60°C. Le produit obtenu est alors filtré puis séché. Obtention d'un solide jaune.

Analyse élémentaire :

Théorique	:	C : 45,08%	H : 2,70%	O : 17,16%	Zn : 35,05%
Trouvée	:	C : 39,52%	H : 2,55%	O : 25,76%	Zn : 32,30%

EXEMPLE 6 : Compositions

LOTION ANTIPELLICULAIRE

- Complexe Tropolone-zinc de formule (V)		0,4	g
- Chlorhexidine		0,6	g
- Propylène glycol		20,0	g
- Ethanol 95°		30,0	g
- Triéthanolamine	qs	pH 7,5	
- Eau	qsp	100,0	g

Cette lotion est appliquée quotidiennement à raison de 6 ml sur le cuir chevelu et ce pendant 1 semaine. On constate alors une chute rapide des sensations de prurit suivie par une nette amélioration de l'état pelliculaire.

SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE

- Complexe Tropolone-Calcium de formule (VII)		1,0	g
- Piroctone Olamine		0,3	g
- Polyglyceryl 3-hydroxylaurylether		26,0	g M.A.
- Hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination de Klucell G par la Sté HERCULES		2,0	g
- Conservateur	qs		
- Ethanol 95°		50,0	g
- Triéthanolamine	qs	pH 7,5	
- Eau	qsp	100,0	g

Ce shampooing est utilisé quotidiennement à raison de 10 g par chevelure avec un temps de pose de l'ordre d'une minute et ceci pendant une période de 2 semaines. On observe alors une chute rapide des sensations de prurit et une nette amélioration de l'état pelliculaire.

LOTION ANTIPELLICULAIRE

- Complexe Tropolone-Calcium de formule (VII)		0,7 g
- Chlorure de Benzalkonium		0,3 g
- Propylène glycol		20,0 g
- Ethanol 95°		30,0 g
- Soude	qs	pH 8
- Eau	qsp	100,0 g

Cette lotion est appliquée quotidiennement à raison de 8 ml sur le cuir chevelu et ce pendant 2 semaines. On constate alors une chute rapide des sensations de prurit suivie par une nette amélioration de l'état pelliculaire.

SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE

- Complexe Tropolone-zinc de formule (V)		1,00 g
- D-Gluconate de chlorhexidine		0,75 g
- Alkylpolyglucoside vendu sous la dénomination d'APG 300 par la Sté HENKEL		10,00 g M.A.
- Hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination de Klucell G par la Sté HERCULES		2,00 g
- Conservateur	qs	
- Ethanol 95°		50,00 g
- 2-Amino-2-méthyl-1-propanol	qs	pH 8
- Eau	qsp	100,00 g

Ce shampooing est utilisé quotidiennement à raison de 10 g par chevelure avec un temps de pose de l'ordre d'une minute et ceci pendant une période de 15 jours. On observe alors une chute rapide des sensations de prurit et une nette amélioration de l'état pelliculaire.

SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE

- Complexe de Tropolone-carbonate de zinc de formule (VIII)		1,2	g
- Acide Salicylique		2,0	g
- Polyglyceryl 3-hydroxylaurylether		26,0	g M.A.
- Hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination de Klucell G par la Sté HERCULES		2,0	g
- Conservateur		50,0	g
- Triéthanolamine	qs	pH 7,5	
- Eau	qsp	100,0	g

Ce shampooing est utilisé quotidiennement à raison de 10 g par chevelure avec un temps de pose de l'ordre d'une minute et ceci pendant une période de 2 semaines. On observe alors une chute rapide des sensations de prurit et une nette amélioration de l'état pelliculaire.

LOTION ANTI-PELLICULAIRE

- Complexe de Tropolone-calcium de formule (VII)		0,3	g M.A.
- Octopirox (Piroctone Olamine)		0,2	g
- Ethanol 95°		30,0	g M.A.
- Eau	qsp	100,0	g

Cette solution est appliquée quotidiennement à raison de 6 ml sur le cuir chevelu et ce pendant 1 à 2 semaines. On constate alors une amélioration notable de l'état pelliculaire.

SHAMPOOING ANTIPELLICULAIRE

- Complexe Tropolone-zinc de formule (VI)		1,2	g M.A.
- Chlorure de Benzalkonium		0,5	g
- Lauryl éther (2,2 OE)sulfate de sodium		14,0	g M.A.
- Cocoylbétaine		2,4	g M.A.
- Eau	qsp	100,0	g

REVENDICATIONS

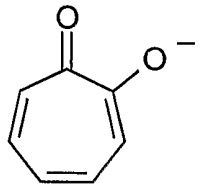
1. Utilisation d'au moins un complexe métallique divalent répondant à la formule (I) suivante:

(I) $[T\ (M)_m]\ X_n$

dans laquelle,

- **m** désigne un nombre compris entre 0,5-10 ;
- **n** = 2m-1 ;
- **T** représente l'anion issu de la tropolone de formule (II) suivante :

(II)



- **M** est un sel métallique divalent ;
- **X** est un contre-ion issu d'un acide minéral ou organique ;

dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant qu'agent destiné à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu.

2. Utilisation d'au moins un complexe métallique divalent répondant à la formule (I) tel que défini dans la revendication précédente, dans une composition cosmétique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, en tant qu'agent destiné à réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux chez l'homme.

3. Utilisation d'une composition cosmétique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un complexe métallique divalent répondant de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, la dite composition cosmétique étant destinée à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux.

4. Utilisation d'au moins un complexe métallique divalent répondant de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou dermatologique comprenant un milieu physiologiquement acceptable, la dite

composition étant destinée à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou à réduire et/ou à stabiliser la chute naturelle des cheveux.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les états desquamatifs du cuir chevelu sont choisis parmi les pellicules et la dermite séborrhéique.

6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou la perte naturelle des cheveux sont ceux induits par la levure du genre *Malassezia spp.*.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que **X** est un contre-ion issu d'un acide minéral ou organique choisi parmi l'un des anions monovalents suivants : chlorure (Cl^-), bromure (Br^-), hydrogénosulfate (HSO_4^-), hydrogénocarbonate (HCO_3^{2-}), acétate, palmitate, stéarate, gluconate, myristate, laurate, lactate, glutamate, cystéinate, aspartate, ou correspond à X = Y/2 avec Y choisi parmi l'un des anions divalents suivants : carbonate (CO_3^{2-}), sulfate (SO_4^{2-}), monohydrogénophosphate, malléate, succinate, ou correspond à X = Z/3 avec Z choisi parmi l'un des anions trivalents suivants : phosphate (PO_4^{3-}), citrate.

8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que **M** est un sel métallique divalent choisi parmi le béryllium (Be^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}), le calcium (Ca^{2+}), le strontium (Sr^{2+}), le baryum (Ba^{2+}), le titane (Ti^{2+}), le vanadium (V^{2+}), le chrome (Cr^{2+}), le manganèse (Mn^{2+}), le fer (Fe^{2+}), le cobalt (Co^{2+}), le nickel (Ni^{2+}), le cuivre (Cu^{2+}), le zinc (Zn^{2+}), le palladium (Pd^{2+}), la cadmium (Cd^{2+}), le samarium (Sm^{2+}), l'europium (Eu^{2+}), l'ytterbium (Yb^{2+}).

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que **m** désigne un nombre compris entre 0,5 et 2.

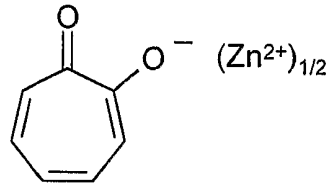
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que **M** désigne un sel métallique divalent choisi parmi le zinc (Zn^{2+}), le calcium (Ca^{2+}), le cuivre (Cu^{2+}), le fer (Fe^{2+}), le strontium (Sr^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}), le manganèse (Mn^{2+}).

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que **m** est égal à 0,5 ou 1.

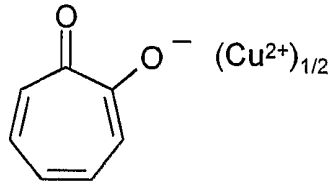
12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que **M** désigne un sel métallique divalent correspondant au zinc (Zn^{2+}).

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que, le complexe métallique divalent de formule (I) utilisé selon l'invention est choisi parmi :

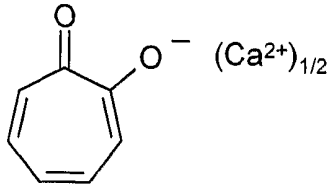
- un complexe tropolone-zinc de formule (V) suivante :

(V) 

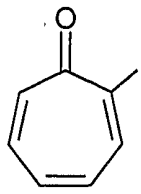
- un complexe tropolone-cuivre de formule (VI) suivante :

(VI) 

- un complexe tropolone-calcium de formule (VII) suivante :

(VII) 

- complexe tropolone-carbonate de zinc de formule (VIII) suivante :

(VIII)  $(Zn^{2+})(CO_3^{2-})_{1/2}$

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le complexe métallique divalent de formule (I) est utilisé en une quantité allant de 0,01% à 10% du poids total de la composition.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le complexe métallique divalent de formule (I) est utilisé en une quantité allant de 0,1% à 5%du poids total de la composition.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le complexe métallique divalent de formule (I) est utilisé en une quantité allant de 0,2% à 2% du poids total de la composition.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend en outre au moins un agent actif choisi parmi les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu, les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antifongiques, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les agents agissant sur l'éclat du teint en favorisant le turn-over des cellules de la peau et la desquamation, les anti-radicaux libres, les antiséborrhéiques, les antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée, les extraits d'origine végétale, marine ou bactérienne ou leurs mélanges.

18. Composition comprenant au moins l'association d'au moins un complexe métallique divalent de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 13 et d'au moins un agent actif choisi parmi les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu, les agents antibactériens, les antiparasitaires, les antiviraux, les anti-inflammatoires, les antiprurigineux, les anesthésiques, les agents agissant sur l'éclat du teint en favorisant le turn-over des cellules de la peau et la desquamation, les anti-radicaux libres, les antiséborrhéiques, les antiacnéiques et/ou les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée,

les extraits d'origine végétale, marine ou bactérienne ou leurs mélanges.

19. Composition suivant la revendication précédente caractérisée en ce que l'agent actif est choisi parmi les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu.

20. Composition suivant l'une quelconque des revendications 18 et 19, caractérisée en ce les autres agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu sont choisis parmi le zinc pyrithione, la piroctone olamine, le disulfure de sélénium, le climbazole, l'acide undécylénique, le Kétoconazole, , le cyclopirox.

21. Procédé de traitement cosmétique pour lutter contre les désordres desquamatifs du cuir chevelu et/ou réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux, caractérisé en ce qu'on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu une composition cosmétique comprenant au moins un complexe métallique divalent de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 et 7 à 13.

22. Procédé de traitement cosmétique pour lutter contre les pellicules et/ou la dermite séborrhéique et/ou réduire et/ou stabiliser la chute naturelle des cheveux, caractérisé en ce qu'on applique sur la peau et/ou le cuir chevelu une composition cosmétique comprenant au moins un complexe métallique divalent de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 et 7 à 13.

23. Procédé de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 221 et 22, caractérisée en ce que les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou la perte naturelle des cheveux sont induits par la levure du genre *Malassezia spp.*.

Utilisation de complexes formés par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent comme agents de lutte contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou ralentir la chute naturelle des cheveux.

La présente invention se rapporte à l'utilisation dans une composition cosmétique ou pour la fabrication d'une composition pharmaceutique d'au moins un complexe formé par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent, le complexe ou la composition étant destinés à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou ralentir la perte naturelle des cheveux, en particulier ceux induits par la levure du genre *Malassezia spp.*.

L'invention se rapporte également un procédé de traitement cosmétique du cuir chevelu destiné à lutter contre les états desquamatifs du cuir chevelu et/ou la perte naturelle des cheveux, en particulier ceux induits par la levure du genre *Malassezia spp*, consistant à appliquer sur le cuir chevelu une composition comprenant au moins un complexe formé par l'association de la tropolone et d'un sel métallique divalent.