

CH 693 814 A5



CONFEDERAZIONE SVIZZERA
ISTITUTO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

① **CH 693 814 A5**

⑤ Int. Cl.⁷: **A 61 K 007/06**

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO A5**

⑰ Numero della domanda: 01013/03

⑰ Titolare/Titolari:
Gecomwert Anstalt, c/o Schreiber & Zindel
Kirchstrasse 39
9490 Vaduz (LI)

⑱ Data di deposito: 10.06.2003

⑱ Inventore/Inventori:
1 inventore ha rinunciato alla menzione - (CH)

⑳ Brevetto rilasciato il: 27.02.2004

㉕ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 27.02.2004

㉕ Mandatario:
Fiammenghi-Fiammenghi, Via San Gottardo 15
6900 Lugano (CH)

⑥ **Lozione tricologica ad uso topico per la ricrescita e l'aumento dello spessore del fusto dei capelli.**

⑦ È descritta una lozione tricologica ad uso topico per stimolare la ricrescita dei capelli, contenente un'associazione di cisteina e/o di suoi derivati, di lisina e/o di suoi derivati e di una glicoproteina, la composizione della quale comprende anche un dipeptide composto da serina e treonina.



CH 693 814 A5

Descrizione

La presente invenzione riguarda il campo delle lozioni tricologiche ad uso topico che favoriscono la crescita e/o la ricrescita dei capelli e l'aumento dello spessore del fusto.

Più in particolare, l'oggetto dell'invenzione è una lozione che rappresenta un progresso sostanziale rispetto alle lozioni descritte dalla stessa richiedente nel brevetto svizzero No. 689 821 e nel brevetto statunitense No. 6 479 059B2. Verrà ora brevemente richiamato preliminarmente il contenuto di quest'ultimo brevetto statunitense, onde descrivere la corrispondente invenzione fornendo ad un esperto del ramo un'immagine consuntiva degli effetti finora raggiunti da una composizione secondo lo Stato dell'Arte.

Uno degli obiettivi dell'invenzione era quello di fornire una composizione cosmetico-tricologica per la riattivazione della crescita fisiologica dei capelli, nelle regioni affette da diradamento e per la produzione di cambiamenti strutturali e morfologici dei capelli, apprezzabili da un punto di vista cosmetico.

Un altro obiettivo dell'invenzione era quello di fornire una composizione cosmetica per applicazione locale sul cuoio capelluto, che rallenti la caduta dei capelli e ne infittisca la crescita, senza alcun effetto collaterale di tipo sistemico.

Un ulteriore obiettivo della stessa invenzione era quello di fornire una composizione cosmetica sotto forma di lozione per uso tricologico, semplice da usare, che non comportasse costi di produzione elevati.

A questo scopo, per questi ed altri obiettivi evidenziati di seguito, venne fornita una composizione cutanea per la riattivazione della crescita fisiologica dei capelli, comprendente l'associazione di cisteina, lisina e/o derivati di queste sostanze, con una glicoproteina in un vettore fisiologicamente accettabile.

La cisteina è un aminoacido solforato, la cui presenza nel processo biochimico è essenziale per la sintesi cheratinica. Infatti, i ponti dissolvono -S-S, che si formano tra molecole di cisteina costituiscono il legame di unione delle catene polipeptidiche della cheratina, proteina costitutiva delle strutture pilifere. Se applicata localmente, la cisteina presente nella formula conforme al brevetto statunitense, in parte va alla struttura cheratinica dei capelli, rinforzandone i fusti, e in parte viene assorbita dalla regione sottocutanea del cuoio capelluto, contribuendo così alla riduzione e al controllo della maggiore secrezione sebacea dello stesso, che spesso accompagna i processi di caduta dei capelli.

Nell'ambito della presente descrizione, il termine «derivato della cisteina» designa i sali, gli esteri o i complessi di questa sostanza con altre sostanze fisiologicamente accettabili.

Un derivato della cisteina particolarmente idoneo è la sodio lauroil cisteina.

La lisina è un aminoacido essenziale, che favorisce la rigenerazione cellulare corporea ed è un elemento indispensabile per la crescita fisiologica. La mancanza di lisina infatti provoca l'arresto della crescita, una carenza vitaminica e la riduzione del processo di cheratinizzazione.

L'uso della lisina o di un derivato nella formula della

composizione del detto brevetto si è dimostrato fondamentale a livello della guaina interna della radice, per la formazione di legami lisino-glutaminici tra le catene polipeptidiche, che contribuiscono a dare corpo e forma al capello.

L'espressione «derivato della lisina» viene usata nella presente descrizione e nelle relative rivendicazioni per definire i sali, gli esteri o i complessi di questa sostanza con altre sostanze fisiologicamente accettabili.

Nell'ambito della applicazione in questione, una forma particolarmente idonea ed attiva di derivato della lisina è la lisina cloridrato.

Sorprendentemente, era stato scoperto che l'associazione di una glicoproteina, una molecola caratterizzata dalla presenza di una frazione glucidica e di una frazione proteica, con i principi attivi sopradescritti, presentava un effetto sinergico sulla ricrescita e sulla struttura dei capelli.

Si ritiene che la presenza della frazione glucidica nella molecola sia essenziale alla formulazione, poiché aumenta la coesione cellulare mediante la formazione di ponti intercellulari ed induce attività biologiche specifiche, simili a quelle ormonali ed enzimatiche.

Si è riscontrato che l'aggiunta di una glicoproteina alla cisteina e alla lisina aumentava considerevolmente la percentuale di utilizzo dei primi due principi attivi nella biosintesi della cheratina.

La cheratina è una sostanza che presenta un peso molecolare relativamente elevato, di matrice fibrosa proteica, costituita da un gruppo di catene polipeptidiche, che hanno origine dalla condensazione di aminoacidi. I polipeptidi della cheratina sono orientati parallelamente all'asse longitudinale del fusto del capello ed i legami disolfuro -S-S che si formano tra due molecole di cisteina sono caratteristici della struttura cheratinica.

La somministrazione locale, a livello del cuoio capelluto, di lisina e cisteina e/o derivati di queste sostanze, in associazione con una glicoproteina, aumenta la formazione delle catene polipeptidiche, agguagliando sia legami disolfuro, sia aminoacidi, quindi rafforzando la corteccia cheratinica e, di conseguenza, il fusto del capello.

Nell'ambito del brevetto in questione, tra le glicoproteine, la famiglia delle lectine ha dimostrato di essere particolarmente idonea alla preparazione di una composizione cosmetico-tricologica.

Le lectine idonee presentano natura sia endogena che esogena. Le prime, conosciute come sarcolectine, svolgono un ruolo attivo nella regolazione della proliferazione cellulare, in particolare rendono le cellule sensibili ai segnali di crescita. Le seconde, presenti nei tessuti delle piante, possono essere facilmente estratte e purificate.

In una delle realizzazioni preferenziali della lozione brevettata, si utilizzava una lectina estratta da *Solanum tuberosum* L. che presenta il vantaggio di un peso molecolare di circa 20.000 Dalton. L'estrazione della lectina e le tecniche di purificazione sono conosciute e comunemente utilizzate nel campo della chimica vegetale.

L'inclusione di una glicoproteina nella formula della composizione del brevetto, particolarmente di una

lectina, produce una stimolazione della respirazione cellulare attivandone il metabolismo.

Inaspettatamente, è stato poi riscontrato che l'associazione della predetta glicoproteina con cisteina e lisina, e/o derivati delle stesse, produceva un effetto sinergico di stimolazione della crescita dei capelli, solo parzialmente spiegabile con l'aumento della respirazione cellulare.

In particolare, è stato sorprendentemente riscontrato che la somministrazione contemporanea dei tre principi attivi menzionati produceva l'aumento del consumo di ossigeno rispetto alle condizioni basali. Questo aumento inaspettatamente accentuato si combinava con il considerevole aumento della biosintesi delle strutture cheratiniche dei capelli.

I dati ottenuti nei test in vitro effettuati su colture umane di fibroblasti e cheratinociti hanno evidenziato ulteriori risultati, in termini di proliferazione delle cellule, che indicavano un effetto sinergico di questi tre componenti basali della composizione, conformemente all'invenzione.

Una realizzazione della composizione, conforme al suddetto brevetto, comprende i seguenti principi, che risultano attivi nella stimolazione della crescita dei capelli:

cisteina, lisina e/o derivati di queste (sodio lauroil cisteina e lisina cloridrato), glicoproteina (lectina), estere di acido nicotinico (benzilnicotinato) e fosfolipide (fosfatidilcolina).

È possibile incorporare nella stessa composizione principi attivi aggiuntivi, che stimolino la crescita dei capelli, selezionati appositamente dal gruppo composto da metionina e derivati, biotina, silanediolo salicilato e composti degli stessi, in modo da stimolare ulteriormente la crescita del capello.

L'efficacia rispetto alla ricrescita dei capelli e la tollerabilità locale di una composizione sotto forma di lozione, derivata dagli insegnamenti del brevetto di cui sopra, è stata valutata clinicamente, per mezzo di indagine strumentale non invasiva.

Il trattamento è stato eseguito sul cuoio capelluto di soggetti affetti da diradamento, causato da forme di alopecia androgenetica e/o defluvium e non ha evidenziato effetti collaterali di tipo sistemico.

Il trattamento comprendeva l'applicazione di una quantità di lozione, sufficiente a bagnare la superficie del cuoio capelluto, a giorni alterni, preferibilmente per un periodo di 90 giorni.

Sono state eseguite misurazioni strumentali (sebo, idratazione e pH) e valutazioni cliniche in condizioni basali, ad uno, due e tre mesi dall'inizio del trattamento.

Sono stati considerati i seguenti parametri principali:

- 1) grado di alopecia e defluvium
- 2) grado di seborrea sul cuoio capelluto e sul fusto del capello
- 3) aspetto della forfora
- 4) pull test

In condizioni basali e al termine del trattamento, la zona di cute sottoposta al conteggio elettronico dei capelli nella fase di crescita è stata rasata e fotografata; è stata fotografata una zona affetta da alopecia (linea di inserimento dei capelli lungo la regione frontoparietale destra) e sono stati prelevati campioni di capelli per la valutazione morfologica con microscopio

ottico (stato del bulbo, stato del fusto, spessore e lucentezza del bulbo). Lo studio era stato condotto su un campione di 25 soggetti, 14 di sesso femminile e 11 di sesso maschile, di età compresa tra i 23 ed i 45 anni, affetti da alopecia androgenetica di grado I-II, in base alla scala di Ludwig per le donne, e da alopecia di grado II-III in base alla scala di Hamilton per gli uomini, e/o da defluvium.

I risultati ottenuti sono riassunti nei diagrammi illustrati, nelle figure da 1 a 9, nelle quali:

la fig. 1 mostra gli istogrammi dei risultati medi dei pull test, condotto sui soggetti sottoposti al trattamento. Vengono presentati quattro diagrammi, relativi alla situazione basale e alla condizione dopo 1, 2 e 3 mesi di trattamento con la composizione conforme all'invenzione;

la fig. 2 mostra gli istogrammi dei risultati del conteggio elettronico dei capelli in condizioni basali e dopo il trattamento;

la fig. 3 mostra gli istogrammi dei valori medi dei risultati individuali illustrati nella figura 2;

la fig. 4 mostra gli istogrammi delle variazioni percentuali delle condizioni morfologiche osservate a livello del bulbo del capello nei soggetti trattati, nelle condizioni basale e finale;

la fig. 5 è un istogramma delle variazioni percentuali dei capelli sfibrati e non sfibrati, in condizione basale e dopo il trattamento;

la fig. 6 è un istogramma della variazione media del diametro dei capelli dei soggetti trattati, in condizione basale e al termine del trattamento;

la fig. 7 è un istogramma della variazione media della lucentezza dei capelli dei soggetti trattati, in condizione basale e al termine del trattamento;

la fig. 8 è un istogramma della variazione media delle misurazioni del sebo dei capelli dei soggetti trattati, in condizione basale e dopo 1, 2 e 3 mesi di trattamento;

la fig. 9 è un istogramma della variazione media dell'idratazione dei capelli dei soggetti trattati, in condizione basale e dopo 1, 2 e 3 mesi di trattamento.

È stato però rilevato che il fenomeno del diradamento comporta nella maggior parte dei casi anche una visibile diminuzione dello spessore dei capelli. Il patrimonio risulta perciò impoverito non soltanto per la scarsa densità dei capelli sul cuoio capelluto, ma anche per l'assottigliamento del loro spessore.

Nel suo insieme lo stelo pilifero normale ha un diametro medio di 50-100 micron, ma nelle zone colpite da diradamento il diametro scende al di sotto dei 50 micron.

Lo scopo della presente invenzione è quello di fornire una lozione ad applicazione topica, di impiego cosmetico che agisca sulle aree diradate stimolando la ricrescita dei capelli e nel contempo aiuti a renderli più spessi, permettendo così di patrimonializzare la ricrescita dando ai capelli, in crescita o già esistenti, un diametro maggiore simultaneamente alle attività di ricrescita.

Gli inventori hanno identificato in un dipeptide composto da serina e treonina, gli aminoacidi che possono contribuire ad incrementare il diametro del capello. Di conseguenza l'oggetto dell'invenzione è

costituito da una lozione tricologica ad uso topico come descritto nella allegata rivendicazione 1.

Verrà ora spiegata in modo più dettagliato l'azione del suddetto dipeptide, descrivendo inoltre un preferito esempio realizzativo di una lozione secondo la presente invenzione.

Lo stelo pilifero è composto da tre strati concentrici denominati cuticola, corteccia e midollo e come già detto ha uno spessore medio compreso tra i 50 e i 100 micron.

È per lo più costituito dalla zona corticale, mentre la cuticola ha uno spessore non superiore al micron e poco più grande è la zona midollare interna. La cuticola rappresenta una stratificazione esterna dello stelo pilifero strutturalmente molto resistente.

Il midollo, povero in fibre cheratiniche, è quantitativamente molto ridotto nel capello umano e talora discontinuo e assente; da un punto di vista chimico-fisico ha una importanza secondaria.

Attorno allo strato midollare è disposta la corteccia del capello di cui costituisce invece la parte preponderante e la struttura portante, responsabile delle sue proprietà fisiche e meccaniche.

In questa zona le cellule cheratinizzate hanno una tipica conformazione allungata disposta secondo l'asse del pelo.

Da un punto di vista ultrastrutturale la corteccia presenta microfibrille associate in macrofibrille, immerse in un materiale amorfo detto matrice, ad alto contenuto in zolfo. L'insieme forma una massa compatta di fibre cheratiniche orientate longitudinalmente cui è dovuta la resistenza meccanica del pelo. Il rapporto tra matrice e filamenti è all'incirca 1:1.

Il contenuto in cistina delle proteine della matrice arriva sino al 30% e oltre; queste proteine hanno come inusuale caratteristica un alto contenuto in serina e treonina.

L'analisi degli aminoacidi della cheratina pilifera nel suo complesso rivela, secondo Rook, che il contenuto in cisteina/cistina è circa il 17,5%, quello di serina l'11,7% e di treonina il 6,9%.

Serina e treonina rappresentano, quindi dopo la cisteina, gli aminoacidi quantitativamente più presenti nella cheratina capillare; non va inoltre trascurato che la treonina è un aminoacido essenziale, cioè non fornito dalla dieta, indispensabile nei processi di sintesi proteica.

È altresì noto che un alto livello qualitativo del capello, da un punto di vista delle proprietà meccaniche e della resistenza a danni di vario tipo, dipende proprio dal contenuto in serina e treonina.

Con questo tipo di premesse serina e treonina, inserite all'interno di un preparato per la riattivazione della crescita fisiologica, possono concretamente contribuire ad incrementare lo spessore del capello, intervenendo particolarmente nella costruzione della corteccia che, come precedentemente esposto, rappresenta la parte più sviluppata del capello stesso.

In un preferito esempio realizzativo della lozione della presente invenzione, alla lozione per la stimolazione della ricrescita del capello contenente un'associazione di cisteina e/o suoi derivati, di lisina e/o suoi derivati e di una glicoproteina è aggiunto un dipeptide composto da serina e treonina in ragione di una per-

centuale compresa fra il 5% ed il 20% del peso della suddetta associazione.

Va segnalato che in una lozione secondo l'invenzione, oltre ai componenti sopradescritti possono anche essere presenti, senza generare alcun problema, altre sostanze atte ad ottenere ulteriori risultati vantaggiosi di tipo diverso concernenti gli effetti di stimolazione della crescita dei capelli e di miglioramento della loro consistenza, come ad esempio delle sostanze per il trattamento specifico delle isole follicolari e/o per ottenere un prolungamento dell'azione della lozione stessa. Sostanze di questo tipo sono state descritte in altre domande di brevetto della stessa richiedente, nonché nei brevetti indicati nella parte introduttiva della presente descrizione.

Rivendicazioni

1. Lozione tricologica ad uso topico per stimolare la ricrescita dei capelli, contenente un'associazione di cisteina e/o dei suoi sali, esteri o complessi fisiologicamente accettabili, di lisina e/o dei suoi sali, esteri o complessi fisiologicamente accettabili e di una glicoproteina, caratterizzata dal fatto che la sua composizione comprende anche un dipeptide composto da serina e treonina.

2. Lozione secondo la rivendicazione 1, nella quale il detto dipeptide composto da serina e treonina è presente in ragione di una percentuale del peso della detta associazione di cisteina e/o dei suoi sali, esteri o complessi fisiologicamente accettabili, di lisina e/o dei suoi sali, esteri o complessi fisiologicamente accettabili e di una glicoproteina compreso fra il 5% ed il 20%.