

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 80 05794

⑤④ Composition destinée à être utilisée sur le cuir chevelu, notamment pour le traitement des calvities naissantes.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ⁹). A 61 K 7/06.

②② Date de dépôt..... 14 mars 1980.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 38 du 18-9-1981.

⑦① Déposant : GRATADOUR Jean-Pierre Camille Victor, résidant en France.

⑦② Invention de : Jean-Pierre Camille Victor Gratadour.

⑦③ Titulaire :

⑦④ Mandataire : Cabinet Bert, de Keravenant et Herrburger,
115, bd Haussmann, 75008 Paris.

La présente invention a pour objet une composition liquide destinée à être utilisée sur le cuir chevelu pour le traitement d'alopecies ayant pour origine des causes hormonales séborrhéiques ou pelliculaires et notamment des calvities nais-
5 santes.

Depuis longtemps, on cherche la "composition miracle" susceptible d'arrêter la chute de cheveux qui peut subvenir chez les individus surtout du sexe masculin, même jeunes, à n'importe quel moment et ce sans raison apparente.

10 Malheureusement, jusqu'à présent, malgré de très nombreuses recherches en ce domaine, nul n'a été capable de trouver un produit dont l'effet soit satisfaisant, sauf dans des cas particuliers de chute due à certaines maladies.

Pour mieux comprendre le champ d'action de la
15 composition objet de l'invention, il est indispensable de faire tout d'abord un rapide tour d'horizon des connaissances actuelles se rapportant à l'évolution et notamment à la chute des cheveux, or, les diverses études qui ont été faites ont montré que les cheveux évoluent enttrois phases : le premier stade de crois-
20 sance, appelé anagène dure environ deux ans, durant lequel les cheveux deviennent adultes. Puis, dans la phase dite catagène, les cellules cessent de se diviser et de fabriquer du pigment. Cette phase dure entre 2 et 3 semaines. Le dernier stade appelé télogène au cours duquel les cheveux dégénèrent, s'étale sur
25 une période d'environ 4 mois.

Une chevelure d'adulte normale se compose de 84 % de cheveux anagènes, 0 à 1 % de catagènes, 14 à 15 % de télo-
gènes.

Or, si la vitesse normale de ce cycle, peut
30 s'intensifier par suite d'un déséquilibre à l'intérieur même du cuir chevelu, qui sera étudié plus en détail dans la suite de cet exposé, celui-ci perd petit à petit ses capacités reproduc-
trices, et, on assiste à plus ou moins longue échéance, à une dégénérescence des cheveux qui deviennent de plus en plus fins
35 et renferment un pourcentage anormal de télogènes par rapport aux anagènes qui entraîne relativement rapidement un début de calvitie plus ou moins étendue.

En conséquence, depuis ces dernières années, les recherches se sont tournées sur l'étude de ce cycle, et des
40 différents facteurs pouvant entraîner son accélération, dans le

but de tenter de remédier à cette évolution.

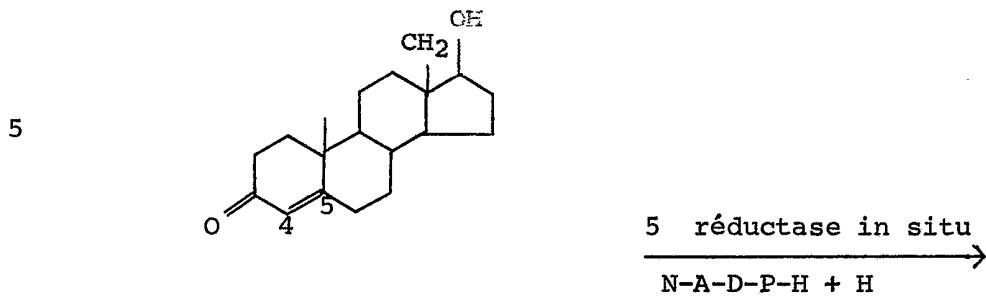
Ces travaux ont permis de découvrir que, de façon tout à fait surprenante, l'hormone mâle qui fait pousser les poils sexuels chez l'homme conditionne et accélère leur chute
5 au niveau du cuir chevelu (compte tenu du Congrès International de la Recherche Capillaire à Hambourg en Mars 1979).

Par ailleurs, différents travaux dont ceux de M. LESHIN et J.D. WILSON (Hambourg) sur le système pileux humain et deux de KRISTEN. B. EIK. NES "The androgens of testis" ont
10 permis de mettre en évidence que l'androgène spécifique agissant sur la pousse des poils auxiliaires et pubiens est la testostérone. On en déduit que la testostérone était en même temps susceptible d'influer sur la chute des cheveux.

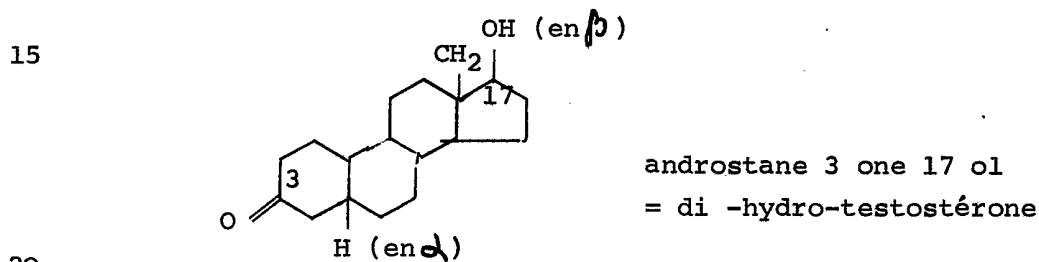
Cependant, il se trouve que la testostérone libre
15 (circulante) est incapable d'avoir une action quelconque au niveau des cellules du cuir chevelu, si elle ne subit pas une transformation chimique permettant sa fixation sur ces cellules.

Or, il a été prouvé que sous l'action d'une enzyme déterminée, présente in situ, à savoir la 5 α réductase,
20 et en présence d'un apport énergétique et d'ions H^+ , la testostérone circulante se transforme en di-hydro-testostérone active, susceptible de provoquer une accélération des cycles mitotiques à l'intérieur même du cuir chevelu en épuisant à plus ou moins long terme sa capacité reproduisant et conduisant
25 à un effet vium télogène.

Cette réaction paraît avoir lieu au niveau des cellules de la papille germinative et peut être représentée schématiquement de la façon suivante :



10



cette réaction est en fait une addition d'hydrogène en position (5) (transhydrogénation).

Le flux capillaire amène la testostérone circulante qui entre en contact avec les cellules de la basale germinative. Au niveau de cette basale se produit une captation de l'hormone circulante par la cellule cible qui dispose d'un récepteur spécifique soit à la surface de la membrane cellulaire soit à l'intérieur du cytoplasme ou du noyau de testostérone circulante, qui in situ, est catabolisée en son métabolite actif la di-hydro-testostérone active grâce à un enzyme déjà présent in situ la 5 α réductase.

Donc l'angrogène spécifique de la chute des cheveux conduisant à la calvitie est sans aucun doute la di-hydro-testostérone.

Par ailleurs, pour que le cycle de la pousse des cheveux tel qu'il a été décrit ci-dessus, devienne pathologique il faut la présence simultanée de trois facteurs :

- l'existence de sites récepteurs folliculaires à la surface ou à l'intérieur des cellules de la basale germinative fixant l'angrogène circulant et le réduisant en son métabolite actif la di-hydro-testostérone,

- une concentration élevée d'androgène actif au niveau des sites récepteurs des follicules provoquant une accélération des cycles mitotiques de la matrice en épuisant à plus ou moins long terme leur capacité reproductrice et conduisant à l'effluvium télogène,

-une prédisposition génétique sensibilisant les sites récepteurs folliculaires à l'androgène actif qui semble toucher les hommes d'une certaine lignée et certaines femmes quand la chaîne androgénique domine la chaîne oestrogénique.

En conséquence, l'excès d'androgène circulant est sans conséquence sur les cellules de la basale en absence de cette prédisposition génétique. Par contre, un taux suffisant d'androgène circulant est nécessaire à l'extériorisation de cette hypersensibilité héréditaire qui autrement reste silencieuse tant qu'il n'y a pas d'excès d'androgène pour la révéler.

Or, partant de ces données expérimentales, la présente invention a pour objet la mise au point d'une composition permettant de créer, dans le cuir chevelu, des conditions permettant d'empêcher la captation de l'hormone circulante par le site récepteur de la cellule cible en diminuant l'apport énergétique nécessaire à la cellule pour capter l'androgène circulant et la réaction de transformation de la testostérone en dy-hydro-testostérone de se produire, ou tout au moins de diminuer la vitesse de cette réaction en diminuant l'apport énergétique nécessaire à la cellule pour ce métabolisme.

Par cette composition, l'invention cherche à traiter différentes affections du cuir chevelu, est notamment à:

- ralentir la captation de l'hormone circulante pour le site récepteur de la cellule germinative.

- ralentir le catabolisme des stéroïdes circulant dans le flux sanguin folliculaire,

- à modérer l'action excitatrice des androgènes sur les glandes sébacées ainsi que la synthèse locale du cholestérol conduisant à l'alopecie séborrhéique,

- ainsi qu'à résorber le pityriasis microbien générateur des états pelliculaires.

La trans-hydrogénation, testostérone → di-hydro-testostérone, bien qu'anaérobie, peut être réduite de plusieurs manières. Par exemple, en tenant compte du fait

que la 5 α réductase ne peut agir dans un milieu pauvre en oxygène, et en limitant l'apport d'oxygène pour en inhiber l'action, notamment, en diminuant la réoxydation cellulaire par blocage du système réversible cytochrome Fe^{++}/Fe^{+++} . En effet, ainsi on abaisse la capacité de prise de la testostérone circulant
5 lante par la cellule, et de plus on inactive sensiblement les processus intra-cellulaires enzymatiques en réduisant globalement l'apport d' O_2 cellulaire au niveau du cytochrome-oxydase. On provoque de ce fait une mise au repos de la cellule et une
10 diminution de ses propriétés cataboliques.

A cet effet, l'invention propose une composition liquide destinée à être utilisée sur le cuir chevelu pour le traitement d'alopecies ayant pour origine des causes hormonales séborrhéiques ou pelliculaires et notamment des calvities nais-
15 sante, caractérisée en ce qu'elle est constituée par la combinaison d'un ou de plusieurs agents anti-oxydants, d'un ou de plusieurs acides organiques di ou polybasiques, d'un ou plusieurs tensio-actifs, d'un excipient à dominante aqueuse dont le pH est compris entre 3 et 5,5 ainsi que le cas échéant, des
20 additifs tels que des parfums, agents de conservation, etc ...

Selon une caractéristique préférentielle de l'invention, la composition comprend, en tant qu'agent anti-oxydant, des tocophérols qui présentent de nombreux avantages :

- ce sont des anti-oxygènes universellement
25 connus dans les lipides végétaux,
- ils sont très bien tolérés par la peau, et ceux sont les seuls anti-oxydants permis dans les cosmétiques hypo-allergiques,
- ce sont les seuls anti-oxygènes que l'on
30 puisse incorporer aux tissu adipeux de l'animal vivant,
- le tocophérol agit sur un grand nombre d'enzymes par inhibition et détermine une économie d' O_2 dans tout l'organisme (KAUFFMANN, médecine de synthèse page 405).

Par ailleurs, pour améliorer l'action des anti-
35 oxydants on peut utiliser des synergiques du type des acides organiques di ou polybasiques pour former, avec l'anti-oxygène un système rédox qui fixe l'oxygène moléculaire avec une remarquable vigueur.

Selon une autre caractéristique de l'invention,
40 l'acide organique est l'acide ascorbique, dont le pouvoir de

protection du protoplasme contre l'oxydation a été à la base de sa découverte par SZENT-GIORKYI.

Dans la composition selon l'invention, le tensio-actif a un but multiple, à savoir :

- 5 - ralentir la synthèse locale du cholestérol par inhibition compétitive au niveau des glandes sébacées et diminuer ainsi l'excès de sébum,
- réduire les processus de formation du pityriasis microbien par son action antiseptique et antifongique.
- 10 Les glandes sébacées annexes sont holocrines. Leurs cellules se chargent de dérivés de cholestérol, et forment le sébum. La di-hydro-testostérone semble aggraver la multiplication des cellules des acinus de la basale. En effet, sa compétition par une molécule stéroïdienne (type progestérone)
- 15 ralentit la desquamation graisseuse des cellules mortes dans la lumière de l'acinus. Or, la peau synthétise activement le cholestérol excrété sous forme de sébum, lequel cholestérol est en début de chaîne dans la biogénèse des androgènes.

- Par ailleurs, il a déjà été montré que les
- 20 saponiums permettent la délipidation des sérums. Les saponiums à longue chaîne libèrent le cholestérol probablement par un phénomène de compétition en réagissant sous une forme semi-cyclisée qui imite la structure du cholestérol. L'ammonium libérerait ainsi le cholestérol des cénapses lipoprotéiques
 - 25 qui sont la forme circulante du cholestérol.

- Selon une autre caractéristique de l'invention, le tensio-actif est un tensio-actif qui peut être avantageusement constitué par un ou plusieurs sels d'ammonium quaternaires, parmi lesquels on peut noter les sels de lauryl-benzyl-diméthyl
- 30 ammonium, cétyl-triméthyl ammonium didécyl-diméthyl ammonium, lauryl sulfate d'ammonium etc.

- Les différentes propriétés de ces composés sont très intéressantes dans le traitement de l'alopecies séborrhéiques et d'états pelliculaires microbiens. Un grand nombre de
- 35 leurs propriétés est lié à leur aptitude à abaisser la tension superficielle. Ces savons invertis sont de très actifs bactéricides et fongicides à de très faibles concentrations.

- Par ailleurs, il a déjà été proposé une théorie d'action de l'ammonium quaternaire qui le ferait intervenir
- 40 dans la transformation de la testostérone en di-hydro-testostérone en présence de 5 α réductase.

En effet, cet agent cationique occuperait le site réactif des enzymes par sa taille moléculaire et son pouvoir absorbant empêchant l'approche du métabolite normal.

En outre, l'ammonium quaternaire est susceptible
5 de traverser la membrane cellulaire dans laquelle il peut servir d'interférant métabolique.

D'un point de vue pratique, ces composés sont d'une excellente tolérance biologique et se fixent sélectivement sur les fibres de kératine chargées négativement.

10 Comme exemple de composition selon l'invention, on peut noter une composition renfermant pour 100 gr.

- entre 1 et 100 mg d'anti-oxygène
- entre 10 mg et 1 gr d'acides organiques
- entre 10 mg à 1 gr de tensio-actifs
- 15 - un excipient à dominante aqueuse dont le pH est compris entre 3 et 5,5

- un conservateur pris dans le codex médicamentus et la liste donnée par l'arrêté du 22 Mars 77 utilisé dans les pourcentages d'exéonération légale, autorisée pour
20 les produits capillaires.

EXEMPLES D'UTILISATION :

1 - Parmi 8 patients atteints de séborrhée alopéciques et traités à raison d'une application quotidienne avec un pinceau pendant trois semaines, 6 ont obtenu une régression de séborrhée
25 parmi lesquels 3 ont obtenu une régression de séborrhée + diminution de la chute de cheveux après deux semaines.

Enfin 2 ont dû faire un traitement de 5 semaines pour voir régulariser la sécrétion du sébum et diminuer la perte quotidienne de cheveux.

30 2 - Les meilleurs résultats semblent avoir été obtenus dans les cas de l'effluvium télogènes avec signes d'accélération désordonnée du cycle pileux.

5 hommes entre 22 ans et 28 ans, chez qui les trigrhogrammes répétés montraient une grande quantité de télogènes clavés normaux ont eu une sensible régression de cette majorité de télogènes après 4 semaines de traitement.
35

3 femmes dans le même cas, mais plus âgées, ont dû poursuivre les applications pendant 8 semaines au moins pour obtenir un ralentissement de leur chute.

40 3 - Dans les cas d'états pelliculaires, nous avons constaté

des améliorations dans environ 5 % ces cas, mais d'autres traitements se surajoutaient à l'utilisation de notre solution.

Néanmoins, celle-ci étant utilisée comme traitement d'entretien à raison de deux applications par semaine, les pellicules
5 n'ont pas reparues sauf dans une mauvaise utilisation de shampooings inadaptés.

4- 2 hommes atteints d'alopecie diffuse non infectieuse et 1
femme dans le même cas âgés d'environ 40 ans, ont vu leur chute
régresser en l'espace de 5 semaines à raison d'une application
10 quotidienne. Ce résultat est entretenu par un traitement d'entretien d'une application hebdomadaire.

RE V E N D I C A T I O N S

1°) Composition liquide destinée à être
utilisée sur le cuir chevelu pour le traitement d'alopécies
ayant pour origine des causes hormonales séborrhéiques ou
5 pelliculaires et notamment des calvities naissantes, caractérisée
en ce qu'elle est constituée par la combinaison d'un ou de
plusieurs agents anti-oxydants d'un ou de plusieurs acides or-
ganiques di ou polybasiques d'un ou de plusieurs tensio-actifs,
d'un excipient à dominante aqueuse dont le pH est compris entre
10 3 et 5,5, ainsi que le cas échéant, d'additifs tels que parfums,
agents de conservation, etc ...

2°) Composition selon la revendication 1,
caractérisée en ce que l'agent anti-oxydant est un tocophérol.

3°) Composition selon l'une quelconque des
15 revendications 1 et 2, caractérisée en ce qu'elle comporte
entre 1 et 100 mg d'anto-oxygène pour 100 g.

4°) Composition selon l'une quelconque des
revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'acide organiques
est l'acide ascorbique.

20 5°) Composition selon l'une quelconque des
revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comporte entre
10 mg et 1 g d'acide organique pour 100 g.

6°) Composition selon l'une quelconque des
revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le tensio-actif
25 est un tensio-actif cationique.

7°) Composition selon l'une quelconque des
revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le tensio-actif
cationique est constitué par un ou plusieurs sels d'ammonium
quaternaires.

30 8°) Composition selon la revendication 7,
caractérisée en ce que le ou les sel(s) d'ammonium quaternaire(s)
est ou sont choisi(s) parmi les sels de lauryl benzyl diméthyl
ammonium, cétyl triméthyl ammonium, didécyl diméthyl ammonium,
lauryl sulfate d'ammonium.

35 9°) Composition selon l'une quelconque des
revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu'elle comporte entre
0,10 mg et 1 g de tensio-actif pour 100 g.