

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2693/87

(51) Int.Cl.⁶ : **A61K 7/06**

(22) Anmeldetag: 12.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1995

(45) Ausgabetag: 25. 1.1996

(56) Entgegenhaltungen:

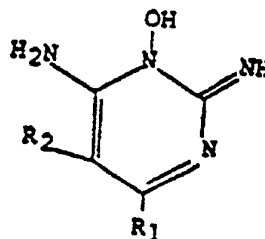
EP 0188793A1 EP 0173259A2 GB 1167735A

(73) Patentinhaber:

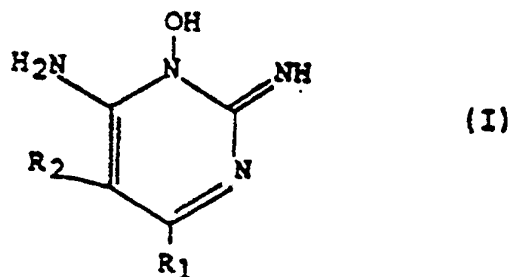
L'OREAL
F-75008 PARIS (FR).

(54) PHARMAZEUTISCHES MITTEL ZUR FÖRDERUNG UND STIMULIERUNG DES HAARWACHSTUMS UND ZUR VERRINGERUNG VON HAARAUFSALL AUF BASIS VON PYRIMIDINDERIVATEN, SOWIE VERWENDUNG DES MITTELS

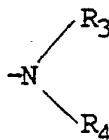
(57) Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Mittel zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidinderivaten, welches in einem im wesentlichen wäßrigen, verdickten Milieu wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I):
oder ein kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Verbindung der Formel (I) zwischen 0,2 und 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, liegt und größer ist als deren Löslichkeit, sodaß das wäßrige, verdickte Milieu wenigstens einen Teil der Verbindungen der Formel (I) in Form einer Suspension von mikronisierten Teilchen enthält.



Die Erfindung betrifft ein neues pharmazeutisches Mittel zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidinderivaten, welches in einem im wesentlichen wäßrigen, verdickten Milieu wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I):



worin R₁ eine Gruppe der Formel



bedeutet, in der R₃ und R₄ ausgewählt sind unter einem Wasserstoffatom, einer Alkylgruppe, die vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome aufweist, niedrigen Alkenyl-, Alkylaryl- oder Cycloalkylgruppe, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden können, der ausgewählt ist unter einer Aziridinyl-, Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Hexahydroazepinyl-, Heptamethylenimin-, Octamethylenimin-, Morpholin- und Niedrigalkyl-4-piperazinylgruppe, wobei die heterocyclischen Gruppen an den Kohlenstoffatomen durch 1-3 Niedrigalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können; R₂ ausgewählt ist unter einem Wasserstoffatomen, einer niedrigen Alkyl-, Alkenyl-, Alkylalkoxy-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkylaryl-, Arylalkyl-, Alkylarylalkyl-, Alkoxyalkyl- und Haloarylalkylgruppe, oder ein kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon enthält.

Der Mensch besitzt 100 000 bis 150 000 Haare und verliert normalerweise täglich 50 - 100 Haare. Die Beibehaltung dieser Haarmenge ergibt sich im wesentlichen daraus, daß die Lebensdauer eines Haares einem Zyklus, nämlich dem sogen. Haarzyklus, unterworfen ist, in dessen Verlauf sich das Haar bildet, wächst und ausfällt, ehe es von einem neuen Haar ersetzt wird, das in demselben Haarfollikel erscheint.

Im Laufe eines Haarzyklus sind drei aufeinanderfolgende Phasen festzustellen, nämlich die anagene Phase, die katagene Phase und die telogene Phase.

Im Laufe der ersten, sogen. anagenen Phase durchläuft das Haar eine aktive Wachstumsperiode, die mit einer hohen Stoffwechseltätigkeit im Bereich der Haarzwiebel verbunden ist.

Die zweite, sogen. katagene Phase ist eine Übergangsphase und durch ein Nachlassen der Mitosetätigkeit gekennzeichnet. Während dieser Phase durchläuft das Haar einen Entwicklungsprozeß, der Haarfollikel atrophiert und der Punkt seiner Einbettung in die Haut wandert immer weiter nach oben.

Die abschließende sogen. telogene Phase ist eine Ruhephase des Haarfollikels und das Haar fällt schließlich aus, wobei es durch eine neues Anagenhaar herausgeschoben wird.

Dieser permanent physische Erneuerungsprozeß durchläuft eine natürliche Evolution im Laufe des Alterungsprozesses des Menschen, wobei die Haare immer dünner werden und die Haarzyklen sich immer mehr verkürzen.

Haarausfall tritt dann auf, wenn dieser physische Erneuerungsprozeß beschleunigt oder gestört wird. Das heißt, daß die Wachstumsphasen verkürzt werden, die Entwicklung der Haare bis zur telogenen Phase zu schnell erfolgt und die Haare in großer Zahl ausfallen. Bei den darauffolgenden Wachstumszyklen werden die Haare immer dünner und immer kürzer und verwandeln sich nach und nach in einen Flaum. Dieses Phänomen kann zur Bildung einer Glatze führen.

Der Haarzyklus hängt von zahlreichen Faktoren ab, die einen mehr oder weniger ausgeprägten Haarausfall nach sich ziehen können. Zu diesen Faktoren zählen u.a. die Ernährung, endokrinologische und nervliche Faktoren etc. Die Veränderungen der unterschiedlichen Haarkategorien kann man mit Hilfe eines Trichogramms feststellen.

Seit vielen Jahren sucht man in der pharmazeutischen Industrie nach Mitteln, welche es ermöglichen, Haarausfall zu verhindern oder zu reduzieren und insbesondere das Haarwachstum zu fördern und zu stimulieren.

Für diesen Zweck wurden bereits Verbindungen, wie 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin und dessen Derivate, vorgeschlagen. Diese Verbindungen sind insbesondere in der US-PS 4 139 619 beschrieben.

Weiter wurde in dem Patent WO-A-83 02 558 vorgeschlagen, Retinoide mit den oben genannten Verbindungen zu kombinieren.

Präparate auf Basis von 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin enthalten im allgemeinen Wasser, Äthylalkohol und Propylenglykol oder paarweise Mischungen dieser Verbindungen. Diese Präparate haben jedoch den Nachteil, daß sie, auf die Haare aufgebracht, diese schmierig machen, sodaß sie fettig und klebrig werden. Dieser Nachteil verstärkt sich noch bei wiederholten Anwendungen dieser Präparate auf den Haaren. Auch wenn diese Präparate eine Wirkung auf das Wachstum der Haare haben, so sind sie in kosmetischer Hinsicht jedoch keineswegs zufriedenstellend.

Darüberhinaus sind die Lösungsmittel, die angewandt werden, um die aktive Substanz in Lösung zu halten, in größeren Mengen vorhanden. Diese Lösungsmittel können eine Reizwirkung ausüben.

Es wurde nun gefunden, daß es möglich ist, die Wirksamkeit von Pyrimidinverbindungen, die einen positiven Effekt auf das Haarwachstum haben, zu verbessern, wenn man diese Verbindungen in einer Konzentration einsetzt, die wenigstens gleich ihrer Löslichkeit in dem wäßrigen, verdickten Milieu ist.

Es hat sie gezeigt, daß ein derartiges Mittel wirksam das Haarwachstum fördert und stimuliert und Haarausfall verringert.

Es hat sie insbesondere gezeigt, daß die Wirksamkeit größer oder wenigstens gleich derjenigen bekannter Mittel ist, sodaß die Menge an aktiver Substanz und die Zahl der Anwendungen verringert werden können.

Die erfindungsgemäßen Mittel haben eine bessere Bioverfügbarkeit der aktiven Substanz in der Haut zum Folge.

Darüberhinaus sind die erfindungsgemäßen Mittel besonders lagerstabil. Schließlich erleichtert die Anwendung der Mittel in verdickter Form auch das Aufbringen auf die Hornhaut.

Die im wesentlichen wäßrigen Mittel besitzen im Vergleich zu den Mitteln des Standes der Technik den Vorteil, daß sie keine Reizwirkung ausüben, nicht fetten und die Haare nicht verkleben.

Die EP-PS 188 793 offenbart Zusammensetzungen auf Basis von Minoxidil und Polymerstoffen. Das Minoxidil liegt jedoch nicht in mikronisierter Form, sondern in Lösung vor.

Die EP-PS 173 259 betrifft wäßrige Suspensionen von antimikrobiellen Stoffen, insbesondere von 2-Mercaptopyrimidin-N-oxid, welches schwer löslich ist. Das eingesetzte Milieu ist unter besonderen Bedingungen verdickt, um eine stabile Suspension der antimikrobiellen Stoffe zu erhalten. Diese Druckschrift gibt somit keinerlei Anregung zur Verwendung von Minoxidil und schon gar nicht zur Verwendung des Minoxidils in mikronisierter Form, um die Wirksamkeit zu erhöhen.

Die GB-PS 1 167 735 betrifft Pyrimidinderivate und darunter das Minoxidil, sowie deren Verwendung als Antihypertensormittel. Diese

Druckschrift offenbart wohl das Minoxidil in mikronisierter Form. Andererseits gibt sie aber keinerlei Hinweis auf die Anwendung eines derartigen Stoffes in einer verdickten Zusammensetzung mit Konzentrationen über der Löslichkeitsgrenze.

In Vergleichsversuchen wurden erfindungsgemäße Mittel verglichen mit Mitteln gemäß EP-A 188 793 unter Verwendung eines verdickten Mittels mit einem Gehalt an gelöstem Minoxidil.

Die Versuche wurden an 10 geeigneten Versuchspersonen mit einem Alter zwischen 18 und 40 Jahren vorgenommen. Es wurden jeweils mehrere Gebiete von 1,4 x 1 cm am Rücken der Versuchspersonen vorgesehen, die durch eine Zelle mit Fenstern begrenzt waren, wobei die Zelle mittels eines Klebebandes auf der Haut befestigt war. Pro untersuchtem Produkt wurden 2 Gebiete verwendet. Die Auftraggebiete wurden zufällig ausgewählt. Auf jedes Gebiet wurden 30 µl des Produktes aufgetragen und mit einem Rührer auf der Haut verteilt. Nach 10 min. wurden die Hauptgebiete mit Wasser gespült. Nach Entfernung der die Versuchsgebiete begrenzende Zelle wurde der Überschuß an Klebemittel entfernt. Daraufhin wurden mit Klebestreifen für die Analyse 12 "strippings" durchgeführt. Auf den Streifen einerseits und auf dem Rührer, im Spülwasser, an den Spültrichtern, an den Wattestäbchen und an den Auftragzellen wurde die Menge Minoxidil bestimmt.

Die Versuche ergaben, daß die erfindungsgemäße Verwendung von Minoxidil in mikronisierter Form und bei einer Konzentration, die höher als die Löslichkeitsgrenze ist, wobei ein Teil des Minoxidils in dem Medium suspendiert bleibt, auf überraschende und unerwartete Weise die Menge des Minoxidils erhöht, die in der Hornschicht der Haut gespeichert bleibt, auch dann, wenn die Gesamtmenge des in dem Mittel

enthaltenen und aufgetragenen Minoxidils die gleiche ist wie jene des Mittels, welches das Minoxidil in Lösung enthält.

Das pharmazeutische Mittel zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidinderivaten ist dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration der Verbindung der Formel (I) zwischen 0,2 und 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, liegt und größer ist als deren Löslichkeit, sodaß das wäßrige, verdickte Milieu wenigstens einen Teil der Verbindungen der Formel (I) in Form einer Suspension von mikronisierten Teilchen enthält.

In der Formel (I) weisen die genannten Alkyl- oder Alkoxygruppen vorzugsweise 1 - 4 Kohlenstoffatome auf. Die Alkenylgruppen haben vorzugsweise 2 - 5 Kohlenstoffatome. Aryl steht vorzugsweise für Phenyl.

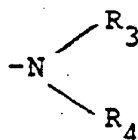
Die Verbindungen der Formel (I) liegen in Suspension insbesondere als Teilchen mit einer Teilchengröße kleiner als 80 μm , vorzugsweise kleiner als 20 μm , und insbesondere bevorzugt kleiner als 5 μm , vor.

Die erfindungsgemäß eingesetzte aktive Substanz liegt in Form eines kristallinen Pulvers vor, das man insbesondere erhält, indem man eine Trockenzerkleinerung in einer mechanischen Reibschale oder eine Mikronisierung im Luftstrom durchführt, bis man Teilchen mit einem mittleren Durchmesser von vorzugsweise <20 μm und besonders bevorzugt <5 μm erhält.

Das erfindungsgemäß zur Anwendung kommende, im wesentlichen wäßrige Milieu ist ein Milieu, das Weniger als 20 %, vorzugsweise 1 - 10% Lösungsmittel enthält.

Das Lösungsmittel ist ausgewählt unter Niedrigalkoholen, Alkylenglykolen und Alkylglykolkalkylethern und Dialkylenglykolkalkylethern.

Die besonders bevorzugten Verbindungen sind ausgewählt unter denjenigen Verbindungen der Formel (I), in der R_2 ein Wasserstoffatom bedeutet und R_1 für eine Gruppe der



steht, worin R_3 und R_4 einen Piperidinyling bilden, sowie deren Salzen, beispielsweise den Sulfaten.

Die besonders bevorzugte Verbindung ist 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin, die auch als "Minoxidil" bezeichnet wird.

Man bezeichnet das Milieu dann als verdickt, wenn es eine Viskosität größer als 0,4 Pa.s, vorzugsweise eine Viskosität von 1,5 Pa.s. bis 10 Pa.s, besitzt.

Das wäßrige Milieu der Suspension enthält Verdickungsmittel, die keine Agglomeration der Wirkstoffpartikel bewirken. Diese Verdickungsmittel sind vorzugsweise ausgewählt unter Polyacrylsäuren, die mit einem polyfunktionellen Agens vernetzt sind, wie insbesondere die unter der Handelsbezeichnung "CARBOPOL" von der Firma GOODRICH vertriebenen Produkte, beispielsweise die Carbopol-Produkte 910, 934, 934P, 940, 941 und 1342 oder unter Verdickungsmitteln, die aus der ionischen Interaktion eines kationischen Polymers, bestehend aus einem Copolymeren von Cellulose oder einem Cellulosederivat, die mit einem monomeren, wasserlöslichen, quaternären Ammoniumsalz gepropft sind, mit einem anionischen, Carboxylgruppen aufweisenden Polymer herrühren, das in Dimethylformamid oder Methanol bei einer Konzentration von 5% und bei 30 °C eine absolute Kapillarviskosität von kleiner als oder gleich 30×10^{-3} Pa.s aufweist, wobei das Verdickungsmittel selbst in 1%iger Lösung in Wasser bei 25 °C eine Epprecht-Drage-Viskosität, Modul 3, von größer als oder gleich 0,50 Pa.s aufweist.

Das kationische Polymer, das zur Reaktion mit dem anionischen Polymer bestimmt ist, ist vorzugsweise ausgewählt unter Copolymeren von Hydroxyalkylcellulose, die mit einem monomeren, wasserlöslichen quaternären Ammoniumsalz radikalisch gepropft sind, welches ausgewählt ist unter Methacryloyltrimethylammonium-, Methacrylamidopropyltrimethylammonium- und Dimethyldiallylammoniumsalzen. Das anionische, Carboxylgruppen aufweisende Polymer ist vorzugsweise ausgewählt unter Homopolymeren von Methacrylsäure mit einem durch Lichtstreuung bestimmten Molekulargewicht von mehr als 20 000, Copolymeren von Methacrylsäure mit einem Monomeren, das ausgewählt ist unter C_1 - C_4 -Alkylacrylaten oder -methacrylaten, Acrylamidderivaten, Maleinsäure, C_1 - C_4 -Alkylmonomaleat und N-Vinylpyrrolidon, sowie Copolymeren von Ethylen und Maleinsäureanhydrid. Das Gewichtsverhältnis von kationischem Polymer zu anionischem, Carboxylgruppen aufweisenden Polymer beträgt 1/5 bis 5/1.

Die besonders bevorzugten Verdickungsmittel sind ausgewählt unter den Produkten, die herrühren aus der ionischen Interaktion eines Copolymers von Hydroxyethylcellulose, radikalisch gepropft mit Diallyldimethylammoniumchlorid, wie die unter den Handelsbezeichnungen "CELQUAT L 200" oder "H 100" von der Firma NATIONAL STARCH vertriebenen Produkte, mit:

- einem Copolymer aus Methacrylsäure und Methylmethacrylat, welches eine in Lösung in Dimethylformamid bei einer Konzentration von 5% und bei 30 °C bestimmte Kapillarviskosität im Bereich von $15 \cdot 10^{-3}$ Pa.s aufweist;
- 5 - einem Copolymer aus Methacrylsäure und Ethylmonomaleat, welches eine in Lösung in Dimethylformamid bei einer Konzentration von 5% und bei 30 °C gemessene absolute Kapillarviskosität im Bereich von 13×10^{-3} Pa.s aufweist;
- einem Copolymer aus Methacrylsäure und Butylmethacrylat, welches gemessen in Lösung in Methanol bei einer Konzentration von 5% eine absolute Kapillarviskosität im Bereich von 10×10^{-3} Pa.s aufweist;
- 10 - einem Copolymer aus Methacrylsäure und Maleinsäure, welches eine in Lösung in Dimethylformamid bei einer Konzentration von 5% gemessene absolute Kapillarviskosität im Bereich von 16×10^{-3} Pa.s aufweist.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind in den erfindungsgemäßen Mitteln in Anteilen von 0,2 - 5 Gew.-%, vorzugsweise 0,3 - 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, vorhanden.

- 15 Das in den erfindungsgemäßen Mitteln zur Anwendung kommende Verdickungsmittel liegt, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, in Anteilen von 0,4 - 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 - 1,5 Gew.-%, vor.

Die erfindungsgemäßen Mittel können gegebenenfalls weitere Lösungsmittel in den oben angegebenen Mengen, Konservierungsmittel, komplexbildende Mittel, Farbstoffe, alkalisch oder sauermachende Mittel oder Parfüms enthalten.

- 20 Der pH der Mittel kann zwischen 4 und 9, vorzugsweise 7 und 8,5, variieren.

Die besonders bevorzugten Mittel umfassen 0,3 - 3% 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin in Wasser, welches 0,4 - 1,5% vernetzte Polyacrylsäure mit einem Molekulargewicht von 3 000 000 oder eines Verdickungsmittels enthält, das aus einem Copolymer von Hydroxyethylcellulose, radikalisch gepfropft mit Diallyldimethylammoniumchlorid, und dem Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymer

25 besteht, sowie maximal 10 Vol.-% Ethylalkohol.

Die erfindungsgemäßen Mittel kann man herstellen, indem man die Verbindungen der Formel (I) in Form eines Pulvers, dessen Teilchen wie oben definiert vorliegen, in das verdickte Milieu in einer Menge gibt, die größer als die Löslichkeit der Verbindungen ist. Die nicht-gelösten Teilchen bleiben in dem Milieu in Suspension.

- 30 Eine andere Ausführungsform besteht darin, daß man eine gesättigte Lösung der Verbindungen der Formel (I) herstellt und eine weitere Partie der Verbindungen der Formel (I) in Form von wie oben definierten Teilchen zugibt, um eine Suspension zu bilden.

- Die angegebenen Mengen sind diejenigen Mengen an Verbindungen der Formel (I), die insgesamt in den erfindungsgemäßen Mitteln vorliegen, nämlich in gelöster Form und in Suspension in dem wäßrigen
- 35 verdickten Milieu.

Die Anwendung des Mittels zur Bekämpfung von Haarausfall besteht im wesentlichen darin, daß man auf die von Haarausfall befallenen Bereiche der Kopfhaut und auf die Haare einer Person ein wie oben definiertes Mittel aufträgt, beispielsweise nach dem Waschen der Kopfhaut und der Haare mit einem Shampoo, oder bald nach dem Shampooieren.

- 40 Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1

Man bereitet als Suspensionsmilieu eine Lösung folgender Zusammensetzung:

45

	Vernetzte Polyacrylsäure, MG = 3 Millionen, vertrieben von der Fa. GOODRICH unter der Handelsbezeichnung "CARBOPOL 934" 2-Butoxyethanol 2-Amino-2-methyl-1-propanol Konservierungsmittel Wasser	1,0 g 4,5 g auf pH 8,5 wie erforderlich auf 100,0 g.
--	--	--

50

- 55 Zu diesem Suspensionsmilieu gibt man anschließend 3 g 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin in mikronisierter Form mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 4 μ m und homogenisiert dann in einer Dreizylinder-Vorrichtung.

Die Epprecht-Drage-Viskosität des Mittels, Modul 4, bei 25 °C ist 7,2 Pa.s.

Beispiel 2

Man bereitet eine Suspension mit folgender Zusammensetzung:

5	Celquat L 200	0,7 g
	Methacrylsäure/Methylmethacrylat 50/50-Copolymer	0,7 g
	Ethylalkohol	8,0 g
	Ethylendiaminotetraessigsäure	0,02 g
10	2-Amino-2-methyl-1-propanol	auf pH 7,5
	Wasser	auf 100,0 g.

Zu diesem Suspensionsmilieu gibt man anschließend 3 g 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin in mikronisierter Form mit einem mittleren Teilchendurchmesser von 4 μm und
 15 homogenisiert dann in einer Dreizylinder-Vorrichtung.

Die Epprecht-Drage-Viskosität des Mittels, Modul 3 bei 25 °C ist 2,15 Pa.s.

Beispiel 3

20 Man bereitet folgendes Mittel:

25	Vernetzte Polyacrylsäure, MG = 3 Millionen, vertrieben von der Fa. GOODRICH unter der Handelsbezeichnung "CARBOPOL 934"	1 g
	Propylenglykol	4,5 g
	2-Amino-2-methyl-1-propanol	auf pH 7
	Konservierungsmittel	wie erforderlich
	Wasser	auf 100 g.

30 Zu diesem Milieu gibt man 1 g mikronisiertes 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin mit einer mittleren Teilchengröße von kleiner als 2 μm und homogenisiert anschließend in einer Dreizylinder-Vorrichtung.

Es ist zu beobachten, daß ein Teil der Teilchen sich in dem Milieu (ungefähr 0,25 g) löst, während der Rest in Suspension bleibt.

35 Wenn man dieses Mittel 3 Monate einmal pro Tag auf die Kopfhaut aufträgt, beobachtet man einem Zunahme der Zahl der Haare und der Dichte der Haare in der anagenen Phase im Bereich von 28%.

Die Epprecht-Drage-Viskosität, Modul 4, des Mittels bei 25 °C ist 7,8 Pa.s.

Beispiel 4

40 Zu dem Milieu des Beispiels 3 gibt man 2 g mikronisiertes 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin mit einer Teilchengröße von kleiner als 2 μm und homogenisiert in einer Dreizylinder-Vorrichtung.

Nach einer 3-monatigen Behandlung beobachtet man eine Zunahme der Zahl der Haare in der
 45 anagenen Phase (im Bereich von 30%).

Die Epprecht-Drage-Viskosität, Modul 4, des Mittels bei 25 °C ist 7,5 Pa.s.

Beispiel 5

50 Zu dem Milieu des Beispiels 4 gibt man 0,5 g mikronisiertes 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin mit einer Teilchengröße von kleiner als 2 μm und homogenisiert in einer Dreizylinder-Vorrichtung.

Man beobachtet wie bei den vorhergehenden Beispielen eine Vermehrung der Haare in der anagenen Phase.

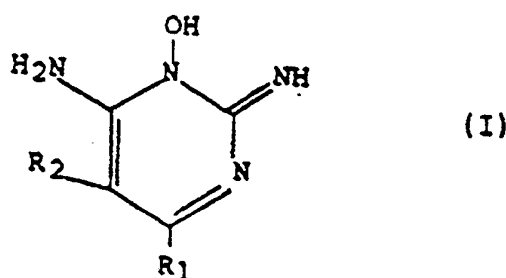
55 Die Epprecht-Drage-Viskosität, Modul 4, des Mittels bei 25 °C ist 7,5 Pa.s.

Beispiele 6 - 15

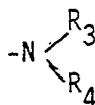
Beispiel Nr.	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-amino-4-piperidinopyrimidin, g	0,5	2	2	1	1,5	3	1	1,5	0,5	0,3
Verwendete Polyacrylsäure, g										
MG = 3 000 000 "Carbopol 934"	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
MG = 4 000 000 "Carbopol 940"										
MG = 1 250 000 "Carbopol 941"										
* vertrieben von der Firma GOODRICH										
Ethanol		4,5			15					
Propylenglykol	4,5		4,5	8		18				4,5
Dipropylenglykol-methylether										
Puffer	7	8,5	8,5	7	7	7	7	7	7	7
Konservierungsmittel wie erforderlich										
Wasser	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Eppecht-brage-Viskosität bei 25°C in Pa.s.					10,2					
Modul 2									1,6	
Modul 3										
Modul 4	4,4	8,0	8,0	3,4		4,7	2,5	2,0		7,5
Teilchengröße des Wirkstoffs in µm	< 2	< 20	< 2	25-60	60-80	25-60	< 2	25-60	60-10	< 2

Patentansprüche

1. Pharmazeutisches Mittel zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall auf Basis von Pyrimidinderivaten welches in einem im wesentlichen wäßrigen, verdickten Milieu wenigstens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I):



15 worin R₁ eine Gruppe der Formel



20 bedeutet, in der R₃ und R₄ ausgewählt sind unter einem Wasserstoffatom, einer Alkylgruppe, die vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatome aufweist, niedrigen Alkenyl-, Arylalkyl- oder Cycloalkylgruppe, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden können, der ausgewählt ist unter einer Aziridinyl-, Azetidiny-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Hexahydroazepinyl-, Heptamethylenimin-, Octamethylenimin-, Morpholin- und Niedrigalkyl-4-piperazinylgruppe, wobei die heterocyclischen Gruppen an den Kohlenstoffatomen durch 1-3 Niedrigalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können;

R₂ ausgewählt ist unter einem Wasserstoffatom, einer niedrigen Alkyl-, Alkenyl-, Alkylalkoxy-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkylaryl-, Arylalkyl-, Alkylarylalkyl-, Alkoxyarylalkyl- und Haloarylalkylgruppe, oder ein kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Konzentration der Verbindung der Formel (I) zwischen 0,2 und 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, liegt und größer ist als deren Löslichkeit, sodaß das wäßrige verdickte Milieu wenigstens einen Teil der Verbindungen der Formel (I) in Form einer Suspension von mikronisierten Teilchen enthält.

35 2. Mittel nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der nicht-gelöste Teil der Verbindungen der Formel (I) in Form von Teilchen mit einer mittleren Teilchengröße vorliegt, die kleiner als 80 µm, vorzugsweise kleiner als 20 µm, ist.

40 3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel (I) 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin ist.

4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel (I) in dem Mittel in Form von Teilchen mit einer mittleren Teilchengröße von kleiner als 5 µm vorliegt.

45 5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verdickungsmittel ausgewählt ist unter Polyacrylsäuren, die mit einem polyfunktionellen Agens vernetzt sind.

50 6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verdickungsmittel ein Produkt ist, das aus der ionischen Interaktion eines kationischen Polymers, bestehend aus einem Copolymeren von Cellulose oder einem Cellulosederivat, die mit einem monomeren, wasserlöslichen, quaternären Ammoniumsalz gepropft sind, mit einem anionischen, Carboxylgruppen aufweisenden Polymer herrührt, das in Dimethylformamid oder Methanol bei einer Konzentration von 5 % und bei 30 °C eine absolute Kapillarrviskosität von kleiner als oder gleich 30 x 10⁻³ Pa.s aufweist, wobei das Verdickungsmittel in 1%iger Lösung in Wasser bei 25 °C eine Epprecht-Drage-Viskosität, Modul 3, von größer als oder gleich 0,5 Pa.s aufweist.

55 7. Mittel nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verdickungsmittel ausgewählt ist unter Produkten, die herrühren von einer ionischen Interaktion von Hydroxyalkylcellulose-Copolymeren, die

- mit einem monomeren, wasserlöslichen, quaternären Ammoniumsalz radikalisch gepropft sind, das ausgewählt ist unter Methacryloylethyltrimethylammonium-, Methacrylamidopropyltrimethylammonium- und Dimethyldiallylammoniumsalzen, mit einem anionischen, Carboxylgruppen aufweisenden Polymer, das ausgewählt ist unter Methacrylsäurehomopolymeren mit einem mittels Lichtstreuung bestimmten Molekulargewicht von größer als 20 000, Copolymeren von Ethylen- und Maleinsäureanhydrid und Copolymeren von Methacrylsäure und einem Monomeren, das ausgewählt ist unter C₁-C₄-Alkylacrylaten oder -methacrylaten, Acrylamidderivaten, Maleinsäure, C₁-C₄-Alkyl-monomaleat und N-Vinylpyrrolidon.
- 5
- 10 8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß es weniger als 20 Gew.-% Lösungsmittel enthält, das ausgewählt ist unter C₁-C₄-Niedrigalkoholen, Alkylenglykolen und Alkylen- oder Dialkylenglykolalkylethern.
- 15 9. Mittel nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Lösungsmittel in einer Menge von weniger als 10 Gew.-% vorliegt.
10. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung der Formel (I) bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, in einer Menge von 0,3 bis 3 Gew.-% vorliegt.
- 20 11. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verdickungsmittel, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, in einer Menge von 0,4 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 1,5 Gew.-%, vorliegt.
- 25 12. Verwendung der Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Haarausfall und zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums.

30

35

40

45

50

55