



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8300972**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Haargroeimiddel.**

⑤1 Int.Cl³: A61K7/06.

⑦1 Aanvragers: Wakoh Tsuchiya te Kyoto en Takeda Chemical Industries, Ltd. te Osaka, Japan.

⑦4 Gem.: Ir. G.H. Boelsma c.s.
Octrooibureau Polak & Charlouis
Laan Copes van Cattenburch 80
2585 GD 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8300972.

②2 Ingediend 17 maart 1983.

③2 Voorrang vanaf 20 maart 1982, 24 september 1982, 24 september 1982.

③3 Land van voorrang: Japan (JP).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 45103/82 , 166193/82 , 166194/82 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 17 oktober 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Korte aanduiding: Haargroeimiddel.

De uitvinding heeft betrekking op een haargroeimiddel, dat geen ongewenste neveneffecten vertoont, zoals systemische hormonale activiteit, maar een uitmuntend haargroeieffect vertoont door topicale toediening.

Testosteron (mannelijk hormoon), dat in de testikels en bijnieren geproduceerd wordt, wordt met de bloedsomloop meegevoerd en bereikt de talgklieren, waar het door de in de cellen van de talgklieren aanwezige reductase wordt omgezet in 5 α -dihydrotestosteron (5 α -DHT) een sterker mannelijk hormoon.

Er wordt gesteld, dat fysiologische symptomen, zoals kaalheid volgens mannelijk patroon (KMP) en seborroe, zich ontwikkelen als gevolg van een excessieve androgene stimulatie ten gevolge van een overmatige lokale ophoping van testosteron.

Kort geleden is de actieve vorm van mannelijk hormoon in organen als de haarwortel en de talgklier geïdentificeerd als 5 α -DHT, dat gevormd wordt door reductie van testosteron in deze organen door een enzym, dat testosteron-5 α -reductase (kortweg reductase) genoemd wordt. Het bij de pathogenese van KMP betrokken mechanisme kan als gevolgd gepostuleerd worden. Terwijl 5 α -DHT, dat in het talgweefsel geproduceerd wordt, zich verbindt met een receptor in de talgcellen en inwerkt op de kern onder bevordering van de cellengroei, komt 5 α -DHT zelf ook uit de cellen van de talgklieren en wordt met de bloedsomloop meegevoerd en werkt in op de dichtbijgelegen cellen, dat wil zeggen de haarmatrix, waar het deling van de haarmatrixcellen remt en de groei van het haar verhindert.

Daarom wordt aangenomen, dat condities als kaalheid volgens mannelijk patroon of alopecia areata verminderd of voorkomen kunnen worden door de activiteit van het reductase en de binding van 5 α -DHT met het receptoreiwit in de haarmatrix te remmen. Uitgaande hiervan zijn tot dusver verscheidene stoffen ontdekt. Geen van deze stoffen is echter een bevredigend haargroeimiddel gebleken, omdat zelfs als zij een hoge mate van remming van de reductase-activiteit bezitten, zij gewoonlijk ongewenste neveneffecten bezitten of een lage mate van remming van de binding van 5 α -DHT aan het receptoreiwit vertonen.

In verband met de bovengenoemde omstandigheden heeft aanvraagster intensief onderzoek uitgevoerd om een stof te vinden, die bij topicaal gebruik geen ongewenst neveneffect, zoals systemische hormonale activiteit, heeft, veilig is en een effect vertoont voor het remmen van zowel de activiteit van de reductase als van de binding van 5 α -DHT aan het receptoreiwit. Deze onderzoeken hebben tot de vondst geleid, dat dit doel bereikt

8300972

kan worden door toepassing van oxendolon. De onderhavige uitvinding is gebaseerd op deze vondst.

Oxendolon, dat volgens de uitvinding gebruikt wordt, is chemisch bekend als 16 β -ethyl-17 β -hydroxy 4-oestreen 3-on en het is beschikbaar als een wit of lichtgeenachtig wit, reukloos poeder. Het is in de handel verkrijgbaar als een geneesmiddel voor goedaardige prostatiche hypertrofie en wordt hiervoor intramusculair toegediend als een waterige suspensie, die 200 mg per 2 ml bevat (verkrijgbaar onder de naam Prostetin bij Takeda Chemical Industries, Ltd., Amerikaans octrooischrift 3.856.829), maar het is nooit als topicaal middel toegepast. Het onderhavige haargroeimiddel bevat maximaal circa 2 % oxendolon in combinatie met een topicaal bruikbare drager of vehiculum en desgewenst verdere gebruikelijke toevoegsels. Bij voorkeur kan het haargroeimiddel meer dan circa 0,001 % oxendolon en nog meer gewenst 0,05 - 0,2 % daarvan in het totale preparaat bevatten. Oxendolon is praktisch onoplosbaar in water, maar het is bijvoorbeeld oplosbaar in ethanol en derhalve kan men waterige ethanol, die meer dan 30 %, bij voorkeur 50 %, ethanol bevat, als geschikte drager toepassen. Oxendolon kan ook geheel of gedeeltelijk worden opgelost in plantaardige oliën, zoals sesamolie, katoenzaadolie, ricinusolie, olijfolie, maisolie, arachideolie enz., koolhydraten, zoals sqyalaan, squalen, vloeibare paraffine, vaseline enz., alcoholen, zoals palmitylalcohol, hexadecylalcohol, stearylalcohol, oleylalcohol, propyleenglycol, polyethyleenglycol, polypropyleenglycol enz., vetzuren, zoals myristienzuur, palmitienzuur, stearienzuur, oliezuur enz., of polysiloxanoliën, lanoline enz. Het haargroeimiddel van de uitvinding kan desgewenst elk van de toevoegsels bevatten, die gewoonlijk in haargroeimiddelen of haartonica worden toegepast, bijvoorbeeld germiciden, zoals hinokitiol, capillairactieve middelen, middelen met een verfrissend effect, zoals menthol, reukstoffen, anti-oxidantia, absorbeermiddelen voor ultraviolette straling, kleurstoffen, bevochtigingsmiddelen, zoals ureum, salicylzuur, polyglyceride, glycerol enz.

Het onderhavige haargroeimiddel kan toegepast worden in de vorm van een vloeistof, benevens van emulsies, zalven enz., die op een gebruikelijke wijze bereid worden en het kan een aantal malen (1 - 6 maal) per dag worden toegepast in een hoeveelheid van circa 0,5 - 10 ml, bij voorkeur 1 - 5 ml. De hoeveelheid en de tussenpozen tussen de behandelingen kunnen echter uiteenlopen in afhankelijkheid van de omstandigheden van de persoon en het middel kan gebruikt worden in een hoeveelheid van 0,1 - 100 mg per dag, bij voorkeur 1 - 5 mg per dag, uitgedrukt als oxendolon. Anders gezegd, schrijft de behandeling van de uitvinding voor 0,05 ml/cm² van het onder-

8300972

havige middel een aantal malen (1 - 6 maal) per dag goed in de kale of
donsachtige plekken van de hoofdhuid te wrijven. Het haargroeimiddel wordt
bij voorkeur gebruikt na een shampoobehandeling. Het veroorzaakt geen bij-
zonder neveneffect, maar de toepassing ervan wordt bij voorkeur vermeden
5 bij aanwezigheid van een open wond.

Toxiciteitsproef van het onderhavige haargroeimiddel:

Er werd geen lokale acute toxiciteit waargenomen, wanneer men 0,05 ml/cm²
van een oplossing van 0,2 % oxendolon in ethanol verscheidene malen per dag
op het aangetaste oppervlak aanbracht. Frequentie behandelingen kunnen echter
10 tot droogte van het haar en de hoofdhuid leiden, wanneer men ethanol enz.
gebruikt. In het toegepaste behandelingsrooster werd geen ander systemisch
of lokaal neveneffect waargenomen.

De systemische acute toxiciteit van oxendolon is als volgt:

Acute toxiciteit (LD₅₀: mg/kg)

15		Intramusculair	Intraperitoneaal
	Muis	Mannelijk >10.000 Vrouwelijk >10.000	2930 2980
	Rat	Mannelijk >10.000 Vrouwelijk >10.000	6530 5880

20 Het is bekend, dat androgeen verband houdt met voortijdige kaalheid.
Om deze toestand te genezen of tot stilstand te brengen is het van belang
de 5 α -reductase-activiteit en 5 α -DHT-activiteit in de talgklier te remmen.
Gevonden werd, dat "oxendolon" van het onderhavige haargroeimiddel niet
alleen de bovenstaande twee werkzaamheden bezit, maar ook het vermogen de
25 opname van testosteron in de cellen te remmen. Ook werd gevonden, dat deze
activiteiten van oxendolon in combinatie met de ontvettende werking van
"ethanol" op synergistische wijze een vermindering van de talgafscheiding
op het hoofd veroorzaakt en de mitose van de basaalcellen van haar bevor-
deren, waardoor zacht haar hard wordt gemaakt.

30 Het effect van het volgens de uitvinding gebruikte oxendolon voor het
remmen van de activiteit van de reductase en de binding van 5 α -DHT aan het
receptor-eiwit wordt hieronder beschreven met behulp van een vergelijkend
voorbeeld.

Remmens effect op de reductase-activiteit

35 Op basis van de methode van Takayasu c.s. (The Nishinihon Journal of
Dermatology, 43, 1215-1217, 1981) werd de hoeveelheid tot 5 α -DHT geredu-
ceerd testosteron bepaald onder toepassing van de talgklier op de rug van
een hamster. De concentraties van de bij de proef gebruikte monsters bedroegen

8300972

resp. 10^{-4} en 10^{-5} molair. De mate van remming werd berekend uit de onderstaande vergelijking, waarbij de verkregen gegevens gebruikt worden. De resultaten zijn weergegeven in Tabel A.

$$\text{Mate van remming (\%)} = (C - t/C) \times 100$$

5 C: de bij een controleproef gevormde hoeveelheid 5α -DHT

t: de hoeveelheid gevormd 5α -DHT, als het monster werd toegevoegd

TABEL A

	Middel	Mate van remming	
		10^{-4}	10^{-5}
10	Oxendolon	$43 \pm 18 \%$	$28 \pm 28 \%$
	4-androsteen 3-on 17-carbonzuur	$54 \pm 32 \%$	$31 \pm 19 \%$

Remmend effect van oxendolon op de binding van 5α -DHT aan het receptor-eiwit

15 Op basis van de methode van Takayasu c.s. (Arch. Dermatol. Res., 264, 50-51, 1979) werd de hoeveelheid aan het receptor-eiwit gebonden 5α -DHT bepaald. De concentratie van het bij de proeven gebruikte monster was 10^{-6} molair. De mate van remming werd onder toepassing van de verkregen gegevens berekend uit de onderstaande vergelijking. De resultaten zijn weergegeven

20 in Tabel B.

$$\text{Mate van remming (\%)} = (C - t/C) \times 100$$

C: de hoeveelheid 5α -DHT, die aan het receptor-eiwit gebonden werd bij een controleproef

25 t: de hoeveelheid 5α -DHT, die aan het receptor-eiwit gebonden werd als het monster werd toegevoegd.

TABEL B

	Middel	Mate van remming
	Oxendolon	53 %
30	4-androsteen 3-on 17 β -carbonzuur	0 %

Uit de Tabellen A en B blijkt, dat hoewel oxendolon een equivalentremmend effect op de reductase-activiteit heeft als het bekende 4-androsteen 3-on 17 β -carbonzuur, zijn remmende werking op de binding van 5α -DHT aan het receptor-eiwit groter is en dat gesteld kan worden, dat oxendolon

35 een stof is, die aan de doeleinden van de uitvinding voldoet. Derhalve wordt verwacht, dat het haargroeimiddel van de onderhavige uitvinding, dat

8300972

oxendolon bevat, een sterk groeieffect op het haar heeft.

De onderstaande voorbeelden lichten de uitvinding nader toe. De onderhavige uitvinding is niet beperkt tot deze voorbeelden. De opgenomen hoeveelheden zijn aangegeven in gewichtsprocent.

5 Methode voor het meten van het haargroeieffect

Dit werd geëvalueerd aan de hand van wijzigingen in het aantal haren, dat tijdens het haarwassen verloren ging, vóór en na het gebruik van het haargroeimiddel. Voor elk van de Voorbeelden I - III en Vergelijkend Voorbeeld I werden 10 proefpersonen gebruikt. De tijd van de metingen bedroeg 10 4 maanden. Tijdens de eerste twee maanden werd het haargroeimiddel niet toegepast en tijdens de laatste twee maanden werd het haargroeimiddel wel toegepast. Het haar werd om de 3 dagen met shampoo behandeld. De daarbij verloren haren werden eenmaal per week verzameld en hun aantal werd geteld. Het aantal verloren haren, dat in totaal 8 maal tijdens de 2 maanden, dat 15 geen haargroeimiddel gebruikt werd, verzameld werd en het aantal verloren haren, dat in totaal 8 maal verzameld werd tijdens de 2 maanden dat het haargroeimiddel werd toegepast, werden geteld. Het aantal verloren haren voor iedere periode werd aangegeven onder toepassing van de symbolen + en -. Het effect werd uit het verschil tussen de gemiddelde waarde van de beide 20 perioden als volgt geëvalueerd.

- ++: Het aantal verloren haren nam met meer dan 70 af en een uitgesproken effect werd waargenomen.
- +: Het aantal verloren haren nam met meer dan 40 af en een aanzienlijk effect werd waargenomen.
- 25 +: Het aantal verloren haren nam met meer dan 10 af en men kon stellen, dat een gering effect verkregen was.
- : Het aantal verloren haren nam met minder dan 10 af en men kon niet zeggen, dat er een effect was.

Voorbeelden I - III en Vergelijkend Voorbeeld I

	Bestanddeel	Voorbeeld I	Voorbeeld II	Voorbeeld III	Vergelijkend Voorbeeld I
	Oxendolon	0,001	0,2	2,0	-
	95 % Ethanol	60,0	60,0	60,0	60,0
5	Gedeïoniseerd water	36,999	37,8	36,0	37,9
	Adduct van geharde ricinusolie met 40 mol EO	2,0	2,0	2,0	2,0
10	4-androsteen 3-on 17 β -carbonzuur	-	-	-	0,1

Bereidingsmethode

Oxendolon of 4-androsteen 3-on 17 β -carbonzuur en adduct van geharde ricinusolie met 40 mol epoxyethaan (EO) werden aan 95 % ethanol toegevoegd en het mengsel werd geroerd. Daarna voegde men gedeïoniseerd water aan de
 15 oplossing toe en mengde onder verkrijging van een doorschijnend, vloeibaar haargroeimiddel.

Resultaten

		Persoon No.	Haarverlies bij was- sen gedurende tijd zonder behandeling	Haarverlies bij wassen gedu- rende tijd met behandeling	Waardering
5					
	Voorbeeld I	1	196 ± 35	137 ± 25	+
		2	352 ± 32	294 ± 51	+
		3	231 ± 25	176 ± 25	+
		4	156 ± 25	172 ± 40	-
10		5	369 ± 51	281 ± 57	++
		6	199 ± 25	190 ± 21	-
		7	231 ± 29	179 ± 44	+
		8	156 ± 24	175 ± 51	-
		9	403 ± 52	351 ± 45	+
15		10	234 ± 28	196 ± 31	±
	Voorbeeld II	1	183 ± 45	141 ± 36	+
		2	235 ± 52	236 ± 48	-
		3	432 ± 36	353 ± 49	+
		4	295 ± 56	211 ± 41	++
20		5	334 ± 43	285 ± 32	+
		6	342 ± 70	260 ± 52	++
		7	345 ± 51	301 ± 42	+
		8	365 ± 40	215 ± 37	+
		9	412 ± 42	365 ± 40	+
25		10	259 ± 25	201 ± 31	+

8300972

		Persoon No.	Haarverlies bij was- sen gedurende tijd zonder behandeling	Haarverlies bij wassen gedurende tijd met behan- deling	Waardering
5	Voorbeeld III	1	362 ± 75	261 ± 67	++ ,
		2	234 ± 32	190 ± 36	+
		3	289 ± 51	212 ± 43	++
		4	361 ± 42	296 ± 33	+
		5	412 ± 54	365 ± 45	+
10		6	326 ± 74	245 ± 60	++
		7	296 ± 46	241 ± 38	+
		8	156 ± 21	112 ± 25	+
		9	468 ± 44	329 ± 36	++
		10	325 ± 38	285 ± 31	+
15	Vergelij- kend Voor- beeld I	1	310 ± 61	314 ± 56	-
		2	289 ± 41	276 ± 45	±
		3	421 ± 26	379 ± 36	+
		4	189 ± 27	134 ± 3	+
		5	261 ± 48	273 ± 46	-
20		6	248 ± 26	239 ± 29	-
		7	462 ± 43	419 ± 38	+
		8	326 ± 61	329 ± 60	-
		9	466 ± 39	412 ± 45	+
		10	242 ± 29	191 ± 31	+

Alle bovengegeven resultaten tonen aan, dat het haargroeimiddel volgens de uitvinding, dat oxendolon bevat, een beter haargroeieffect heeft dan het gebruikelijke preparaat, dat 4-androsteen 3-on 17 β -carbonzuur bevat.

VOORBEELD IV

5 Haargroeimiddel

Men voegde 2,0 g polyoxyethyleenether (8 mol) van oleylalcohol, 0,05 g oxendolon en 0,05 g hinokitiol toe aan 55,0 g ethanol en voegde reukstof en kleurstof in geschikte hoeveelheden toe. Daarna voegde men aan de verkregen oplossing 42,45 g gedeïoniseerd water toe, ter verkrijging van een
10 haargroeimiddel.

Bij daadwerkelijke toepassing van dit haargroeimiddel op dezelfde wijze als in Voorbeeld I werd zijn superieure haargroeieffect vastgesteld.

VOORBEELD V

0,5 g Oxendolon, 2,0 g polyoxyethyleen (60 mol) adduct van geharde
15 ricinusolie, 10,0 g glycerol, 10,0 g dipropyleenglycol, 5,0 g 1.3-butyleenglycol en 5,0 g polyethyleenglycol 1500 werden door verwarmen op 60°C opgelost (A). 10,0 g Cetylisooctanoaat, 5,0 g squalaan, 2,0 g vaseline en 2,0 g propyl p.oxybenzoaat werden door verwarmen op 60°C opgelost (B). 30,0 g van een 1 % waterige oplossing van carboxyvinylpolymeer en 0,03 g natriumhexa-
20 methafosfaat werden in 8,35 g gedeïoniseerd water opgelost (C). A en B werden bij 60°C gemengd en in een homogeniserende menginrichting behandeld onder vorming van een gel. Bij de gel voegde men geleidelijk 5,0 g gedeïoniseerd water en men dispergeerde het mengsel met behulp van een homogeniserende menginrichting. Daarna voegde men C toe en ten slotte voegde men een
25 oplossing van 0,12 g kaliumhydroxide in 5,0 g gedeïoniseerd water toe. Het mengsel werd met een homogeniserende menger geëmulgeerd onder vorming van een haargroeimiddel van het olie-in-wateremulsietype.

VOORBEELD VI

Onder verwarming loste men 5,0 g vloeibare paraffine, 5,5 g cetostearylalcohol, 5,5 g vaseline, 3,0 g glycerylmonostearaat, 3,0 g polyoxyethyleenadduct (20 mol) van 2-octyl-dodecylether, 0,05 g vitamine E acetaat, 0,3 g propyl p.oxybenzoaat en 0,05 g van een reukstof op. Daarna voegde men een door verwarming verkregen oplossing van 0,5 g oxendolon, 7,0 g glycerol, 20,0 g dipropyleenglycol, 5,0 g polyethyleenglycol 4000 en
35 0,005 g natriumhexametafosfaat in 45,095 g gedeïoniseerd water toe. Het verkregen mengsel werd met een homogeniserende menginrichting geëmulgeerd, waarbij men een crème-achtig haargroeimiddel verkreeg.

VOORBEELD VII

De volgende preparaten werden bij de onderstaande proeven (1)-(22)

8300972

toegepast. Hierin betekent KMP kaalheid volgens mannelijk patroon.

Oplossing 1

Oxendolon	200 mg
70 % ethanol	100 ml

5 Oplossing 2

Oxendolon	100 mg
70 % ethanol	100 ml

Crème 1

	Gew. %
Oxendolon	0,2
10 squalaan	15
stearienzuur	3
stearylalcohol	3,5
vaseline	2
stearylmonoglyceride	2
15 glycerol	5
propyleenglycol	5
kaliumhydroxide	0,2
butyl p.oxybenzooat	0,05
gedestilleerd water	64,05
20	100,00

(1) KMP; 32 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

In het oog vallend haarverlies begon 2 jaar geleden en uitgesproken haarverlies trad op tijdens zomer tot herfst 1981, waardoor terugwerken van de haarlijn in de voorste delen van het calvarium veroorzaakt werd. Hij werd
25 gedurende circa 2 maanden onderzocht in de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital en kreeg de instructie eenmaal per dag bij het naar bed gaan circa 2 ml van oplossing 1 op het aangetaste oppervlak aan te brengen. Als gevolg hiervan werden de zachte haren in de grensgebieden harden en ook trad objectief een duidelijke daling op van de haarlijn bij
30 de voorste delen van het hoofd.

Een duidelijk haarverlies werd niet langer waargenomen. Evenmin werd een neveneffect waargenomen.

(2) KMP; 24 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

In november 1980 werd hij zich bewust, dat het haarverlies toenam en hij
35 werd zonder succes door zijn huisarts en in Kyoto University Hospital behandeld. Daarna begon hij in december 1981 volgens instructie met het inwrijven eenmaal per dag van oplossing 1 in het grensgebied van het haar in het voorste deel. Als gevolg hiervan werd in circa 1 maand een daling van de haarlijn met circa 5 mm waargenomen.

8300972

Bovendien trad een toename op van zachte haren in de voorste delen. Hij wordt nu aan een vervolgbehandeling onderworpen. Er is geen neveneffect waargenomen.

(3) Alopecia areata; 24 jaar oude vrouw, wonende in Shiga Pref.

- 5 Zij nam in augustus 1981 verlies van een pluk haar waar in het rechter zijdeel van het calvarium. Daarna verspreidde zich het haarverlies geleidelijk over het gehele hoofd en zij werd door een huisarts behandeld. Aangezien het haarverlies echter geleidelijk toenam, werd zij bij de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital op 20 oktober van datzelfde
- 10 jaar onderzocht. De diagnose van een kwaadaardig type van alopecia areata werd klinisch en door biopsie gemaakt en zij werd gedurende circa 2 maanden behandeld. Uitgesproken haarverlies bleef echter doorgaan en ging zelfs voort tot een mate, waarin bijna het gehele hoofd kaal was. Men beproefde toen het aanbrengen van circa 5 ml van oplossing 1 eenmaal per dag en in
- 15 circa 1 maand vertoonde bijna het gehele kale oppervlak een opnieuw groeien van nieuwe zachte haartjes. In circa 1½ maand werden deze zachte haartjes in sommige delen dik en zwart. Over de gehele schedel verschenen harde haren in circa 2 maanden en in circa 6 maanden waren zij volledig hersteld (fig. 1 en 2). In dit geval was de onderhavige oplossing 1 blijkbaar zo doeltreffend,
- 20 dat verbetering in een uitgesproken korter tijdsverloop verkregen werd dan het gebruikelijke therapeutische verloop. Er werd geen bijzonder neven-effect waargenomen.

(4) KMP; 33 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

- Haarverlies in de voorste tot zijgedeelten van het calvarium was toegenomen
- 25 vanaf de tijd, dat hij ongeveer 20 jaar oud was. Na het passeren van de 30 jaar leek het haarverlies toe te nemen wegens spanningen verband houdende met zijn werkkring. Op 13 januari 1982 werd hij in de Afdeling Dermatologie van Kawabata Hospital onderzocht wegens de voornaamste klacht van haarverlies, dat gepaard ging met een jeukend gevoel. Hem werd voorgeschreven eenmaal per dag circa 5 ml van oplossing 1 in de gehele hoofdhuid te
- 30 wrijven. Als gevolg van deze therapie werden in circa 1 maand vermindering van het haarverlies en het verdwijnen van het jeukende gevoel waargenomen en circa 4 maanden later was hij genezen (fig. 3 en 4). Geen neveneffect was waargenomen.

- 35 (5) Alopecia areata; 29 jaar oude vrouw, wonende in Nagaokakyo City. Zij was door haar huisarts behandeld voor annulair erytheem van het gelaat, dat de gewoonte had jaarlijks omstreeks april te verschijnen. Een uitgesproken haarverlies trad plotseling op in het pariëtale gedeelte op 17 december 1981 en het gehele hoofd werd in circa 1 week bijna volledig kaal. Zij werd

op 7 januari 1982 in de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital onderzocht. Er werden geen mentale problemen en evenmin afwijkingen van de inwendige organen waargenomen. Wegens het verdwijnen van enige haren uit de wenkbrauw en van zachte haartjes uit de onderarm werd de diagnose alopecia universalis gesteld. De oplossing 1 werd voorgeschreven om eenmaal per dag in een hoeveelheid van 5 - 7 ml over het gehele hoofd aangebracht te worden. Na circa 1½ maand met dit regime werd de groei van nieuwe haarwortels als zwarte vlekjes over het gehele hoofd waargenomen en na 2 maanden werd het zachte haar waargenomen. Er was geen bijzonder neveneffect waargenomen.

(6) Alopecia areata; 45 jaar oude man, wonende in Shiga Prefectuur. Hij had gedurende circa 20 dagen een jeukend gevoel aan het hoofd. Hij nam 7 dagen tevoren verhoogd haarverlies waar en circa 4 dagen vooraf talrijke plekken van haarverlies. Op 15 december 1981 werd hij in de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital onderzocht. Er werd geen mentale spanning en evenmin hematologische afwijkingen waargenomen. Klinisch werd hij verdacht van multipèle alopecia areata en er werd hem een in de handel verkrijgbaar haargroeimiddel voor lokale toepassing gegeven. Het haarverlies was nog aanwezig met de vorming van vlekken in een patroon als van motaantasting. Aangezien na verloop van 1½ maand geen merkbare verandering verkregen was, werd voorgeschreven eenmaal per dag circa 4 ml van oplossing op het aangetaste oppervlak aan te brengen. Als gevolg daarvan werd 3 weken later geen haarverlies meer waargenomen, terwijl nieuwe groei van zachte haren werd waargenomen in het pariëtale gedeelte, gevolgd door volledig herstel na 4 maanden. Er werd geen neveneffect waargenomen.

(7) KMP; 36 jaar oude vrouw, wonende in Kyoto City. Nadat zij omstreeks 1960 een permanent wave-behandeling van het haar had gehad, nam zij een irriterend gevoel waar in het occipitale gebied. Daarna bemerkte zij verlies van het haar, dat geleidelijk aan in het oog vallend werd. Zij liet deze toestand enige tijd onbehandeld, maar omdat de symptomen niet verbeterden, bezocht zij de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital op 19 januari 1982. Haar werd voorgeschreven om eenmaal per dag circa 5 ml van oplossing 1 aan te brengen over het gehele hoofd, in het bijzonder in het pariëtale gebied. Als gevolg daarvan werd het haarverlies in een week tot de helft verminderd en 1 maand later was er niet langer enig waarneembaar verlies van haren meer. Bovendien werd het haar als geheel dikker met een toegenomen verbetering van de textuur. Zo-doende werd een duidelijke klinische verbetering waargenomen (fig. 5 en 6). Er werd geen neveneffect gevonden.

8300972

(8) KMP; 25 jaar oude man, wonende in Otsu City, Shiga Prefectuur.

De haarlijn in het voorste deel begon op de leeftijd van 21 jaar terug te wijken. Het haarverlies leek in het oog vallend in het herfst- tot winterseizoen. Op 9 februari 1982 werd hij in de Afdeling Dermatologie van

5 Kyoto University Hospital onderzocht. Nadat hij gedurende circa 1 maand eenmaal per dag circa 2 ml van oplossing 1 op het voorste deel had aangebracht, werd de groei van nieuwe zachte haartjes in dit gebied in het oog vallend. Er werd geen neveneffect waargenomen.

(9) KMP; 22 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

10 In het voorjaar van 1980 begon de haarlijn aan de beide hoeken van het voorhoofd terug te wijken. Daarna begon het haar over het gehele voorste gedeelte af te nemen. Tegelijkertijd trad uitgesproken roos op in het kaal wordende gedeelte. Op 3 september 1981 werd hij in de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital onderzocht. Resorcinol en andere lotions
15 werden voorgeschreven voor behandeling, maar zij veroorzaakten geen waarneembare wijziging. Vanaf 4 februari 1982 gebruikte hij oplossing 1 door circa 3 ml daarvan eenmaal per dag in het frontale tot pariëtale gebied te wrijven. Als gevolg daarvan nam hij in circa 1 maand een toename van zachte haartjes in ditzelfde gebied waar. Er is geen neveneffect waargenomen.

20 (10) Alopecia areata; 26 jaar oude vrouw, wonende in Shiga Prefectuur. Een plaatselijke kaalheid met een diameter van circa 2 cm werd in het occipitale gedeelte waargenomen in het begin van juni 1981. Ze werd in de Afdeling Dermatologie van Shiga College of Medical Science onderzocht en zonder resultaat behandeld, waarbij het kale gedeelte eerder toenam. Daarna be-
25 zocht zij op 4 februari 1982 de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital. Zij kreeg de instructie eenmaal per dag circa 0,5 ml van oplossing 1 in 2 plaatselijke kale gebieden te wrijven. In 2 weken werd enige groei van nieuwe zachte haartjes waargenomen en een duidelijke groei van nieuwe zachte haren werd over de gehele kale gebieden waargenomen na nog
30 4 weken. Er werden geen neveneffecten waargenomen.

(11) Alopecia areata; 11 jaar oud meisje, wonende in Kyoto City.

In 1977 werd zij in de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital onderzocht en behandeld wegens haarverlies en kaalheid van het pariëtale gebied, dat al 2 jaar had aangehouden. Hoewel de behandeling werd voortge-
35 zet, ging het haarverlies door en breidde zich geleidelijk uit. Hoewel daarna gedurende een kort tijdsverloop spontane groei van zachte haartjes werd waargenomen, begon het haarverlies weer toe te nemen in de zomer van 1981 en dit verbeterde niet. Met een diagnose van alopecia areata door onbekende oorzaak werd zij verder behandeld in de Afdeling Neurologie, Kyoto

Prefectural College of Medicine. Tegelijkertijd werden daar verschillende onderzoeken uitgevoerd, maar er werd geen abnormaliteit gevonden. Op 2 februari 1982 werd zij weer onderzocht op de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital. Zij bracht tweemaal per dag 's morgens en
5 's avonds telkens circa 4 ml van oplossing 1 aan. Als gevolg daarvan begon in circa 1 maand een gemengde populatie van zachte en harde haren te groeien. Er werd geen neveneffect waargenomen.

(12) KMP; 27 jaar oude man, wonende in Tokyo.

Op de leeftijd van circa 22 werd hij zich bewust van een toenemend haar-
10 verlies, dat in de herfst uitgesproken placht te zijn. Hij liet het onbe-
handeld in de mening dat het erfelijk was, aangezien zijn vader ook een
typische ouderdomskaalheid bezat. Toen hij 27 jaar oud werd, had zijn haar
zo'n dun uiterlijk, dat de hoofdhuid in het pariëtale gebied blootlag. Op
12 maart 1982 werd hij in de dermatologische afdeling van Ijinkai Takeda
15 Hospital onderzocht door introductie door zijn broer. Bij onderzoek werd
slechts uitdunning van het haar in het pariëtale gebied gevonden zonder
daarmee gepaard gaande jeuk of roos, wat tot de diagnose van KMP leidde.
Er werd voorgeschreven tweemaal daags telkens 5 ml van oplossing 2 op het
pariëtale gebied aan te brengen. Als gevolg daarvan nam het haarverlies,
20 dat circa 100 haren per dag placht te zijn, af tot circa 60. Bij onderzoek
op 17 september 1982 werd een opnieuw groeien van talrijke zachte haren in
het pariëtale gebied waargenomen. Er werd geen plaatselijk of systemisch
neveneffect waargenomen.

(13) Alopecia areata; 29 jaar oude vrouw, wonende in Hikone City, Shiga
25 Pref.

Opmerkelijk haarverlies trad in het pariëtale gebied op vanaf het einde van
januari 1982. In februari werd de diagnose alopecia areata gesteld door een
plaatselijke dermatoloog. Gedurende circa 1 maand werd zelf en geneesmid-
del toegediend, maar de alopecia verbeterde niet en het haarverlies expan-
30 deerde aan beide zijden naar het gebied van de slapen. Daarna werd een
hormooninjectie en een ander geneesmiddel voor topicaal gebruik toegediend,
maar er werd geen verbetering waargenomen. Op 5 april 1982 werd zij in de
Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital onderzocht. Hematolo-
gische onderzoeken toonden aan dat alles normaal was en werd geen bijzondere
35 mentale spanning gevonden. De enige bevinding was een diffuus haarverlies
in het pariëtale gebied en in de gebieden van de slapen aan weerszijden.
Ter vergelijking werden oplossing 1 en crème 1 aangebracht op resp. het
rechter- en linkerslaapgedeelte. Twee weken later ging het haarverlies wel-
iswaar nog door, maar opnieuw groeien van nieuw zacht haar werd waargenomen

over de gehele gebieden van het haarverlies. Na 6 weken trad geen haarverlies meer op, terwijl opnieuw talrijke zachte haartjes groeiden. De alopecia areata was volledig genezen in circa 3 maanden. Er werd geen bijzonder verschil gevonden tussen oplossing 1 en crème 1, maar voor wat betreft de mogelijkheid van het aanbrengen had de patiënt een betere indruk van de oplossing.

(14) Alopecia areata; 33 jaar oude vrouw, wonende in Otsu City, Shiga Pref. Een haarverlies, dat rond van vorm was, verscheen in het pariëtale gebied in december 1980 en zij werd met zelf en met geneesmiddelen behandeld in het Japanse Rode Kruis-ziekenhuis in Otsu. Aangezien het haarverlies ondanks de behandeling doorging werden topicale en orale steroïden voorgeschreven in de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital in januari 1981. Zij volgde de instructies gedurende een maand, maar het haarverlies bleef nog doorgaan. De behandeling werd omgeschakeld op alleen een oraal steroïde. Daarna nam het haarverlies in 2 - 3 maanden af en werd opgehouden met het orale steroïde. Als gevolg daarvan nam het haarverlies weer toe en ondanks daaropvolgende verschillende behandelingsmethoden werd geen neiging tot verbetering waargenomen. In januari 1982 begon zij met het inwrijven van crème 1 en in circa 1½ maand werd een uitgesproken opnieuw groeien van zachte en harde haren waargenomen.

(15) KMP; 32 jaar oude man, wonende in Kyoto City. Zijn voorhoofd was nogal breed vanaf de geboorte en het haarverlies nam 2 jaar geleden toe. Bovendien werd terugwijken van de haarlijn in het frontale gedeelte waargenomen. Zijn werk was een bron van veel spanning en gedurende het gehele jaar werd haarverlies waargenomen, wat een neiging tot toename had, als er een toename in roos optrad. Vanaf juni 1982 wreef hij eenmaal per dag telkens 2 g van crème 1 op voorschrift van Kyoto University Hospital in de randgebieden van de haren in het frontale gedeelte. In circa 1 week werd afname van roos en van haarverlies waargenomen. Na 1 maand werd een nieuwe groei van enkele zachte haren in beide hoeken van het voorhoofd waargenomen.

(16) KPM; 52 jaar oude man, wonende in Kyoto City. Het haar in het pariëtale gedeelte was dun wegens het litteken van een wond, die hij in zijn jeugd in het hoofd had opgelopen. Om deze reden had hij de gewoonte een pruik te dragen. Het haar van de frontale tot de pariëtale delen werd circa 5 jaar geleden als geheel dunner en hij werd op 22 juli 1982 onderzocht in de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital. Hij wreef 1 tot 2 malen per dag telkens 2 g van crème 1 op voorschrift in het aangetaste gebied in. Circa een maand later werd een afname van het

8300972

haarverlies en het opnieuw groeien van zachte haartjes waargenomen. Toen hij het ziekenhuis circa 4 maanden later bezocht, bleek zijn haar dikker geworden en hij vertelde, dat er nauwelijks meer enige haren aan zijn pruik bleven hechten. Hij wordt aan een vervolgbehandeling onderworpen en er is
5 geen neveneffect waargenomen.

(17) KMP; 60 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

De patiënt nam een toegenomen haarverlies waar toen hij omstreeks 40 jaar oud was. Hij heeft verscheidene tonica geprobeerd, die in de handel verkrijgbaar zijn of door een arts in de omgeving werden voorgeschreven. Er
10 werd echter geen opmerkelijk effect waargenomen. Gedurende deze tijd breidde het verlies van haar zich uit van het voorhoofdsgedeelte tot het kruingedeelte en hij gaf de hoop op herstel bijna op. Toen hij behandeld werd met oplossing 1 in een hoeveelheid van 5 ml eenmaal per dag vanaf juni 1982, begon opnieuw een groei van zachte haartjes in het voorhoofdsgedeelte na
15 circa 1 maand en in 2 maanden namen de zachte haartjes toe bij het kruingedeelte. De patiënt wordt nu onder observatie gehouden voor verdere voortgang. Er is geen neveneffect waargenomen.

(18) KMP; 48 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

Het haarverlies is snel toegenomen sinds 13 jaar geleden en in de laatste
20 4 of 5 jaren werden de haren bij het voorhoofdsgedeelte tot het kruingedeelte schaars. Bijna alle haren zijn door zachte haartjes vervangen. Om deze reden droeg de patiënt eenmaal 7 of 8 jaar geleden een "pruik". Hij probeerde in de handel verkrijgbare middelen, maar kreeg daarmee geen effect. Daarom bezocht hij de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital voor een
25 behandeling. Men schreef hem oplossing 1 voor in een hoeveelheid van 5 ml eenmaal per dag. In circa 1 maand groeiden opnieuw zachte haartjes in het voorhoofdsgedeelte en na nog circa 3 maanden groeiden zachte haren in het voorhoofdsgedeelte in zichtbare mate.

(19) KMP; 32 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

30 De patiënt nam toenemende jeuk en seborroe aan het hoofd waar, maar liet het onbehandeld. Spoedig trad rood worden op in het voorhoofdsgedeelte en het haarverlies nam toe. Aangezien de haarlijn bij het voorhoofd terugweek, begon hij snel in december 1981 eenmaal per dag telkens 5 ml van oplossing 1 te gebruiken. In circa 1 maand nam de rode verkleuring, het jeuken en het
35 haarverlies af en in circa 3 maanden was zichtbaar, dat harde haren groeiden. Hij is voortgegaan met oplossing 1 te gebruiken. Er is geen neveneffect waargenomen. Dit geval betrof de uitvinder zelf.

(20) KMP; 52 jaar oude vrouw, wonende in Kyoto City.

Na de dood van een familielid circa 12 jaar geleden trad diffuus verlies

van haar op. Zij bezocht toen de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital. Zij gebruikte het voorgeschreven middel, maar er werd geen verbetering waargenomen. Daarna gaf zij de hoop op herstel van het haarverlies op. Toen zij de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital opnieuw
5 bezocht voor behandeling werd haar 5 ml van oplossing 1 gegeven. In circa 1 week hiëld de jeuk aan het hoofd op, maar er werd geen wijziging gezien in de hoeveelheid verloren haren. In circa 2 weken werd de hoeveelheid verloren haren tot de helft verminderd en men zag een nieuwe groei van zachte haren. Circa 1½ maand later nam de hoeveelheid haar over het gehele hoofd
10 toe en de verloren hoeveelheid haar bedroeg ongeveer de helft van die voor die tijd. Toen ze het ziekenhuis circa 4 maanden later weer bezocht, was het haar op het voorhoofd duidelijk dikker geworden.

(21) KMP; 37 jaar oude man, wonende in Kyoto City.

Circa 14 maanden geleden nam de patiënt een sterk haarverlies waar, wat
15 gepaard ging met jeuk en een grote hoeveelheid roos. Er was geen mentale spanning. Om deze reden bezocht hij de Afdeling Dermatologie van Kyoto University Hospital. De onderhavige oplossing 1 werd voorgeschreven. Toen hij het ziekenhuis circa 1 maand later bezocht, waren jeuk en roos afgenomen en de hoeveelheid verloren haren was enigszins afgenomen.

20 (22) KMP; 59 jaar oude man, wonende in Ikoma City, Nara Prefectuur. Circa 5 jaar geleden nam de roos aan het voorhoofdsgedeelte tot het kruingedeelte toe en tegelijkertijd begon het haarverlies toe te nemen. Er was geen bijzondere mentale spanning. Om deze reden begon de patiënt in april 1982 eenmaal per dag telkens 5 ml van oplossing 1 te gebruiken. In circa
25 1 maand werd waargenomen, dat de roos en het haarverlies afnamen en tegelijkertijd begonnen weer nieuwe zachte haren te groeien. Hij ging voort oplossing 1 te gebruiken. Nu werd het dunne deel van het haar bij de kruin zichtbaar zwart. Er trad geen bijzonder neveneffect op.

(23) Samenvatting van de gevallen.

30 ① KMP

Van de in totaal 43 gevallen waren 35 (81 %) mannen en 8 (19 %) vrouwen. De onderstaande tabellen tonen de verdeling naar leeftijd en duur van de ziekte.

Verdeling naar leeftijd:

	Leeftijd	Aantal personen	%
5	16 - 20	4	8,9
	21 - 25	12	26,7
	26 - 30	6	13,33
	31 - 35	9	20,0
	36 - 40	4	8,9
10	41 - 45	2	4,4
	46 - 50	1	2,2
	51 - 55	2	4,4
	56 - 60	3	6,7

Duur van ziekte:

	Tijd (jaren)	Aantal personen	%
15	<1	7	15,6
	1 - 5	23	51,1
	6 - 10	6	13,3
	11 - 15	6	13,3
	16 - 20	2	4,4
	>20	1	2,2

20 Van deze gevallen werd een duidelijk effect waargenomen in 32 gevallen, die hieronder nader vermeld zijn.

Duur tot het effect zich manifesteerde:

	Tijd	Aantal personen	%
25	1 - 2 weken	3	6,7
	3 - 4 "	3	6,7
	1 - 2 maanden	14	31,1
	2 - 3 "	4	8,9
	3 - 4 "	6	13,3
	>4 maanden	2	4,4

Wijzigingen in individuele symptomen:

	Symptomen	Aantal personen	%
	1. Afname van haarverlies	25	75,8
5	2. Opnieuw groei van donzig haar	16	48,5
	3. Opnieuw groei van dik haar	7	21,2
	4. Afname van jeukgevoel	6	18,2
	5. Afname van roos	3	9,1
10	6. Afname van sebum	1	3,0

② Alopecia areata

Deze toestand werd waargenomen in 41 gevallen, bestaande uit 16 mannen (39 %) en 25 vrouwen (61 %). De verdeling over de leeftijden en de duur van de ziekte zijn hieronder aangegeven.

15 Verdeling naar leeftijd:

	Leeftijd	Aantal personen	%
	1 - 10	2	4,9
	11 - 20	10	24,4
	21 - 30	7	17,1
20	31 - 40	11	26,8
	41 - 50	6	14,6
	51 - 60	5	12,2

Duur van ziekte:

	Tijd	Aantal personen	%
25	4 - 6 maanden	10	24,4
	7 - 12 maanden	9	22,0
	1 - 5 jaren	16	39,0
	6 - 10 jaren	4	9,8
	11 - 20 jaren	2	4,9

30 Onder deze populatie was de behandeling werkzaam in 35 gevallen (85 %). De onderstaande tabellen tonen de tijdsduur tot het effect zich manifesteerde en de wijzigingen van de afzonderlijke symptomen.

Tijdsduur tot effect zich manifesteerde:

	Tijd	Aantal personen	%
35	<1 maand	19	54,3
	2 - 3 maanden	15	42,9
	4 - 5 maanden	1	2,9

8300972

Wijzigingen van afzonderlijke symptomen:

	Symptoom	Aantal personen	%
	Opnieuw groeien van zacht haar	33	94,3
	Opnieuw groeien van dik haar	10	28,6
5	Afname van haarverlies	6	17,1
	Afname van jeukgevoel	2	5,7
	Verhoogde transpiratie	1	2,9

C O N C L U S I E S:

1. Haargroeimiddel voor topicaal behandeling, met het kenmerk, dat het maximaal circa 2 % oxendolon bevat in combinatie met een topicaal aanvaardbare drager, desgewenst met verdere gebruikelijke toevoegsels.
- 5 2. Haargroeimiddel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de topicaal aanvaardbare drager een waterige oplossing, die ten minste 30 gew.% ethanol bevat, is.
3. Haargroeimiddel volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat het oxendolongehalte 0,001 - 2 %, betrokken op het totale preparaat, bedraagt.
- 10 4. Haargroeimiddel volgens conclusies 1 - 3, met het kenmerk, dat het oxendolon is opgelost in de topicaal aanvaardbare drager.
5. Haargroeimiddel volgens conclusie 1 of 3, met het kenmerk, dat de topicaal aanvaardbare drager een zalfbasis is.
6. Haargroeimiddel volgens conclusie 1 of 3, met het kenmerk, dat de
15 topicaal aanvaardbare drager een emulsiebasis is.
7. Haargroeimiddel volgens conclusies 1 - 6, met het kenmerk, dat een bevochtigingsmiddel als toevoegsel aanwezig is.

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

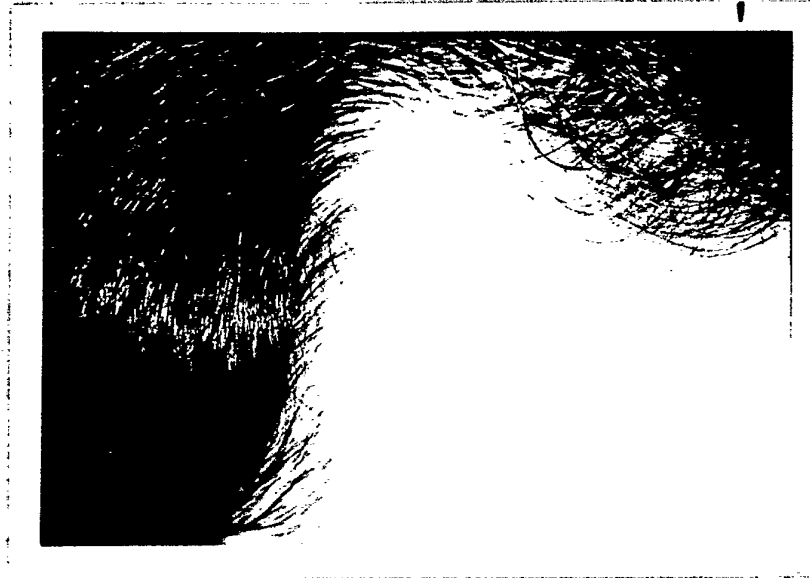
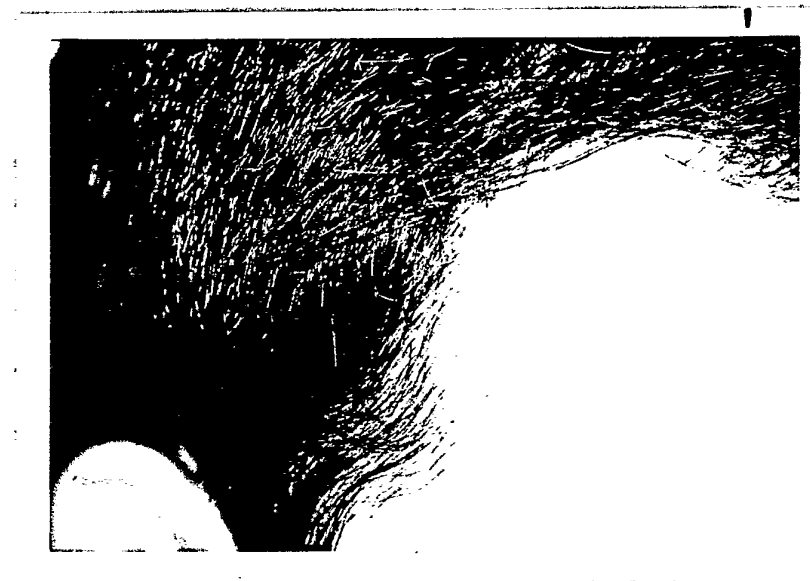


Fig. 4



8300972

Fig. 5

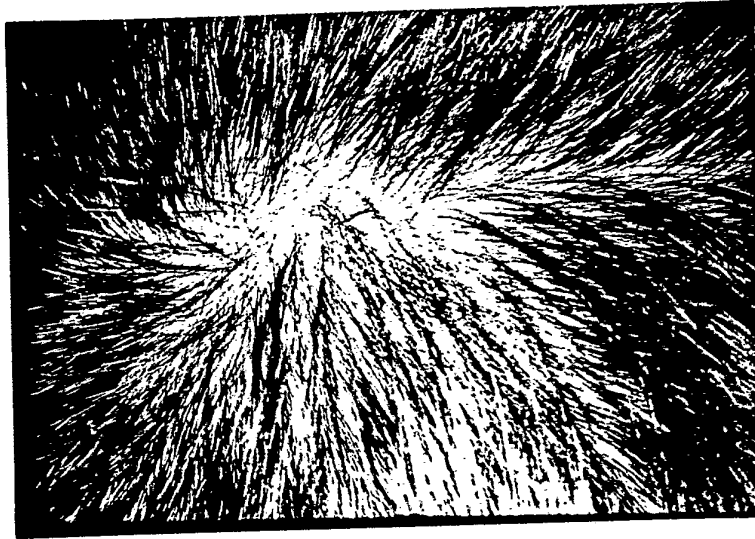
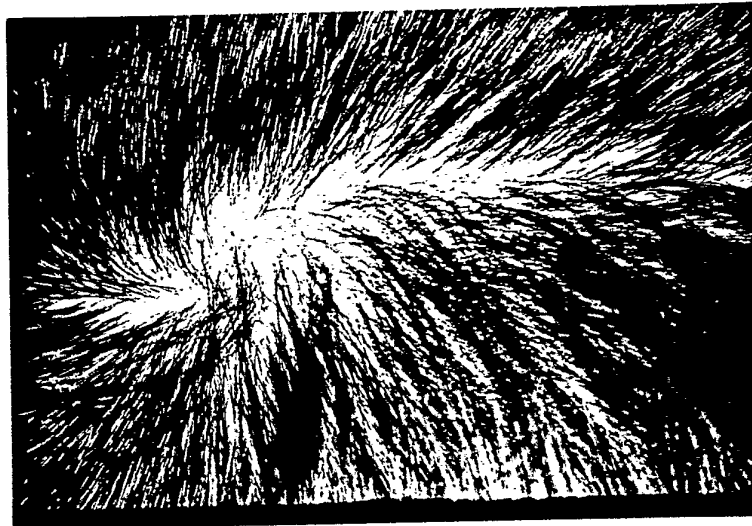


Fig. 6



8300972