



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 673 390 A5

⑤① Int. Cl.²: A 61 K 7/06

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

②① Numéro de la demande: 3009/87

②② Date de dépôt: 05.08.1987

③③ Priorité(s): 07.08.1986 LU 86548

②④ Brevet délivré le: 15.03.1990

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 15.03.1990

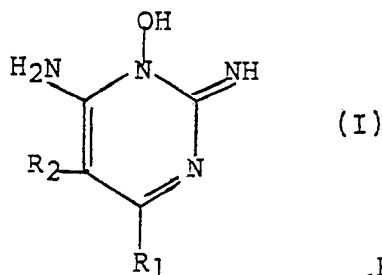
⑦③ Titulaire(s):
L'OREAL, Paris 8e (FR)

⑦② Inventeur(s):
Grollier, Jean-François, Paris (FR)

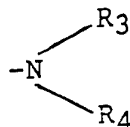
⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ Composition sous forme de gel pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute à base de dérivés de pipéridino-pyrimidine.

⑤⑦ La composition sert à induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute. Elle est caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un composé de formule (I):



dans laquelle R₁ désigne un groupement

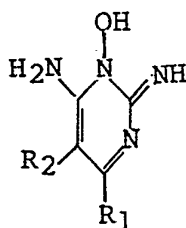


dans lequel R₃ et R₄ sont choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, de préférence ayant 1 à 4 atomes de carbone, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R₃ et R₄ forment également un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisi parmi les groupements

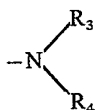
aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazépinyne, heptaméthylèneimine, octaméthylèneimine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R₂ est choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle et haloarylalkyle inférieur ainsi que les sels d'addition d'acides cosmétiquement acceptables, en solution dans un milieu aqueux contenant au moins un alcool inférieur en C₁ - C₄ et un agent gélifiant choisi parmi les hétérobiopolysaccharides et les dérivés de cellulose.

REVENDICATIONS

1. Composition sous forme de gel pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un composé de formule (I):



dans laquelle R₁ désigne un groupement



dans lequel R₃ et R₄ sont choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R₃ et R₄ forment également un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisi parmi les groupements aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazépinyle, heptaméthylène-imine, octaméthylène-imine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R₂ est choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle et haloarylalkyle inférieur ainsi que les sels d'addition d'acides cosmétiquement acceptables, en solution dans un milieu aqueux contenant au moins un alcool inférieur en C₁-C₄ et un agent gélifiant choisi parmi les hétérobiopolysaccharides et les dérivés de cellulose.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le groupement alkyle définissant R₃ et R₄ contient de 1 à 4 atomes de carbone.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine.

4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que l'alcool inférieur est l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique ou l'alcool tert.-butylique.

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que l'hétérobiopolysaccharide comporte au moins des unités mannose, glucose, acide glucuronique ou galacturonique dans sa chaîne.

6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée par le fait que l'hétérobiopolysaccharide est la gomme de xanthane ayant un poids moléculaire de 1 000 000 à 50 000 000.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que le dérivé cellulosique est choisi parmi l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxybutylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la méthylhydroxyéthylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose.

8. Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est présent dans des proportions de 0,1 à 5% en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence de 0,1 à 2%.

9. Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que le milieu aqueux comprend 40 à 80% en poids d'eau et 15 à 60% en poids d'un alcool inférieur par rapport au poids total de la composition.

10. Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait qu'elle contient 0,5 à 5% d'agent gélifiant.

11. Composition selon la revendication 10, caractérisée par le fait que la composition contient un hétérobiopolysaccharide dans des proportions inférieures à 1% en poids par rapport au poids total de la composition.

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait qu'elle contient d'autres solvants dans des proportions n'excédant pas 20% en poids par rapport au milieu aqueux.

13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait que le solvant est choisi parmi les alkyléthers d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol ou les alcools linéaires ou ramifiés en C₁-C₆ différents de l'alcool inférieur en C₁-C₄ défini dans la revendication 1 ou le propylèneglycol.

14. Procédé de traitement cosmétique des cheveux, caractérisé par le fait que l'on applique sur le cuir chevelu et les cheveux au moins une composition selon l'une des revendications 1 à 13.

DESCRIPTION

L'invention est relative à des gels actifs pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, à base de dérivés de pipéridinopyrimidine.

L'homme a un capital de 100 000 à 150 000 cheveux, et il est normal de perdre quotidiennement 50 à 100 cheveux. La maintenance de ce capital résulte essentiellement du fait que la vie d'un cheveu est soumise à un cycle dit cycle pileux, au cours duquel le cheveu se forme, croît et tombe avant d'être remplacé par un nouvel élément qui apparaît dans le même follicule.

On observe au cours d'un cycle pileux successivement trois phases, à savoir la phase anagène, la phase catagène et la phase télogène.

Au cours de la première phase, dite anagène, le cheveu passe par une période de croissance active associée à une intense activité métabolique au niveau du bulbe.

La deuxième phase, dite catagène, est transitoire et marquée par un ralentissement des activités mitotiques. Au cours de cette phase, le cheveu subit une involution, le follicule s'atrophie et son implantation dermique apparaît de plus en plus haute.

La phase terminale, dite télogène, correspond à une période de repos du follicule, et le cheveu finit par tomber, poussé par un cheveu anagène naissant.

Ce processus de renouvellement physique permanent subit une évolution naturelle; au cours du vieillissement, les cheveux deviennent plus fins et leurs cycles plus courts.

L'alopécie survient lorsque ce processus de renouvellement physique est accéléré ou perturbé, c'est-à-dire que les phases de croissance sont raccourcies, le passage des cheveux en phase télogène est plus précoce et les cheveux tombent en plus grand nombre; les cycles de croissance successifs aboutissent à des cheveux de plus en plus fins et de plus en plus courts, se transformant peu à peu en un duvet non pigmenté. Ce phénomène peut conduire à la calvitie.

Le cycle pileux est tributaire de nombreux facteurs pouvant entraîner une alopécie plus ou moins prononcée. Parmi ces facteurs, on peut citer les facteurs alimentaires, endocriniens, nerveux... Les variations des différentes catégories de cheveux peuvent être déterminées grâce au trichogramme.

On recherche depuis de nombreuses années, dans l'industrie cosmétique ou pharmaceutique, des compositions permettant de supprimer ou de réduire l'effet de l'alopécie, et notamment d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux ou de diminuer la chute de ceux-ci.

Dans cette optique, on a déjà proposé des composés tels que l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine et ses dérivés. De tels composés sont décrits notamment dans le brevet US-A-4 139 619.

On a également proposé dans le brevet WO-A-83 02 558 d'associer des rétinoïdes aux composés susnommés.

Les préparations à base d'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine comportent généralement de l'eau, de

l'alcool éthylique et du propylèneglycol ou des mélanges de ces composés pris deux à deux. De telles compositions présentent cependant l'inconvénient de poisser les cheveux en les chargeant, les rendant gras et collants. Cet inconvénient s'accroît encore après des applications topiques répétées.

Par ailleurs, l'application de ces solutions est malcommode, principalement en raison du fait que les solutions liquides se localisent mal.

La titulaire a découvert qu'il était possible de préparer une composition à la fois active dans la lutte contre l'alopecie et qui ne présente pas les inconvénients précités des compositions de l'art antérieur.

La titulaire a constaté, entre autres, que l'utilisation de l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine dans un gel aqueux, non irritant pour le cuir chevelu, permettait d'améliorer l'efficacité de la substance active par rapport à des compositions classiques, en utilisant des quantités pondérales moins élevées en principe actif que dans les formes antérieurement mises en œuvre, et nécessitant des applications moins fréquentes.

La composition conforme à l'invention permet, entre autres, de favoriser le stockage du principe actif dans la couche cornée, entraînant une action prolongée de la substance active entre deux applications.

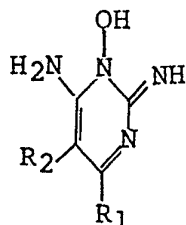
L'efficacité améliorée semble également être due au fait que l'on améliore la diffusion de la substance active par le canal pilo-sébacé.

La composition conforme à l'invention présente par ailleurs de bonnes propriétés cosmétiques, les cheveux ne poissent pas et ne sont pas ternis, ce qui permet également un contact pendant une durée plus longue de la substance active, sans nécessiter de rinçage.

L'objet de l'invention est donc constitué par une composition sous forme de gel pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer leur chute, à base de dérivés de pipéridinopyrimidine.

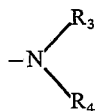
D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

La composition conforme à l'invention est essentiellement caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un composé répondant à la formule:



(I)

dans laquelle R₁ désigne un groupement

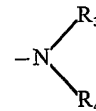


dans lequel R₃ et R₄ sont choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, de préférence ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R₃ et R₄ forment également un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisis parmi les groupements aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazépinyne, heptaméthylène-imine, octaméthylène-imine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy; le groupement R₂ est choisi parmi l'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle et haloarylalkyle inférieur ainsi que les sels d'addition d'acides cosmétiquement acceptables,

en solution dans un milieu aqueux contenant au moins un alcool inférieur en C₁-C₄ et un agent gélifiant choisi parmi les hétérobiopolysaccharides et les dérivés de cellulose.

Dans la formule (I), alkyle ou alcoxy désigne de préférence un groupement ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcényle désigne de préférence un groupement ayant de 2 à 5 atomes de carbone, et aryle désigne de préférence phényle.

Les composés de formule (I) plus particulièrement préférés sont choisis parmi les composés dans lesquels R₂ désigne hydrogène et R₁ représente un groupement



dans lequel R₃ et R₄ forment un cycle pipéridinyle.

Le composé particulièrement préféré est constitué par l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine encore appelé Minoxidil.

L'alcool inférieur plus particulièrement préféré est l'alcool éthylique.

Les hétérobiopolysaccharides utilisables conformément à l'invention sont synthétisés par fermentation de sucres par des micro-organismes. Ces hétérobiopolysaccharides comportent en particulier des unités mannose, glucose et acide glucuronique ou galacturonique dans leurs chaînes.

Ils comprennent plus particulièrement les gommages de xanthane engendrées par la bactérie *Xanthomonas campestris* et les mutants ou variants de celle-ci. Les gommages de xanthane ont une viscosité comprise entre 0,6 et 1,65 Pa·s pour une composition aqueuse contenant 1% de gomme de xanthane (mesurée au viscosimètre Brookfield, type LVT à 60 tr/min) et ont un poids moléculaire compris entre 1 000 000 et 50 000 000.

Les gommages de xanthane comportent dans leur structure trois monosaccharides différents, qui sont le mannose, le glucose et l'acide glucuronique sous forme de sel.

Parmi ces produits, on peut plus particulièrement citer ceux commercialisés sous la dénomination Keltrol T ou TF par la société Kelco, dont une solution aqueuse à 1% présente une viscosité Brookfield LVT à 60 tr/min de 1,2 à 1,6 Pa·s; le Kelzan S commercialisé par la société Kelco, dont une solution aqueuse à 1% présente une viscosité Brookfield LVT à 60 tr/min de 0,85 Pa·s; les Rhodopol 23 et 23 SC commercialisés par la société Rhône-Poulenc, dont une solution aqueuse à 0,3% présente une viscosité Brookfield LVT à 30 tr/min de 0,45 ± 0,05 Pa·s; le Rhodigel 23 vendu par la société Rhône-Poulenc; le Deuteron XG commercialisé par la société Schoner GmbH, dont la viscosité d'une solution aqueuse à 1% est de 1,2 Pa·s mesurée au viscosimètre Brookfield LVT à 30 tr/min; les Actigum CX9, CS11 et C56, commercialisés par la société Ceca/Satia, ayant une viscosité de 1,2 Pa·s mesurée au viscosimètre Brookfield LVT à 30 tr/min pour une solution aqueuse à 1%; le Kelzan K9 C57, dont la viscosité d'une solution aqueuse à 1% est de 0,63 à 1 Pa·s mesurée au viscosimètre Brookfield LVS à 60 tr/min, commercialisé par Kelco; le Kelzan K8 B12, dont la viscosité Rotovisco RVI, MVI, de Haacke à 25° C est de 1 Pa·s à 10 s⁻¹, commercialisé par la société Kelco; le Kelzan K3 B130 commercialisé également par la société Kelco.

Les hétérobiopolysaccharides peuvent également être choisis parmi:

a) le biopolymère PS 87 engendré par la bactérie *Bacillus polymyxa* qui comprend, dans sa structure, du glucose, du galactose, du mannose, du fucose, de l'acide glucuronique; ce biopolymère est décrit dans la demande EP-A-23397;

b) le biopolymère S 88 engendré par la souche *Pseudomonas* ATCC 31554, qui comprend, dans sa structure, du rhamnose, du glucose, du mannose et de l'acide glucuronique; ce biopolymère est décrit dans le brevet UK-A-2058 106;

c) le biopolymère S 130 engendré par la souche *Alcaligenes* ATCC 31555, qui comporte, dans sa molécule, du rhamnose, du glucose, du mannose et de l'acide glucuronique; ce biopolymère est décrit dans le brevet UK-A-2058 107;

d) le biopolymère S 139 engendré par la souche *Pseudomonas*

Exemples N°	7	8	9	10	11	12
Alcool éthylique (g)	48,6	24,3	40,5	40,5	28,4	28,4
Monométhyléther du propylèneglycol vendu sous la dénomination Dowanol PM par la société Dow Chemical (g MA)		15	20	20		10
Eau q.s.p. (g)	100	100	100	100	100	100
Viscosité Epprecht-Drage en Pa · s à 25°C module 2		0,14			0,04	0,03
module 3	0,55		1,74	1,15		

Exemples N°	13	14
Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine (g MA)	3	3
Hétéropolysaccharide (g MA) Keltrol T	1	
Hydroxypropylcellulose (g MA) Klucel G		3
Alcool isopropylique (g)	39,5	
Alcool tert.-butylique (g)		39,5
Eau q.s.p. (g)	100	100
Viscosité Epprecht-Drage en Pa · s à 25° C module 3	0,23	0,72

Exemple 15

On prépare la composition suivante:

Minoxidil	2 g
Keltrol T	0,75 g
Dowanol PM	20 g
Alcool éthylique	40,5 g
Eau q.s.p.	100 g

Exemple d'application 1

On applique entre 1 et 2 g de la composition selon l'invention titrant 3% en poids de Minoxidil sur la zone alopécique (dont la surface est de 200 à 300 cm²) du cuir chevelu de quatre femmes, à la fréquence d'une application par jour, cinq jours par semaine; on contrôle l'efficacité du traitement une fois par mois à l'aide du phototrichogramme.

On constate que, par rapport à une zone alopécique traitée avec une lotion de composition classique, c'est-à-dire renfermant 5% en poids de Minoxidil dans un mélange propylèneglycol/alcool éthylique/eau, et appliquée à une fréquence plus élevée (deux applications par jour, cinq jours par semaine), l'activité de la composition selon l'invention sur l'amélioration de l'état de la chevelure se manifeste par une augmentation de la densité totale de cheveux (accroissement de la somme: anagènes + télogènes/cm²).

Cette composition est aussi efficace dès le premier mois de traitement que la lotion classique appliquée plus souvent et renfermant davantage de Minoxidil.

Exemple d'application 2

En appliquant la composition de l'exemple 15 comme indiqué dans l'exemple d'application 1, on constate une augmentation de près de 60% du rapport A/T au bout de 3 mois, l'augmentation de ce même rapport pour les compositions ne contenant pas la gomme de xanthane étant de l'ordre de 15%.