

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2019/092264 A1**

(43) Date de la publication internationale  
16 mai 2019 (16.05.2019)

(51) Classification internationale des brevets :  
*A61K 31/05* (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)

**Publiée:**

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avec la partie de la description réservée au listage des séquences (règle 5.2(a))

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/EP2018/081013

(22) Date de dépôt international :  
13 novembre 2018 (13.11.2018)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
1760649 13 novembre 2017 (13.11.2017) FR

(71) Déposant : **PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE**  
[FR/FR] ; 45, place Abel Gance, 92100 BOULOGNE-BIL-  
LANCOURT (FR).

(72) Inventeurs : **POIGNY, Stéphane** ; 84 chemin de Ro-  
quettes, 31600 SAUBENS (FR). **CASTEX-RIZZI, Natha-  
lie** ; 47 allée de Carpentras, 31770 COLOMIERS (FR).  
**ARIES, Marie Françoise** ; 13, rue du grand Sud, 31750  
ESCALQUENS (FR).

(74) Mandataire : **REGIMBEAU** ; 20, rue de Chazelles, 75847  
PARIS CEDEX 17 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(54) Title: USE OF 4-(1-PHENYLETHYL)BENZENE-1,3-DIOL IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY DERMATOSES

(54) Titre : UTILISATION DU 4-(1-PHÉNYLÉTHYL)BENZÈNE-1,3-DIOL DANS LE TRAITEMENT DES DERMATOSES INFLAMMATOIRES

(57) Abstract: The present invention relates to 4-(1-phenylethyl)benzene-1,3-diol, for use in the prevention and/or treatment of inflammation, in particular skin inflammation, especially in inflammatory dermatoses.

(57) Abrégé : La présente invention concerne le 4-(1-phényléthyl)benzène-3-diol, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de l'inflammation en particulier l'inflammation cutanée, notamment dans les dermatoses inflammatoires.



WO 2019/092264 A1

Utilisation du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol dans le  
traitement des dermatoses inflammatoires

La présente invention concerne le 4-(1-phényléthyl)benzène-  
5 1,3-diol, pour son utilisation dans la prévention et/ou le  
traitement de l'inflammation en particulier l'inflammation  
cutanée, notamment dans les dermatoses inflammatoires.

L'épiderme est un épithélium pluristratifié qui exerce une  
10 fonction barrière de protection contre son environnement et ses  
agressions. Parmi ses multiples fonctions physiologiques,  
l'épiderme possède celle de constituer une barrière à la fois  
biologique, physique et chimique contre l'invasion de l'organisme  
par les microorganismes. Cette propriété de barrière physique de  
15 l'épiderme est notamment liée à sa structure. Ainsi l'épiderme  
est conventionnellement divisé en une couche basale de  
kératinocytes constituant la couche germinative de l'épiderme,  
une couche dite épineuse constituée de plusieurs couches de  
cellules polyédriques et enfin, un ensemble de couches  
20 supérieures appelée couche cornée (ou stratum corneum),  
constituée de kératinocytes au stade terminal de leur  
différenciation appelés cornéocytes. Les propriétés de barrière  
chimique de l'épiderme dépendent, notamment, de la libération à  
la surface de ce dernier de nombreuses protéines  
25 antimicrobiennes. Un dysfonctionnement de l'organisation  
structurale cellulaire épidermique, ou un défaut de la fonction  
barrière chimique de l'épiderme, peut se traduire par un état  
inflammatoire cutané.

L'inflammation est l'une des premières réponses du système  
30 immunitaire stéréotypée du corps à une agression externe, comme  
une infection, une irritation, une brûlure ou une blessure due à  
des facteurs physico-chimiques externes, une agression interne,  
par exemple par des cellules cancéreuses ou du fait de facteurs  
innés. On peut ainsi distinguer l'inflammation résultant d'une

réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs innés (stress, maladie auto-immune) ou environnementaux physico-chimiques (abrasion, UV, soleil, pollution, contaminants, allergènes chimiques par exemple). On distingue aussi  
5 l'inflammation résultant d'une réponse immunitaire cutanée spécifique due à des facteurs externes tels que bactéries, virus, champignons qui vont pouvoir passer la barrière cutanée et déclencher le processus inflammatoire. L'inflammation est induite par des facteurs chimiques libérés par les cellules altérées et  
10 permet d'établir une barrière efficace contre la dissémination d'éventuels agents infectieux et d'initier les processus de réparation tissulaire après l'élimination des agents pathogènes.

L'inflammation cutanée est induite par les cellules initialement présentes dans la peau, comme les kératinocytes, les  
15 macrophages, les cellules dendritiques, les histiocytes, les cellules de Kupffer ou les mastocytes. Ces cellules expriment à leur surface des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires. Ces récepteurs reconnaissent des molécules, appelées motifs moléculaires associés aux pathogènes, qui sont  
20 exprimées par les organismes microbiens, mais distinctes des molécules de l'organisme. Au début d'une infection, d'une brûlure, ou d'une altération des tissus, la reconnaissance de motifs moléculaires associés aux pathogènes par les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires exprimés par ces cellules  
25 conduit à leur activation et à la sécrétion de différents médiateurs responsables des signes cliniques de l'inflammation à savoir la douleur, la rougeur, l'augmentation de la chaleur locale et l'œdème.

30 Lors d'une agression extérieure, les kératinocytes sont les premières cellules à être activées. Ces cellules jouent un rôle important dans l'initialisation de la réaction inflammatoire à travers la libération de nombreux composés spécifiques de cette réaction comme des cytokines, chimiokines, compléments et des

composés vasodilatateurs comme l'histamine ou les métabolites de la voie de l'acide arachidonique qui modulent l'intensité de la réaction défensive et le recrutement cellulaire. Les monocytes sont aussi très rapidement mobilisés et ils libèrent également des composés qui participent de façon importante à l'apparition des réactions cutanées associées à cette réaction de défense de l'organisme. L'acide arachidonique est rapidement métabolisé en de nombreux composés hautement actifs et notamment en eicosanoïdes et prostaglandines. Parmi ces composés, le thromboxane et les leucotriènes agissent comme des médiateurs locaux avec une faible durée de vie et sont impliqués dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation, de l'apoptose ou encore de la formation de l'œdème ou de l'activation leucocytaire. Les kératinocytes libèrent de la prostaglandine E2, ainsi que différentes cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , GM-CSF. Les monocytes, quant à eux, libèrent le leucotriène B4 de manière précoce. La publication scientifique de Kawahara et al. (Biochimica et Biophysica Acta 2015, 1851; 414) met en évidence l'importance de la prostaglandine E2 dans l'inflammation.

La présente invention se rapporte à de nouvelles applications du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol pour traiter ou améliorer des maladies inflammatoires cutanées résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnementaux ou innés, aiguës ou chroniques, on peut citer à cet égard, les maladies inflammatoires chroniques externes comme les dermatoses.

Les dermatoses sont des affections de la peau et des muqueuses, qui se caractérisent par des manifestations inesthétiques comme des rougeurs et des plaques de desquamation. Plusieurs pathologies sont regroupées sous la dénomination de dermatoses inflammatoires. On peut citer, à titre d'exemples non

limitatifs, l'eczéma, la dermatite atopique, le psoriasis, la rosacée, le lichen plan, les prurigos, les dermatites séborrhéiques ou encore l'acné. Ces dermatoses résultent bien souvent de phénomènes inflammatoires et/ou de désordres immunitaires.

5

La dermatite atopique est la manifestation cutanée de l'atopie, c'est une dermatose inflammatoire chronique, survenant sur un terrain génétiquement déterminé. Elle est maintenant considérée comme une préoccupation majeure de la santé publique.

10

La dermatite atopique est souvent associée à d'autres désordres atopiques tels que la rhinite allergique et l'asthme. Cette affection apparaît le plus souvent au cours de la petite enfance et se caractérise par des éruptions répétées pendant plusieurs années. Elle évolue par poussées entrecoupées de rémissions

15

spontanées. Les lésions se caractérisent par une sécheresse cutanée importante et par des lésions inflammatoires : éruptions érythémateuses papuleuses, vésiculeuses, squameuses et très prurigineuses. Sur le plan histologique, la dermatite atopique se caractérise comme bien des dermatoses, par une infiltration de lymphocytes, monocytes et de polynucléaires éosinophiles autour de petits vaisseaux et des capillaires. Sur le plan biochimique, il a été montré que les chimiokines sont fortement impliquées dans les dermatoses et dans les maladies inflammatoires chroniques en général.

25

Le psoriasis, maladie inflammatoire de la peau par excellence, se caractérise par l'apparition d'épaisses plaques de peau qui desquament. Ces plaques sont présentes à différents endroits du corps, le plus souvent sur les coudes, les genoux et le cuir chevelu. Cette maladie chronique évolue par cycles, avec des périodes de rémission. Le psoriasis peut être très désagréable voire même douloureux lorsqu'il se manifeste sur la paume des mains, la plante des pieds ou dans les plis de la peau. Il existe plusieurs types de psoriasis, la forme la plus courante est le psoriasis en plaques ou psoriasis vulgaire. Les autres

30

formes sont le psoriasis en gouttes, érythrodermique et pustuleux.

L'eczéma est une dermatose prurigineuse caractérisée par une inflammation non contagieuse de la peau qui s'accompagne de rougeurs, de fines vésicules, de squames et de démangeaisons. Il peut commencer très tôt dans la vie, il s'observe même chez le nourrisson. Les personnes atteintes connaissent des périodes communément appelées « poussées d'eczéma », durant lesquelles les symptômes s'aggravent. Ces poussées, de durée variable, sont entrecoupées de périodes de rémission. L'eczéma serait un désordre de nature génétique, mais des facteurs environnementaux tels que la présence d'irritants chimiques ou innés tels que le stress influenceraient son apparition.

La rosacée est une dermatose inflammatoire commune chronique et progressive liée à une relaxation vasculaire. Il s'agit d'une affection qui touche les petits vaisseaux du visage. Elle touche fréquemment les personnes à peau claire et peut avoir des conséquences psycho-affectives importantes. Le nom de cette pathologie fait référence à la couleur caractéristique que prend le visage lors de la maladie.

Le lichen plan est une éruption cutanée prurigineuse ne touchant que les adultes. Il s'agit d'une affection cutanée inflammatoire d'origine inconnue. Cette dermatose touche la peau, les muqueuses mais aussi les cheveux et les ongles. Ces deux dernières localisations sont en général d'évolution chronique et peuvent laisser des séquelles irréversibles, alopecie, destruction des ongles.

Un prurigo est un prurit intense de la peau avec des papules érythémateuses et vésiculeuses avec lésions de grattage. Il s'agit le plus souvent d'une sensibilité exagérée aux piqûres d'insectes, sensibilité qui se prolonge anormalement longtemps et qui est fréquente surtout chez le jeune enfant.

La dermatite séborrhéique est une affection inflammatoire chronique de la peau, qui atteint les zones riches en glandes

sébacées, à savoir le cuir chevelu et le visage. Cette affection évolue par poussées favorisées par le stress, l'absence de soleil et la pollution.

5

La réaction inflammatoire aiguë peut produire des effets gênants (douleur, gonflement, fièvre) et il peut être nécessaire d'utiliser des médicaments qui limitent cette réaction inflammatoire.

10

Dans le cas des affections légères, des émoullients et des kératolytiques sont préconisés. Ces traitements ont pour but de rendre les lésions tolérables pour le malade et ils n'ont souvent qu'un effet suspensif.

15

Pour les affections plus sévères, ce sont des anti-inflammatoires ou des corticoïdes susceptibles de réguler l'inflammation des kératinocytes, qui sont utilisés depuis plusieurs années. Tous ces traitements ont des effets secondaires importants, très lourds pour les patients.

20

Du fait des effets secondaires importants des traitements existants précités pour les troubles cutanés ou du cuir chevelu résultant de l'état d'activation de la réponse inflammatoire aiguë immunitaire cutanée non spécifique, en tant que mécanisme de l'immunité innée, il existe également un besoin de disposer de

25

nouveaux actifs cosmétiques ou thérapeutiques et de nouvelles compositions cosmétiques ou thérapeutiques utilisables pour le traitement desdits troubles cutanés ou du cuir chevelu.

30

La présente invention a pour objet de répondre à ces besoins.

Les inventeurs ont de façon surprenante mis en évidence l'efficacité du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol dans le traitement de l'inflammation aiguë cutanée résultant d'une

réponse immunitaire cutanée non spécifique, en particulier celle résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

Parmi les facteurs environnementaux on peut citer l'abrasion, la température chaude, la température froide, les traumatismes mécaniques, les piqûres, les UV, le soleil, la pollution, les contaminants, les allergènes chimiques par exemple.

Parmi les facteurs innés on peut citer les cancers, le stress et les maladies autoimmunes.

En effet, les inventeurs ont démontré que le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol présente un effet inhibiteur dans l'inflammation aigüe et ce par deux voies distinctes, PG6KF1 $\alpha$  et PAR-2.

Les inventeurs ont en effet mis en évidence l'effet du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol sur la réponse immunitaire cutanée non spécifique, en particulier celle résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

20

Ce composé est déjà connu mais dans des indications vraiment différentes, notamment comme dépigmentant en atténuant les irrégularités visibles et/ou tactiles de la peau, activité décrite dans la demande de brevet N° FR2900046, mais aussi dans les imperfections cutanées des peaux grasses, indication divulguée dans la demande de brevet N° FR2900047. La demande de brevet N° EP1847247 divulgue des compositions comprenant potentiellement le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol et au moins un ingrédient favorisant la solubilisation, la stabilisation et/ou l'activité du dérivé diphenyl méthane hydroxylé.

30

Romagnoli et al (*Molecules*, 21, 2016, 1306) décrivent des propriétés fongicides et antidermatophytes de dérivés du résorcinol.

La présente invention porte donc sur le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement de l'inflammation aigüe cutanée résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique, en particulier celle résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

Parmi les facteurs environnementaux on peut citer l'abrasion, les traumatismes mécaniques, les piqûres, la température chaude, la température froide, les UV, le soleil, la pollution, les contaminants, les allergènes chimiques par exemple.

Parmi les facteurs innés on peut citer les cancers, le stress et les maladies autoimmunes.

Plus particulièrement, la présente invention porte donc sur le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des dermatoses inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

D'une façon préférée, la présente invention porte sur le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol pour son utilisation dans le traitement des dermatoses inflammatoires résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

Le composé est notamment utile pour prévenir et/ou traiter les dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés, choisies parmi le psoriasis, l'eczéma, la dermatite atopique, le lichen plan, le prurigo et les dermatites séborrhéiques.

Selon un mode particulier de l'invention, le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol est appliqué de façon topique sur la

peau du sujet présentant une inflammation cutanée aiguë résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

Selon un mode particulier de l'invention, le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol est appliqué de façon topique sur la  
5 peau du sujet présentant une dermatose inflammatoire résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés, choisie parmi le psoriasis, l'eczéma, la dermatite atopique, le lichen plan, le prurigo et  
10 les dermites séborrhéiques.

L'invention concerne également l'utilisation du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol pour traiter les dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée  
15 non spécifique due à des facteurs environnement ou innés .

Dans un mode de réalisation particulier, le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol est le seul agent actif utilisé pour le traitement des dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des  
20 facteurs environnement ou innés.

L'invention concerne l'utilisation du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol pour traiter les dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés,  
25 choisies parmi le psoriasis, l'eczéma, la dermatite atopique, la rosacée, le lichen plan, le prurigo et les dermites séborrhéiques.

Dans un mode de réalisation particulier, le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol est le seul agent actif utilisé pour le traitement des dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des  
30 facteurs environnement ou innés, choisies parmi le psoriasis, l'eczéma, la dermatite atopique, la rosacée, le lichen plan, le

prurigo et les dermites séborrhéiques.

5 Au sens de la présente invention, les termes « prévenir » et « prévention » signifient éviter ou au moins retarder l'apparition d'une maladie, d'un trouble ou d'un ou plusieurs signes et/ou symptômes.

10 Un autre objet de la présente invention concerne ainsi une composition cosmétique ou dermatologique comprenant à titre de principe actif au moins le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol en association avec un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable pour une application sur la peau, pour son utilisation pour prévenir et/ou traiter l'inflammation  
15 cutanée aiguë résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

Dans un mode particulier, l'invention concerne une composition cosmétique ou dermatologique comprenant à titre de principe actif au moins le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol en  
20 association avec un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable pour une application sur la peau, pour son utilisation pour prévenir et/ou traiter les dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

25 Dans un mode particulier, l'invention concerne une composition cosmétique ou dermatologique comprenant à titre de principe actif au moins le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol en association avec un excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable pour une application sur la peau,  
30 pour son utilisation pour traiter les dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés choisies parmi le psoriasis, l'eczéma, la dermatite atopique, la rosacée, le lichen plan, le prurigo et les dermites séborrhéiques.

Dans un mode de réalisation particulier, le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol est le seul principe actif de la composition pour traiter les dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

Dans la présente invention, on entend désigner par « cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique qui est généralement sûre, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation cosmétique ou dermatologique, notamment par application topique.

De préférence, ladite composition est une composition dermatologique.

De manière particulièrement préférée, ladite composition est d'application topique.

On entend par « application topique » une application directement sur la peau et/ou sur les muqueuses.

La composition selon l'invention est particulièrement compatible avec les matières kératiniques d'êtres humains, comme la peau, les muqueuses, le cuir chevelu ou les cheveux.

Avantageusement, les compositions sont sous une forme adaptée à une application par voie topique sur les matières kératiniques.

Les concentrations de 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol appliquées seront adaptées par l'homme du métier en fonction de la formulation et de l'effet recherché. Des compositions convenant à la mise en œuvre de l'invention contiennent par exemple le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol à une concentration de 0,01 à 10% en poids par rapport au poids total de la composition, notamment de 0,05 à 8%, plus particulièrement de 0,1 à 5% et encore plus particulièrement de 0,3 à 5%, et tout

particulièrement inférieure ou égale à 2% en poids par rapport au poids total de la composition.

5 Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, la composition selon la présente invention peut en outre contenir des agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées.

10 Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, la composition selon la présente invention contient en outre au moins un agent actif destiné à la prévention et/ou au traitement des dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés.

15 Les compositions selon l'invention sont destinées à être appliquées sur la peau. Ces compositions peuvent être plus ou moins fluides et avoir l'aspect d'une crème, d'une lotion, d'un lait, d'un sérum, d'une pommade, d'un gel ou d'une mousse. Elles peuvent aussi se présenter sous forme solide, comme un stick ou  
20 être appliquées sur la peau sous forme d'aérosol. Ces compositions pourront notamment se présenter sous forme d'une solution huileuse ; d'une émulsion huile-dans-eau, eau-dans-huile ou émulsions multiples.

25 Lorsque la composition est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80% en poids, de préférence de 8 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition. L'émulsionnant et le co-émulsionnant peuvent être présents en une proportion allant de 0,1 à 50% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% en poids par rapport au poids total de la composition.

30 La composition selon l'invention apporte une solution pour le traitement des dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés, elle peut être appliquée quotidiennement, ou plusieurs fois par jour selon la nécessité.

La composition peut en particulier être appliquée aux peaux sensibles, fragiles et/ou réactives, et notamment aux peaux de bébé.

De préférence, la composition selon la présente invention  
5 est utilisée pour prévenir et/ou traiter les peaux sensibles.

D'une manière générale, les peaux sensibles se définissent par une réactivité particulière de la peau.

Cette réactivité cutanée se traduit classiquement par la manifestation de signes d'inconfort en réponse à la mise en  
10 contact du sujet avec un élément déclenchant qui peut avoir diverses origines. Il peut s'agir de l'application d'un produit cosmétique en surface de la peau sensible, de la prise d'aliments, de l'exposition à des variations brutales de températures, à la pollution atmosphérique et/ou à des rayons  
15 ultra-violetes ou infrarouges. Il existe également des facteurs associés comme l'âge et le type de peau. Ainsi les peaux sensibles sont plus fréquentes parmi les peaux sèches ou grasses que parmi les peaux normales. Au sens de la présente invention, les peaux sensibles couvrent les peaux irritables et les peaux  
20 intolérantes. L'exemple suivant illustre l'invention sans en limiter la portée.

Exemple 1 : Activité du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol sur la prostaglandine PG6K

25 Le kératinocyte est la cellule la plus représentée dans l'épiderme. En réponse à plusieurs facteurs extracellulaires présents dans l'environnement, l'épiderme libère divers médiateurs biologiquement actifs en particulier, des lipides bioactifs, des prostaglandines et leucotriènes qui jouent un rôle  
30 important dans l'initiation et la modulation des réactions inflammatoires de la peau mais qui participent aussi dans la régulation de la réponse immune.

Le kératinocyte apparait comme un bon modèle d'étude pharmacologique de la peau. Ce modèle cellulaire permet de

déterminer *in vitro* les capacités de divers composés à moduler la production de ces médiateurs résultant du métabolisme de l'acide arachidonique.

Dans cette étude, les inventeurs ont investigué une  
5 prostaglandine en particulier, la 6-kéto-PGF $1\alpha$  (PG6KF $1\alpha$ ) qui est le métabolite stable de la prostacycline. Cette dernière est l'un des métabolites majeurs produits par les kératinocytes stimulés, et est représentatif de la modulation de production des  
10 métabolites de l'acide arachidonique (Dorris and Stokes Peebles, Mediators of Inflammation, vol 2012, article ID 926968, 9 pages).

Le but de cette étude est de rechercher une activité anti-inflammatoire potentielle du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol en mesurant ses effets sur la libération de prostaglandine PG6KF $1\alpha$ .

La lignée cellulaire utilisée dans cette étude est la lignée  
15 HaCat (kératinocytes humains).

Les cellules sont mises en culture sur plaques de 24 puits. Elles sont ensuite pré-incubées pendant 60 minutes avec les produits à tester. Un agent stimulant de la voie de l'acide arachidonique est ajouté pendant 5 heures, il s'agit de  
20 l'ionophore calcique A23187, utilisé à 5 $\mu$ M. Après 5 heures de stimulation, le surnageant de culture de chaque puit est prélevé, centrifugé à 3000 tours/min puis stocké à -20°C. La production de prostaglandine PG6KF $1\alpha$  dans le surnageant de culture est mesurée avec le kit Euromedex Elisa selon les instructions du  
25 fournisseur. L'analyse statistique est réalisée par une Anova suivi du post test de Dunnett. Il est à noter que 3 expériences indépendantes ont été menées. Les résultats pour chaque produit et pour chaque dose sont moyennés à partir des mesures faites sur 3 puits.

30 Les résultats d'activation de PG6KF $1\alpha$  (en pg/ml) sont résumés dans le tableau 1 ci-dessous :

	Témoin	A23187	Indo	4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol			
Conc		5 $\mu$ M	0,1 $\mu$ M	3 $\mu$ M	10 $\mu$ M	30 $\mu$ M	50 $\mu$ M
Moy	155	1182	570	605	377	150	164
SD	57	112	304	157	181	4	45

Indo : indométacine ; Conc : concentration ; Moy : moyenne ; SD : déviation standart.

- 5 La stimulation par l'ionophore calcique A23187 stimule fortement la production de PG6KF1 $\alpha$ , l'indométacine (antiinflammatoire non stéroïdien) inhibe cette production d'environ 50%, ce qui permet de valider la pertinence de ce test. Le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol, testé de 3  $\mu$ M à 50  $\mu$ M, montre un effet inhibiteur concentration-dépendant sur la libération de PG6KF1 $\alpha$ , avec déjà 50% d'inhibition dès 3 $\mu$ M, environ 70% à 10 $\mu$ M et presque une inhibition totale à 30 $\mu$ M.

10 En conséquence, les inventeurs ont mis en évidence l'efficacité du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol dans l'inflammation.

#### Exemple 2 : Activité du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol sur le PAR-2

- 20 Le récepteur « Protease-Activated receptor-2 (PAR-2) » est associé à la phyio-pathologie de plusieurs maladies impliquant des réponses inflammatoires. Le PAR-2 appartient à la superfamille des récepteurs à 7 domaines trans-membranaires couplés aux protéines G, mais possède une voie d'activation
- 25 unique. En effet, le PAR-2 est activé par des sérine-protéases telles que la trypsine, la tryptase, les facteurs Xa et VIIa. Le clivage par ces protéases de la partie extracellulaire du récepteur expose un nouveau domaine amino terminal (SLIGKV) qui agit comme un ligand attaché au récepteur, il se fixe sur lui-

même au niveau de la boucle extracellulaire 2 et s'auto-active.

Le PAR-2 est exprimé par les différents types cellulaires de la peau, comme les kératinocytes, les cellules myoépithéliales des glandes sudoripares, follicule pileux, cellules dendritiques-like du derme et les cellules endothéliales de la lamina propria et du derme (Steinhoff et al, Exp. Dermatol. 1999 ;8 :282-294). Les mélanocytes n'expriment pas ce récepteur (Seiberg et al, Exp. Cell Res. 2000, 254(1) 25-32) bien que le PAR-2 joue un rôle important dans la pigmentation en favorisant le transfert de mélanine des mélanocytes vers les kératinocytes (Sharlow et al, J Cell Sci. 2000, 113(Pt 17) 3093-3101).

Les sérine-protéases générées par l'épiderme exercent des effets chémoattractifs induisant le recrutement des leucocytes dans la peau. Elles sont également impliquées dans la régulation de l'homéostasie, de la mitogenèse et de la différenciation épidermique et modulent la fonction barrière de la peau. De plus les sérines-protéases contribuent à la physiopathologie de maladies cutanées liées à l'inflammation, la cancérogenèse, la fibrose et la stimulation nerveuse.

Les propriétés physiologiques et physio-pathologiques cutanées des sérine-protéases seraient en partie liées aux récepteurs PARs. En effet, les récepteurs PAR-2 sont sur-exprimés dans l'épiderme, le derme et les vaisseaux de patients atteints de maladies inflammatoires de la peau comme la dermatite atopique, le lichen plan et le psoriasis (Steinhoff et al, 1999). Les PAR-2 joueraient également un rôle dans le développement du prurit chez des patients atteints de dermatite atopique.

L'activation de PAR-2 par une protéase de type trypsine induit la production d'interleukine 8 (IL8) à partir de kératinocytes. Plus récemment, il a été démontré que IL8, chémokine chimio-attractif pour les leucocytes, permettrait l'infiltration de neutrophiles dans l'épiderme de patients atteints de Psoriasis vulgaris (Iwakiri et al, J. Invest. Dermatol. 122, 937-944, 2004). La signalisation intracellulaire

du PAR-2 est sous-tendue pour partie par une mobilisation de calcium intracellulaire.

Dans cette étude les inventeurs ont évalué l'activité anti-PAR-2 du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol, sur des kératinocytes humains issus d'une lignée HaCaT, en mesurant l'influx de calcium intracellulaire induit suite à la stimulation spécifique par le peptide agoniste SLIGKV (Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Val) des PAR-2.

La lignée cellulaire utilisée dans cette étude est la lignée HaCat (kératinocytes humains).

Les cellules sont mises en culture sur microplaques de 96 puits. La sonde fluorescente est incorporée pendant 30 minutes dans les cellulesensemencées, puis les produits à tester sont incubés pendant 30 minutes. La mesure du flux calcique intracellulaire est basée sur l'utilisation d'une sonde fluorescente estérifiée par un groupement AM, facilitant sa pénétration par diffusion passive dans la cellule. La sonde utilisée est le Fluo-4/AM. Seule la forme désestérifiée est liée aux ions calcium est excitable en fluorescence à 485 nm et émet à 535 nm. Le flux calcique est mesuré puits par puits en temps réel selon une cinétique avant et après injection du SLIGKV (agoniste PAR-2).

Les valeurs indiquées dans le tableau 2 ci-dessous représentent l'activité inhibitrice du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol testé à 3 concentrations différentes, sur le flux intracellulaire de calcium suite à une stimulation SLIGKV dans les cellules HACaT dans 3 expérimentations indépendantes.

	Concentration	% stimulation	% inhibition
Sans sonde		17,1	-
SLIGKV	100 µM	242,7	-
4-(1-phényléthyl) benzène-1,3-diol	10 µM (0,0002%)	263,7	-9
	30 µM (0,0006%)	223,5	9
	50 µM (0,001%)	180,9	27 *

\* : p<0,05 la valeur significativement différente des valeurs de

la stimulation par le peptide SLIGKV, test de Dunnett.

In vitro, à l'échelle cellulaire, la stimulation spécifique des PAR-2 par le peptide SLIGKV conduit à une mobilisation de calcium intracellulaire détectée à l'aide d'une sonde fluorescente. Le 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol présente une activité inhibitrice sur l'activation du PAR-2 qui semble être concentration-dépendante, avec un début d'activité à 30µM avec 10% d'inhibition et une inhibition statistiquement significative à 50µM avec près de 30%.

En conséquence, les inventeurs ont mis en évidence l'efficacité du 4-(1-phényléthyl)benzène-1,3-diol dans l'inflammation et ce par deux voies distinctes, PG6KF1α et PAR-2.

## Revendications

- 5           1. Le 4-(1-phényléthyl) benzène-1,3-diol, pour son utilisation dans le traitement de dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non spécifique due à des facteurs environnement ou innés, lesdites dermatoses étant choisies parmi le
- 10           psoriasis, l'eczéma, la dermatite atopique, la rosacée, le lichen plan, le prurigo et les dermites séborrhéiques.
2. Composition cosmétique ou dermatologique comprenant à titre de principe actif au moins le 4-(1-phényléthyl) benzène-1,3-diol, en association avec au moins un
- 15           excipient cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable pour une application sur la peau, pour son utilisation pour traiter les dermatoses inflammatoires aiguës résultant d'une réponse immunitaire cutanée non
- 20           spécifique due à des facteurs environnement ou innés, lesdites dermatoses étant choisies parmi le psoriasis, l'eczéma, la dermatite atopique, la rosacée, le lichen plan, le prurigo et les dermites séborrhéiques.
3. Composition cosmétique ou dermatologique pour son utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce
- 25           que le 4-(1-phényléthyl) benzène-1,3-diol représente de 0,1 à 10% en poids, du poids total de la composition.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2018/081013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K31/05 A61P17/00  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K A61P  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/182069 A1 (LU GLORIA [US] ET AL) 29 June 2017 (2017-06-29) page 1, paragraphs 3,6,8 page 2, paragraphs 24,27 claims 1,3-5,15,16; table 1 -----	1-3
X	FR 2 939 685 A1 (OREAL [FR]) 18 June 2010 (2010-06-18) page 1, line 1 - line 16 page 2, line 13 - line 17 page 4, line 25 - line 30 page 63, line 10 - line 15; claims 1,2,5,11 ----- -/--	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  5 February 2019	Date of mailing of the international search report  13/02/2019
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Hoff, Philippe

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2018/081013

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 847 247 A1 (OREAL [FR]) 24 October 2007 (2007-10-24) cited in the application abstract page 3, paragraph 14 page 4, paragraph 24; claims 1-3,24 -----	1-3
X	MARÍA-ANTONIA PASTOR-NIETO ET AL: "Allergic contact dermatitis caused by phenylethyl resorcinol, a skin-lightening agent contained in a sunscreen : ALLERGIC DERMATITIS CAUSED BY PHENYLETHYL RESORCINOL", CONTACT DERMATITIS: ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL DERMATITIS, vol. 75, no. 4, 12 September 2016 (2016-09-12), pages 250-253, XP055490361, US ISSN: 0105-1873, DOI: 10.1111/cod.12617 the whole document -----	1-3
X	GOHARA M1 ET AL: "Allergic contact dermatitis caused by phenylethyl resorcinol [4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol], a skin-lightening agent in cosmetics", CONTACT DERMATITIS: ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL DERMATITIS, WILEY-BLACKWELL PUBLISHING, INC, US, vol. 69, no. 5, 1 November 2013 (2013-11-01), pages 319-320, XP002745398, ISSN: 0105-1873, DOI: 10.1111/COD.12114 [retrieved on 2013-10-12] the whole document -----	1-3
A	FR 2 900 047 A1 (OREAL [FR]) 26 October 2007 (2007-10-26) cited in the application abstract; claims; examples -----	1-3

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/081013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2017182069	A1	29-06-2017	NONE
-----			
FR 2939685	A1	18-06-2010	NONE
-----			
EP 1847247	A1	24-10-2007	CN 101084862 A 12-12-2007
		EP 1847247 A1	24-10-2007
		ES 2545578 T3	14-09-2015
		FR 2900048 A1	26-10-2007
		JP 5405723 B2	05-02-2014
		JP 2007291102 A	08-11-2007
-----			
FR 2900047	A1	26-10-2007	NONE
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2018/081013

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61K31/05 A61P17/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2017/182069 A1 (LU GLORIA [US] ET AL) 29 juin 2017 (2017-06-29) page 1, alinéas 3,6,8 page 2, alinéas 24,27 revendications 1,3-5,15,16; tableau 1 -----	1-3
X	FR 2 939 685 A1 (OREAL [FR]) 18 juin 2010 (2010-06-18) page 1, ligne 1 - ligne 16 page 2, ligne 13 - ligne 17 page 4, ligne 25 - ligne 30 page 63, ligne 10 - ligne 15; revendications 1,2,5,11 ----- -/--	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  5 février 2019		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  13/02/2019
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Hoff, Philippe

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP 1 847 247 A1 (OREAL [FR])                      24 octobre 2007 (2007-10-24)                      cité dans la demande                      abrégé                      page 3, alinéa 14                      page 4, alinéa 24; revendications 1-3,24</p>	1-3
X	<p>MARÍA-ANTONIA PASTOR-NIETO ET AL:                      "Allergic contact dermatitis caused by                      phenylethyl resorcinol, a skin-lightening                      agent contained in a sunscreen : ALLERGIC                      DERMATITIS CAUSED BY PHENYLETHYL                      RESORCINOL",                      CONTACT DERMATITIS: ENVIRONMENTAL AND                      OCCUPATIONAL DERMATITIS,                      vol. 75, no. 4,                      12 septembre 2016 (2016-09-12), pages                      250-253, XP055490361,                      US                      ISSN: 0105-1873, DOI: 10.1111/cod.12617                      le document en entier</p>	1-3
X	<p>GOHARA M1 ET AL: "Allergic contact                      dermatitis caused by phenylethyl                      resorcinol                      [4-(1-phenylethyl)-1,3-benzenediol], a                      skin-lightening agent in cosmetics",                      CONTACT DERMATITIS: ENVIRONMENTAL AND                      OCCUPATIONAL DERMATITIS, WILEY-BLACKWELL                      PUBLISHING, INC, US,                      vol. 69, no. 5,                      1 novembre 2013 (2013-11-01), pages                      319-320, XP002745398,                      ISSN: 0105-1873, DOI: 10.1111/COD.12114                      [extrait le 2013-10-12]                      le document en entier</p>	1-3
A	<p>FR 2 900 047 A1 (OREAL [FR])                      26 octobre 2007 (2007-10-26)                      cité dans la demande                      abrégé; revendications; exemples</p>	1-3

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2018/081013

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2017182069	A1	29-06-2017	AUCUN
FR 2939685	A1	18-06-2010	AUCUN
EP 1847247	A1	24-10-2007	CN 101084862 A 12-12-2007 EP 1847247 A1 24-10-2007 ES 2545578 T3 14-09-2015 FR 2900048 A1 26-10-2007 JP 5405723 B2 05-02-2014 JP 2007291102 A 08-11-2007
FR 2900047	A1	26-10-2007	AUCUN