

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29 juin 1987.

③0 Priorité : LU, 30 juin 1986, n° 86497.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 53 du 31 décembre 1987.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société anonyme dite : L'OREAL. — FR.*

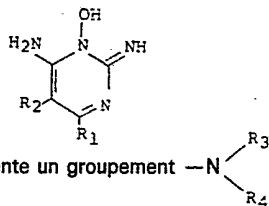
⑦2 Inventeur(s) : Jean-François Grollier.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Bureau D. A. Casalonga — Josse.

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

⑤7 Composition pour induire et stimuler la croissance des
cheveux, et diminuer la chute des cheveux caractérisée par le
fait qu'elle contient au moins un composé répondant à la
formule :



dans laquelle R₁ représente un groupement —N—
R₃
R₄

dans lequel R₃ et R₄ sont choisis parmi un atome d'hydrogène,
un groupement alkyle, alcényle, alkylaryle ou cyclo-alkyle infé-
rieur, R₃ et R₄ peuvent également former un hétérocycle avec
l'atome d'azote auquel ils sont liés, choisi parmi les cycles
aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazé-
pinyle, hepta-méthylèneimine, octaméthylèneimine, morpholine
et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les différents groupements
hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de
carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou

alcoxy et R₂ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un
groupement alkyle, alcényle, alkyl-alcoxy, cycloalkyle, aryle, al-
kylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle et haloarylal-
kyle inférieur, ainsi que les sels d'addition cosmétiquement
acceptables, dans un milieu contenant au moins un alkyléther
d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol.

Composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer la chute à base de dérivés de pipéridino-pyrimidine.

5 L'invention est relative à de nouvelles compositions pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer la chute à base de dérivés de pipéridino-pyrimidine.

10 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
15 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.

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

La deuxième phase dite catagène est transitoire et elle est 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 pilaire 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.

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.

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

10 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
15 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. De telles compositions bien qu'ayant une
20 efficacité sur la croissance du cheveu, ne s'avèrent cependant pas totalement satisfaisantes au niveau cosmétique.

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

25 La demanderesse a constaté entre autre, que l'association de dérivés de pipéridino-pyrimidine conforme à l'invention avec un alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol, d'alcool et d'eau, dans les proportions définies ci-après, permettait d'améliorer la biodisponibilité cutanée, l'activité de la substance active sur la repousse des
30 cheveux. Ces propriétés permettent d'obtenir plus rapidement une efficacité au niveau de l'activité antichute qui se caractérise notamment par un rapport :

$\frac{A}{T} \left(\frac{\text{nombre de cheveux en phase anagène}}{\text{nombre de cheveux en phase télogène}} \right)$ plus élevé

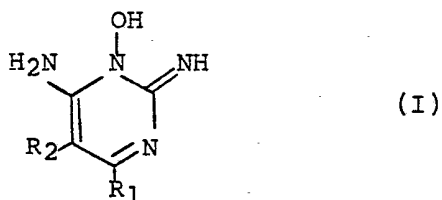
et de réduire entre autre le nombre des applications nécessaires antérieurement ou la concentration utilisée.

Enfin, la composition conforme à l'invention présente, lorsqu'elle est appliquée, de bonnes propriétés cosmétiques, les cheveux ne poissent pas et ne sont pas ternis, ce qui permet de maintenir en contact pendant une durée plus longue et au cours de l'activité de la personne traitée, les substances actives sans avoir recours à un rinçage du fait de l'effet disgracieux du traitement.

L'objet de l'invention est donc constitué par une composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux et diminuer la chute des cheveux à base de dérivés de pipéridino-pyrimidine.

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 :



dans laquelle R₁ désigne un groupement $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$ dans lequel R₃ et R₄ peuvent être choisis parmi l'hydrogène, un groupement alkyle ayant de préférence 1 à 4 atomes de carbone, alcényle, alkylarile ou cycloalkyle inférieur, R₃ et R₄ peuvent également former un

hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés choisi entre autre parmi les groupements aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydro-azépinyle, 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 et physiologiquement acceptables, dans un milieu comprenant au moins un alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol.

Le milieu comprend de préférence en plus un alcool inférieur en C₂-C₄ et en particulier l'alcool éthylique ou isopropylique ou de l'eau ou un mélange des deux.

Une forme de réalisation particulièrement préférée est constitué par une composition contenant en plus du dérivé de formule (I) un alkyléther d'alkylène glycol ou de dialkylèneglycol dans des proportions de 5 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition et 10 à 80% en poids d'alcool éthylique et de l'eau.

Une autre forme de réalisation consiste à utiliser un milieu constitué uniquement de l'alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol.

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

Le composé de formule I est présent dans les compositions conformes à l'invention dans des proportions comprises de préférence entre 0,1 et 10% en

poids par rapport au poids total de la composition et en particulier entre 0,3 et 5% et préférentiellement entre 0,5 et 5%.

5 Une composition particulièrement préférée de l'invention comprend 0,5 à 5% d'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine dans un véhicule volatil ternaire comprenant 10 à 30% en poids d'un alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol, de 30 à 60% en poids d'alcool éthylique et le
10 reste étant constitué par de l'eau.

Les alkyléthers d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol préférés, utilisables conformément à l'invention, sont notamment le monoéthyléther de l'éthylèneglycol, le monométhyléther du propylèneglycol
15 et le monométhyléther du diéthylèneglycol.

On constate qu'une fois appliqué sur la tête, le milieu permettant cette application s'évapore très rapidement sans poisser les cheveux, même après plusieurs applications répétées.

20 Les compositions conformes à l'invention peuvent se présenter sous forme de lotion ou encore être pressurisées en spray aérosol en présence d'agents propulseurs connus en eux-mêmes tels que le gaz carbonique, l'azote, le protoxyde d'azote, des hydrocarbures volatils comme le butane, l'isobutane, le
25 propane ou de préférence les hydrocarbures chlorés et/ou fluorés.

Le procédé de traitement pour lutter contre la chute des cheveux consiste principalement à appliquer
30 sur les zones alopeciques du cuir chevelu et les cheveux d'un individu, une composition telle que définie selon l'invention, par exemple après lavage du cuir chevelu et des cheveux à l'aide d'un shampoing ou peu de temps après un shampoing, de préférence l'application n'étant
35 pas suivie d'un rinçage.

Ce procédé présente, d'une part, des caractéristiques d'un procédé cosmétique dans la mesure où il permet de soigner les cheveux ou le cuir chevelu au sens cosmétique du terme, c'est-à-dire leur apporter des substances qui lui manquent et de les embellir et, d'autre part, celles d'un procédé de traitement thérapeutique dans la mesure où la substance active a une activité thérapeutique au niveau des mécanismes biologiques du cycle pileux.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

On prépare la lotion capillaire suivante :

EXEMPLE 1

Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	0,5 g
Monoéthyléther de l'éthylèneglycol	10,0 g
Alcool éthylique	55,0 g
Eau	qsp 100,0 g

Après plusieurs applications de cette lotion sur le cuir chevelu et les cheveux au cours d'un traitement antichute, les cheveux ne collent pas et demeurent dans un état cosmétiquement satisfaisant.

EXEMPLE 2

5	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	3,0 g
	Monométhyléther de propylèneglycol	30,0 g
	Alcool éthylique	40,5 g
10	Eau	qsp 100,0 g

Cette lotion est appliquée comme indiquée dans l'exemple 1.

15 On constate après un traitement de plusieurs mois une nette augmentation du rapport $\frac{A}{T}$ qui est de 2,67 après une mois et demi de traitement pour un rapport initial de 1,39.

20

EXEMPLE 3

	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	1,0 g
25	Monoéthyléther du diéthylèneglycol	20,0 g
	Alcool éthylique	40,5 g
30	Eau	qsp 100,0 g

Cette lotion est appliquée de la même façon que dans l'exemple 1 et on constate des résultats similaires.

EXEMPLE 4

On prépare la lotion suivante :

5	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	3,0 g
	Monométhyléther de propylèneglycol	10,0 g
10	Alcool éthylique	40,5 g
	Eau	qsp 100,0 g

EXEMPLE 5

15

On prépare la lotion suivante :

	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	3,0 g
20	Monométhyléther de propylèneglycol	30,0 g
	Alcool éthylique	40,5 g
25	Eau	qsp 100,0 g

EXEMPLE 6

On prépare la lotion suivante :

30

	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	2,0 g
5	Monométhyléther de propylèneglycol	20,0 g
	Alcool éthylique	50,0 g
	Eau	qsp 100,0 g

10

EXEMPLE 7

On prépare la lotion suivante :

15	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	3,0 g
	Monométhyléther de propylèneglycol	50,0 g
20	Alcool éthylique	40,5 g
	Eau	qsp 100,0 g

EXEMPLE 8

25

On prépare la lotion suivante :

	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	1,2 g
30	Monométhyléther de propylèneglycol	qsp 100,0 g

EXEMPLE 9

On prépare la lotion suivante :

5	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	2,0 g
	Monométhyléther de propylèneglycol	49,0 g
10	Alcool éthylique	qsp 100,0 g

Cette lotion est conditionnée dans un bidon
aérosol. 22 g de la composition ci-dessus sont
pressurisés dans ce bidon avec 78 g d'un mélange de
15 trichlorofluoro méthane / dichlorodifluoro méthane
(61,5/38,5).

EXEMPLE 10

20 On prépare la lotion suivante :

	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	2,2 g
25	Monométhyléther de propylèneglycol	48,9 g
	Eau	qsp 100,0 g

EXEMPLE 11

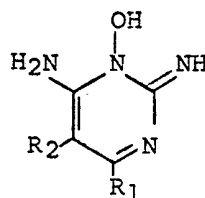
On prépare la lotion suivante :

5	Amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine	1,5 g
	Alcool isopropylique	20,0 g
10	Monométhyléther de propylèneglycol	qsp 100,0 g

On constate pour les différentes compositions
des exemples 4 à 11 une nette amélioration de la
pénétration cutanée mesurée sur le rat par absorption
percutanée. Cet effet est notamment amélioré par rapport
aux compositions classiques au propylèneglycol.

REVENDICATIONS

1. Composition pour induire et stimuler la croissance des cheveux, et diminuer la chute des cheveux caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un composé répondant à la formule :



(I)

dans laquelle R₁ représente un groupement $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$ dans

lequel R₃ et R₄ sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylaryle ou cycloalkyle inférieur, R₃ et R₄ peuvent également former un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, choisi parmi les cycles aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, hexahydroazépinyle, heptaméthylèneimine, octaméthylèneimine, morpholine et alkyle inférieur-4-pipérazidinyle, les différents groupements hétérocycliques pouvant être substitués sur les atomes de carbone par un à trois groupements alkyle inférieur, hydroxy ou alcoxy et R₂ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, alcényle, alkylalcoxy, cycloalkyle, aryle, alkylaryle, arylalkyle, alkylarylalkyle, alcoxyarylalkyle et haloarylalkyle inférieur, ainsi que les sels d'addition cosmétiquement acceptables, dans un milieu contenant au moins un alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le milieu contient également un alcool inférieur ayant 2 à 4 atomes de carbone.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée par le fait que l'alcool est choisi parmi l'alcool éthylique ou l'alcool isopropylique.

5 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait qu'elle contient de l'eau.

10 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que le milieu est constitué par un mélange ternaire d'alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol, d'alcool éthylique et d'eau.

15 6. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le milieu est uniquement constitué par l'alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol.

20 7. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisée par le fait que l'alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol est présent dans des proportions de 5 à 50% en poids par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 5 et 7, caractérisée par le fait que l'alcool est présent dans des proportions de 10 à 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

25 9. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que le composé de formule I est présent dans des proportions comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition, et de préférence entre 3 et 5% en poids.

30 10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait que le composé de formule (I) est l'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient 0,5 à 5% en poids d'amino-6 dihydro-1,2 hydroxy-1 imino-2 pipéridino-4 pyrimidine dans un milieu volatil ternaire comportant 10 à 30% en poids d'un alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol, 30 à 60% en poids d'alcool éthylique et le reste de l'eau.

12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée par le fait que l'alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol est choisi parmi le monoéthyléther de l'éthylèneglycol, le monométhyléther du propylèneglycol et le monométhyléther du diéthylèneglycol.

13. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait qu'elle est conditionnée en spray aérosol en présence d'un agent propulseur.

15. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour son utilisation thérapeutique dans le traitement de la chute des cheveux.

16. Procédé de traitement cosmétique contre la chute des cheveux, caractérisé par le fait que l'on applique au moins une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 14.

17. Procédé d'induction et de stimulation de la croissance des cheveux caractérisé par le fait que l'on applique au moins une composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 14.