



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5 : A61K 7/06, 7/48, 7/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 92/16186 (43) Date de publication internationale: 1er octobre 1992 (01.10.92)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00235 (22) Date de dépôt international: 13 mars 1992 (13.03.92)		(74) Mandataires: PORTAL, Gérard etc. ; Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, F-75008 Paris (FR).	
(30) Données relatives à la priorité: 91/03120 14 mars 1991 (14.03.91) FR		(81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LVMH RECHERCHE [FR/FR]; 48-50, rue de Seine, F-92703 Colombes Cédex (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONTE, Frédéric [FR/FR]; 5, place Charras, F-92400 Courbevoie (FR). MEYBECK, Alain [FR/FR]; Les Poissons, 20 ter, rue de Bezons, F-92400 Courbevoie (FR).			
(54) Title: COSMETIC OR PHARMACEUTICAL, ESPECIALLY DERMATOLOGICAL, COMPOSITION, CONTAINING OXYACANTHINE, IN PARTICULAR FOR STIMULATING HAIR GROWTH OR RETARDING HAIR LOSS			
(54) Titre: COMPOSITION COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE, NOTAMMENT DERMATOLOGIQUE, CONTenant DE L'OXYACANTHINE, EN PARTICULIER DESTINEE A STIMULER LA POUSSE DES CHEVEUX OU A RETARDER LEUR CHUTE			
(57) Abstract <p>Cosmetic or pharmaceutical composition characterized in that it comprises oxyacanthine, a derivative thereof, a cosmetic or pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, or an extract of a plant, such as Berberis vulgaris or barberry, containing same. A specific association is that of oxyacanthine and a saponin. Said composition is especially useful for stimulating hair growth, retarding loss of hair or combatting pruritus.</p>			
(57) Abrégé <p>L'invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend de l'oxyacanthine, l'un de ses dérivés, l'un de leurs sels d'addition d'acide cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, ou un extrait d'une plante en contenant, telle que Berberis vulgaris ou Epine vinette. Une association particulière concerne une association d'oxyacanthine et d'une sapopine. Cette composition peut être en particulier destinée à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute, ou à combattre le prurit.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FI	Finlande	ML	Mali
AU	Australie	FR	France	MN	Mongolie
BB	Barbade	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BE	Belgique	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	GR	Grèce	NO	Norvège
BJ	Bénin	HU	Hongrie	PL	Pologne
BR	Brésil	IE	Irlande	RO	Roumanie
CA	Canada	IT	Italie	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	JP	Japon	SD	Soudan
CG	Congo	KP	République populaire démocratique de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KR	République de Corée	SN	Sénégal
CI	Côte d'Ivoire	LI	Licchtenstein	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MG	Madagascar		

Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, contenant de l'oxyacanthine, en particulier destinée à stimuler la pousse des cheveux ou à retarder leur chute.

05 La présente invention concerne essentiellement une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, contenant de l'oxyacanthine, en particulier destinée à stimuler la pousse des cheveux ou à retarder leur chute. L'oxyacanthine peut être utilisée telle quelle ou sous forme de dérivés, en particulier un dérivé acylé, tel que le dérivé acétyle ou propionyle, ou un dérivé alkylé tel que méthyle, ou de ses sels, en particulier ses sels d'addition d'acide. En particulier, il s'agit des dérivés au niveau du groupe hydroxy phénolique de l'oxyacanthine, qui est généralement numéroté en position 12' du squelette oxyacanthane, 10 selon la nomenclature utilisée dans Chemical Abstracts. L'oxyacanthine peut être utilisée seule ou en combinaison avec au moins une saponine. L'oxyacanthine peut être extraite d'une plante, notamment choisie parmi les espèces suivantes : Berberis, Mahonia, Laurelia, 15 Coccus et Xanthorhiza, ou peut se présenter sous forme d'extrait 20 de cette plante.

En particulier, les plantes du genre Berberis sont bien connues notamment étant donné leur caractère commun et le fait qu'elles poussent sur la plus grande partie de l'Europe, notamment en Angleterre, en Afrique du Nord, et en Asie tempérée. C'est une 25 plante qui est également utilisée dans les jardins à titre ornemental. Il est connu que les plantes du genre Berberis contiennent de nombreuses substances actives et principalement de la berbérine. Parmi les autres substances, on connaît l'oxyacanthine.

30 L'oxyacanthine a déjà été décrite comme ayant un effet antitumoral dans le document Chem. Pharm. Bull., (1976), vol. 24, n° 10, pages 2413-20, et comme agent actif dans les maladies hépatobiliaires, voir le document R0-63427.

35 Selon la présente invention, il a été découvert de manière surprenante que l'oxyacanthine, ou ses dérivés ou sels,

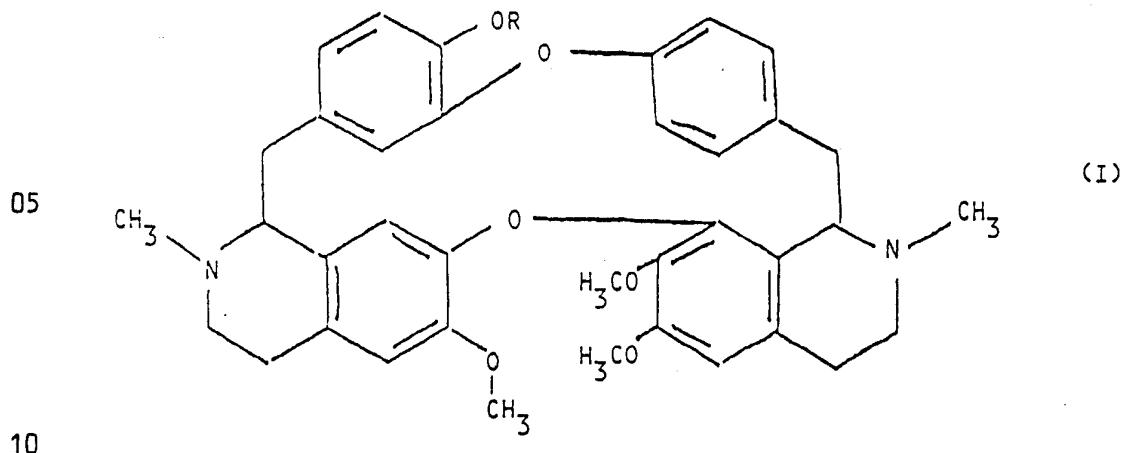
présentait une bonne efficacité sur la prolongation de la phase de pousse active du poil (phase anagène), et, par conséquent, pouvait ralentir la chute des cheveux. Il a été découvert, en outre, que l'oxyacanthine, ou ses dérivés ou sels, possédait une activité sur le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu qui accompagne souvent les affections du cheveu.

Ainsi, la présente invention a pour but de résoudre le nouveau problème technique consistant en la fourniture d'une nouvelle formulation d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, présentant une bonne efficacité sur la pousse des cheveux, le ralentissement de leur chute, ainsi que sur le prurit.

La présente invention a également pour but de résoudre ce nouveau problème technique en proposant une nouvelle formulation d'efficacité accrue, par la mise en œuvre d'effets de combinaison de substances actives.

La présente invention permet de résoudre ces nouveaux problèmes techniques pour la première fois, de manière satisfaisante, fiable, peu coûteuse et donc utilisable à l'échelle industrielle.

Ainsi, selon un premier aspect, la présente invention fournit une composition cosmétique, en particulier destinée à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute, ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre d'ingrédient actif, une quantité cosmétiquement efficace d'oxyacanthine, de l'un de ses dérivés ou sels, en particulier les dérivés au niveau du groupe hydroxy phénolique de l'oxyacanthine, de préférence de formule (I) suivante :



dans laquelle :

R représente un atome d'hydrogène (oxyacanthine) ou un radical acyle en C_2-C_{12} , ou une chaîne hydrocarbonée en C_1-C_{12} ,
 15 ou un de ses sels d'addition d'acide, en particulier cosmétiquement acceptable,
 ou un extrait de plante contenant l'oxyacanthine ou l'un de ses dérivés tels que précédemment définis.

On notera que les dérivés d'oxyacanthine présentent généralement l'avantage d'être plus stables que l'oxyacanthine elle-même.

Selon une variante de réalisation particulière, la chaîne hydrocarbonée et le radical acyle peuvent être saturés ou non, linéaires, ramifiés ou en partie cycliques, notamment aromatiques.

Selon une variante de réalisation avantageuse, R représente en particulier un radical méthyle, hexyle, décyle, acétyle, propionyle, butanoyle, hexanoyle, octanoyle ; encore mieux méthyle, acétyle ou propionyle.

Une synthèse des dérivés alkylés a notamment été décrite dans le document JP-02-111 777 relatif à des agents anticancéreux.

Le dérivé méthylé (R=méthyle) peut être soit synthétisé suivant le procédé décrit plus loin, ou selon le procédé décrit par P. DUTE et al., dans Phytochemistry 1988, volume 27, n° 2, pages 655-657, soit encore extrait à partir de plante, notamment de Berberis cretica, Berberis pseudambalata, B. stolonifera, Berberis laurina, Laurelia sempervirens ou Mahonia repens.

Les dérivés acylés, tel qu'en particulier acétate et propanoate, peuvent être préparés selon un procédé classique d'acylation, tel que celui décrit par P. DUTE et al. dans *Phytochemistry* 1988, volume 27, n° 2, pages 655-657, ou dans le document 05 JP-03-68 578.

En particulier, pour acétyler la fonction hydroxy phénolique de l'oxyacanthine, on dissout l'oxyacanthine dans du dichlorométhane, on ajoute 10 équivalents d'anhydride acétique, 1 équivalent de pyridine en présence également de p-diméthylaminopyridine comme catalyseur. Après dilution dans du dichlorométhane, on lave par de l'eau alcaline pour éliminer les pyridines, puis par de l'eau acide pour éliminer l'excès d'anhydride acétique. On concentre la phase organique, puis on prépare de manière classique le chlorhydrate de l'acétate d'oxyacanthine qui précipite. 10

15 Selon un mode particulier de réalisation, la composition telle que précédemment définie contient du sulfate d'oxyacanthine ou un mélange de sulfates de bases tertiaires incluant le sulfate d'oxyacanthine, ce mélange étant généralement préparé à partir d'un extrait de plante.

20 Suivant un autre mode de réalisation particulier de l'invention, l'extrait de plante précité est un extrait de plante choisie parmi les espèces suivantes : *Berberis*, en particulier : *B. amurensis* Rupr., *B. boliviana* Lechl., *B. bumeliaefolia* Scheid., *B. buxifolia*, *B. chingii* Cheng., *B. coriaria*, *B. cretica*, 25 *B. dielsiana* Fedde., *B. integerrima*, *B. julianae* Schneid., *B. koreana* Palib., *B. laurina*, *B. nummularia*, *B. oblonga*, *B. orthobotrys*, *B. paucidentata* Rusby, *B. polyantha* Hemsl., *B. poiretii* Schneid., *B. pseudambalata*, *B. sargentiana* Schneid., *B. silva-taroucana* Schneid., *B. soulieana* Schneid., *B. stolonifera*, 30 *B. vernae* Schneid., *B. vulgaris* ou épine vinette, *B. wilsonae* Hemsl; *Mahonia*, en particulier : *M. repens*, *M. aquifolia*; *Laurelia*, en particulier : *L. sempervirens*; *Cocculus*, en particulier : *C. laurifolius*; *Xanthorhiza*, en particulier : *X. simplicissima*.

Les parties de plante utilisées pour la préparation dudit extrait sont les feuilles, les tiges, les racines, les baies, et de préférence l'écorce des tiges ou des racines.

05 Selon une variante préférée, l'extrait précité est un extrait de *Berberis* à l'exclusion de *Berberis thunbergii*, de préférence choisi parmi *Berberis vulgaris*, *B. cretica*, *B. pseudambala*, *B. stolonifera*, *B. laurina*, en particulier un extrait d'écorce de racines de cette plante.

10 Selon un mode de réalisation avantageux, la concentration pondérale en oxyacanthine, en l'un de ses dérivés ou en l'un de ses sels d'addition d'acide ou d'extrait de plante en contenant précités, par rapport au poids total de la composition, est comprise entre 0,001 % et 5 %, de préférence entre 0,01 % et 2 %.

15 Selon un deuxième aspect, la présente invention fournit une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, en particulier destinée à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute, ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre d'ingrédient actif, une quantité cosmétiquement ou pharmaceutiquement efficace d'une association constituée par l'oxyacanthine, ses dérivés ou ses sels, de préférence de formule (I) précitée ou l'un de ses sels d'addition d'acide, en particulier cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, ou d'un extrait de plante en contenant, et au moins une saponine.

20 25 Suivant un mode de réalisation particulier, le sel d'addition d'acide et l'extrait de plante précités sont tels que définis précédemment.

30 35 Suivant un mode de réalisation avantageux de l'invention, la saponine précitée est choisie parmi le groupe des saponines stéroïdiques, notamment les saponines à sapogénine du type "diosgénine" et celles à sapogénine du type "sarsapogénine", et des saponines triterpéniques, notamment les saponines à sapogénine de structure "oléanane", telles que l'acide oléanolique, l'acide médicagénique, le sapogéol ou l'hédéragénine, et celles à sapogénine de structure "ursane", telles que l'acide ursolique ou l'acide asiatique.

05 Selon une variante préférée, la saponine utilisée pour la mise en oeuvre de la présente invention est extraite de l'une des plantes suivantes : *Tribulus terrestris*, *Dioscorea*, *Smilax excelsa*, *Paris polyphylla*, *Cornus florida*, *Yucca*, *Smilax aristolochiaefolia*, *Asparagus officinalis*, *Hedera helix*, *Medicago* - en particulier *Medicago sativa* ou *luzerne* -, *Centella asiatica*, *Trigonella fenugraecum*.

10 Suivant une variante avantageuse, la composition précitée contient un mélange de saponines extrait de l'une des plantes précitées, en particulier de *Medicago sativa*.

15 Suivant un mode de réalisation avantageux, la concentration pondérale en oxyacanthine, ses dérivés ou en l'un de ses sels d'addition d'acide précités, par rapport au poids total de la composition, est comprise entre 0,001 % et 5 %, de préférence entre 0,01 % et 2 %.

20 Suivant un mode de réalisation avantageux de l'invention, les proportions relatives d'oxyacanthine ou de l'un de ses sels d'addition d'acide ou d'extrait de plante en contenant et d'une saponine ou d'un mélange de saponines précités peuvent varier dans de larges limites. Il est préféré des rapports relatifs de 10/1 à 1/10 en poids. De préférence, ce rapport est de 1/1 en poids.

25 Pour la mise en oeuvre de la présente invention, on peut utiliser de l'oxyacanthine disponible dans le commerce, en particulier sous forme de sel d'addition d'acide, tel que le sulfate disponible par exemple auprès de la Société EXTRASYNTHÈSE Genay-France.

30 Les dérivés d'oxyacanthine de formule (I) précitée peuvent être préparés de manière classique par des procédures de synthèse bien connues à l'homme de l'art dont les principales ont été précédemment énoncées. L'homme de l'art pourra également se reporter à l'exemple de synthèse donné plus loin.

35 On peut également obtenir l'oxyacanthine, ses dérivés, ou un sel d'addition à partir d'une plante, telle qu'une plante de l'une des espèces précitées, en particulier de l'espèce *Berberis*. Certains procédés d'obtention ont été décrits, par exemple par

A. ORECHOW dans Archiv der Pharmazie (1933) 271, 323-27 ou par P. PETCU et T. GOINA dans Planta Medica (1970) 18 (4), 372-5.

En particulier, pour obtenir un mélange de bases tertiaires, incluant l'oxyacanthine, à partir d'une plante telle que précédemment définie, on peut opérer selon le procédé suivant. La matière végétale préalablement broyée est humectée par de l'ammoniaque à 25 %. Le tout est laissé en macération en présence d'acétate d'éthyle, à raison de 35 parties de solvant, pour une partie de matière végétale environ, pendant 24 h. On effectue ensuite une lixiviation avec l'acétate d'éthyle. On épouse ensuite la phase organique par une solution aqueuse diluée d'acide sulfurique à 2 %. La phase aqueuse obtenue est alors alcalinisée par l'ammoniaque en présence de chloroforme. On décante. La phase aqueuse est ensuite à nouveau extraite par du chloroforme. Les phases chloroformiques sont réunies, puis lavées à l'eau et séchées. Le chloroforme est ensuite évaporé et on obtient ainsi un mélange de bases tertiaires incluant l'oxyacanthine.

A partir de ce mélange, on peut préparer un sel d'addition d'acide de ces bases, notamment un sulfate, en opérant de la manière suivante.

On introduit le mélange de bases obtenu par le procédé précédemment décrit dans une quantité d'acétone suffisante pour le dissoudre. La solution est acidifiée à pH 3 par de l'acide sulfurique concentré, ce qui provoque la précipitation des bases sous forme de sulfates. Après filtration, les cristaux sont dissous dans du méthanol. La solution méthanolique est ensuite évaporée à sec. On obtient ainsi un mélange de sulfates de bases tertiaires, solubles dans l'eau, incluant le sulfate d'oxyacanthine.

Selon encore un mode de réalisation particulier de l'invention, l'extrait de plante précité contenant l'oxyacanthine est obtenu par le procédé d'extraction suivant. On extrait la matière sèche, constituée de préférence d'écorce de racine de la plante précédemment définie, au moyen d'un solvant choisi parmi le groupe constitué par : les alcools comportant de préférence de 1 à 4 atomes de carbone, les esters organiques comportant de préférence de 3 à 6 atomes de carbone ; ou d'un solvant mixte à base d'un

mélange quelconque des solvants précités, ou d'un mélange hydro-alcoolique.

05 Avantageusement, le solvant d'extrait primaire est le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle, un mélange méthanol-eau ou un mélange éthanol-eau.

Le rapport de la matière végétale à l'agent d'extraction est généralement compris entre 1:5 et 1:20 parties en poids, mais il est de préférence d'environ 1:10 parties en poids.

10 Par ailleurs, il peut être avantageux d'alcaliniser la matière sèche avant de procéder à l'extraction primaire, par exemple avec de l'ammoniaque.

L'extraction primaire s'effectue à des températures comprises entre la température ambiante et le point d'ébullition du solvant utilisé pour l'extraction.

15 De préférence, l'extraction primaire est effectuée au reflux sous pression atmosphérique pendant une durée de 2 à 4 h. En outre, elle est avantageusement précédée d'une macération à froid pendant 2 à 4 h dans le solvant d'extraction.

20 En fin d'extraction, la phase du solvant contenant l'extrait est filtrée et puis concentrée et/ou évaporée à sec sous pression réduite. On obtient ainsi un premier extrait selon l'invention contenant de l'oxyacanthine.

25 Dans le cas où le solvant primaire contient de l'eau, par exemple un mélange hydro-alcoolique à 30 % en poids d'alcool, on préfère éliminer le solvant, après filtration, par lyophilisation à -80°C.

30 Par ailleurs, lorsque selon la présente invention on associe l'oxyacanthine, ses dérivés ou l'un de ses sels d'addition d'acide ou un extrait de plante en contenant, à au moins une saponine, celle-ci peut également être obtenue par extraction à partir de plantes en particulier de celles citées plus haut. Des procédés d'extraction de saponines sont connus, en particulier par les documents suivants : US-3 351 582, US-3 449 760, US-3 620 919, DE-2 118 916, SU-403 409, GB-1 378 278, US-3 901 875, ou encore par 35 la publication de G. Massiot et al. dans J. Agric. Food Chem. (1988) 36 (5) 902-909.

En ce qui concerne plus particulièrement l'extraction des saponines de *Medicago*, en particulier de *Medicago sativa*, on utilisera de préférence le procédé décrit par G. Massiot et al. dans le document précité, ou celui décrit dans la demande de brevet français FR 90-14542.

Selon une variante de réalisation, la composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique selon l'invention, comprend en outre au moins une autre substance active, à une concentration efficace, choisie parmi la quinine ou ses dérivés, les rubéfiants tels que le nicotinate de méthyle, un surnageant de culture de fibroblastes de papilles, tel que défini dans le document EP-A-272 920, des hydrolysats de kératine, des oligo-éléments tels que zinc, sélénium, cuivre, des inhibiteurs de 5- α -réductase tels que : progestérone, cyprotérone acétate, Minoxidil, acide azélaïque et ses dérivés, un 4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N,N-diéthylcarbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one, ou enocre un extrait de *Serenoa repens*.

Selon un troisième aspect, la présente invention couvre également l'utilisation, à titre d'ingrédient actif, de l'oxyacanthine, de l'un ses dérivés, de préférence de formule (I) précitée, de l'un de ses sels d'addition d'acide, en particulier cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, ou d'un extrait de plante en contenant, seul ou en association avec au moins une saponine, pour la fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute, ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu.

Suivant un mode de réalisation particulier, le sel d'addition, l'extrait de plante et la saponine précités, de même que les concentrations pondérales des ingrédients actifs et leurs proportions relatives, sont tels que précédemment définis.

Les compositions cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, conformément à la présente invention peuvent être appliquées par voie topique pour l'activité énoncée ci-dessus, en particulier dans des compositions se présentant sous forme de

crème, de gel ou de lotion destinées à l'application sur le cuir chevelu.

Selon un quatrième aspect, la présente invention fournit également un procédé de traitement destiné à favoriser la pousse des cheveux, à retarder leur chute ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu, caractérisé en ce qu'il comprend l'application sur la zone à traiter, d'une quantité efficace, pour réaliser ledit effet recherché, d'oxyacanthine, de l'un de ses dérivés, de préférence de formule (I) précitée, de l'un de ses sels d'addition d'acide ou d'un extrait de plante encontenant.

Suivant un mode particulier de réalisation, le sel d'oxyacanthine et l'extrait de plante précités sont tels que précédemment définis.

Selon un autre mode de réalisation avantageux, l'oxyacanthine ci-dessus, l'un de ses sels d'addition d'acide ou l'extrait de plante en contenant, est associé à au moins une saponine telle que précédemment définie.

Selon un cinquième aspect, l'invention fournit encore un procédé de fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée en particulier à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute, ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu, caractérisé en ce qu'il comprend l'emploi d'oxyacanthine, de l'un de ses dérivés, de préférence de formule (I) précipitée, de l'un de ses sels d'addition d'acide, en particulier un sel d'addition d'acide cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, ou d'un extrait de plante en contenant, que l'on mélange dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptable. Selon une variante de réalisation, l'oxyacanthine, ses dérivés ou l'un de ses sels d'addition d'acide précités ou l'extrait de plante en contenant, est associé avec au moins une saponine.

Dans l'un quelconque des aspects précédents de l'invention, la substance active de l'invention, à savoir l'oxyacanthine ou ses dérivés ou sels, ou un extrait de plante en contenant peut être utilisée en présence de phase lamellaires lipidiques hydratées

ou de liposomes, incorporant ou non ladite substance active. Il est précisé que l'expression "incorporant" couvre le cas où la substance est totalement incorporée et celui où une certaine quantité seulement de cette substance est incorporée dans les phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans les liposomes.

05 Le terme "lipidique" employé dans le présent document couvre toutes les substances comprenant une chaîne carbonée dite grasse, comportant généralement plus de 5 atomes de carbone, cette substance étant habituellement dénommée "lipide".

10 Selon l'invention, on utilise à titre de lipide, pour former soit les phases lamellaires lipidiques, soit les vésicules de type liposome, des lipides amphiphiles, c'est-à-dire constitués de molécules possédant un groupe hydrophile indifféremment ionique ou non ionique et un groupe lipophile, ces lipides amphiphiles 15 étant susceptibles de former des phases lamellaires lipidiques ou des vésicules de type liposome en présence d'une phase aqueuse, selon la quantité d'eau dans le mélange.

20 En particulier, parmi ces lipides, on peut citer : les phospholipides, les phosphoaminolipides, les glycolipides, les 25 alcools gras polyoxyéthylénés, les esters de polyol éventuellement polyoxyéthylénés. De telles substances sont par exemple constituées par une lécithine d'oeuf ou de soja éventuellement hydrogénées, une phosphatidylcholine, une phosphatidylsérine, une sphingomyéline, un cérébroside ou un stéarate de polyglycérol oxyéthyléné.

25 De préférence, selon l'invention, on utilise un mélange lipidique constitué d'au moins un lipide amphiphile et d'au moins un lipide hydrophobe tel que stérol, comme le cholestérol ou le β -citostérol. La quantité, exprimée en mole, de lipide hydrophobe 30 ne doit généralement pas être supérieure à la quantité de lipide amphiphile, et de préférence elle ne doit pas être supérieure à 0,5 fois cette quantité.

35 L'incorporation dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes de la substance active précitée utilisée conformément à la présente invention peut être réalisée selon des techniques de préparation connues, décrites par exemple

dans le document US-A-4 508 703 et éventuellement en combinaison avec le document US-A-4 621 023.

Ainsi qu'il ressort des propriétés connues des liposomes, selon le caractère lypophile ou hydrophile de la substance à incorporer, celle est incorporée respectivement soit au moins en partie dans les bicouches de la phase lipidique des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes, soit dans la phase aqueuse. Ainsi, l'oxyacanthine est incorporée dans ladite phase lipidique.

Dans l'un quelconque des aspects précédents de l'invention, la concentration minimale préférée en oxyacanthine, ses dérivés ou ses sels, dans l'extrait végétal est d'environ 0,001 %.

Egalement, dans l'un quelconque des aspects précédents de l'invention, un mode de réalisation avantageux concerne l'association oxyacathine, ses dérivés ou sels, ou extrait en contenant, tel que l'extrait de *B. vulgaris*, avec le minoxidyl ; de préférence l'oxyacanthine, ses dérivés ou sels ou les extraits en contenant étant incorporés en phase lamellaire lipidique hydratée ou en liposome, le tout étant mélangé dans un excipient compatible avec ces produits actifs, ou bien l'association est réalisée à partir des produits conditionnés séparément, soit sous forme d'un mélange effectué extemporanément, au moment de l'utilisation, soit par applications sensiblement simultanées ou successives de ces produits sur les zones à traiter.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront clairement à la lecture de la description explicative qui va suivre, faite en référence à plusieurs exemples donnés uniquement à titre d'illustration et qui ne sauraient par conséquent en aucune façon limiter la portée de l'invention.

Dans les exemples, les pourcentages sont exprimés en poids, sauf indication contraire. Dans le cas des extraits, ceux-ci sont exprimés en poids sec de l'extrait.

Dans les figures annexées :

- la figure 1 rapporte des résultats d'essais comparatifs basés sur une étude trichocinétique relative au système pilaire du rat Sprague Dawley, avec une composition contenant 0,1 % d'un mélange de sulfates de bases tertiaires de *Berberis vulgaris*,

inclusant le sulfate d'oxyacanthine, relativement à un témoin excipient. En ordonnée, on a représenté le pourcentage de poils en phase anagène et en abscisse le nombre de jours ;

05 - la figure 2 est une figure similaire à la figure 1 mais réalisée avec une composition contenant 0,1 % du mélange de sulfates de bases tertiaires précité, associé à 0,1 % d'un mélange de saponines extrait de *Medicago sativa* ;

10 - la figure 3 représente des courbes similaires à celles de la figure 1, avec les résultats obtenus avec une composition comprenant 0,1 % de sulfate d'oxyacanthine du commerce associé à 0,1 % du mélange de saponines précité ;

15 - la figure 4 est une figure similaire à la figure 1 mais réalisée avec une composition contenant 0,1 % de sulfate d'oxyacanthine du commerce ;

20 - la figure 5 est une figure similaire à la figure 2 si ce n'est que les concentrations des constituants de la composition sont respectivement 0,18 % pour le mélange de sulfates de bases tertiaires et 0,09 % pour le mélange de saponines.

25 - la figure 6 est une figure similaire à la figure 1 si ce n'est que la comparaison concerne un extrait de *Berberis* à l'état libre, on extrait le *Berberis* encapsulé en liposome, des liposomes vides dits "blancs" relativement à un témoin ; et

30 - la figure 7 est une figure similaire à la figure 6 reprenant les courbes d'extrait de *Berberis* en liposome, d'extrait de *Berberis* à l'état libre en comparaison au minoxidil utilisé comme témoin "positif".

Exemple 1

Préparation d'un mélange de sulfates de bases tertiaires d'écorces de racines de *Berberis vulgaris* ou Epine-vinette

35 On broie 500 g d'écorces de racines séchées de *Berberis vulgaris* que l'on humidifie avec 300 ml environ d'ammoniaque 7N. On verse sur le tout 18 l d'acétate d'éthyle et on laisse macérer pendant 24 h. On filtre et on récupère d'une part le filtrat et d'autre part les marcs sur lesquels on effectue une lixiviation avec environ 30 l d'acétate d'éthyle. Le filtrat et le lixiviat

sont réunis et on épouse cette phase organique par plusieurs quantités de solution aqueuse d'acide sulfurique à 2 %, jusqu'à ce que le test de Mayer, qui met en évidence la présence d'alcaloïdes, soit négatif sur les dernières eaux acides. On 05 décante et on récupère la phase aqueuse que l'on alcalinise par de l'ammoniaque en présence de chloroforme. On décante à nouveau et on récupère d'une part la phase organique et d'autre part la phase aqueuse que l'on extrait au chloroforme, jusqu'à obtenir un test de Mayer pratiquement négatif sur les dernières eaux alcalines. 10 Les phases chloroformiques sont lavées à l'eau, puis réunies et séchées sur du sulfate de sodium anhydre. On distille ensuite cette solution chloroformique, et on récupère ainsi 6,5 g d'un mélange de bases tertiaires contenant principalement de l'oxyacanthine (50 % environ) et de la berbamine. Ainsi, le rendement est 15 d'environ 1,3 % par rapport à la matière sèche de départ.

Si on le souhaite, on peut séparer l'oxyacanthine des autres bases tertiaires, suivant une technique connue de séparation, en particulier en se référant à la publication de A. ORECHOW, *Archiv der Pharmazie* (1933) 271, 323-7.

20 Pour la mise en oeuvre de la présente invention, on préfère utiliser le mélange de bases précité sous forme de mélange de sulfates que l'on obtient selon le procédé suivant.

Le mélange de bases tertiaires obtenu précédemment est dissous dans une quantité juste suffisante d'acétone. Cette solution 25 est acidifiée à pH 3 avec de l'acide sulfurique concentré. Il se produit alors une précipitation des bases sous forme de sulfates. Après filtration, le précipité est dissous dans du méthanol, puis la solution est évaporée à sec. On obtient ainsi environ 6,7 g 30 de mélange de sulfates de bases tertiaires incluant le sulfate d'oxyacanthine. Ce mélange sera désigné dans la suite de la description et des dessins par l'extrait "Extrait Sulfate" de *Berberis vulgaris*.

Exemple 2Préparation d'un extrait d'écorces de racines de Berberis vulgaris par extraction alcoolique

On introduit 200 g d'écorces de racines séchées finement broyées de Berberis vulgaris dans un ballon, on ajoute environ 2 l de méthanol et on chauffe à reflux pendant 2 h. On laisse refroidir à température ambiante et on filtre. Le méthanol est ensuite distillé et on récupère ainsi environ 12 g d'extrait, ayant une teneur en oxyacanthine de 2 % environ.

De manière analogue, on peut obtenir des extraits avec d'autres parties de la plante, en particulier les tiges, et avec d'autres solvants tels que l'acétate d'éthyle ou un mélange hydro-alcoolique à 30 % en éthanol. Dans le cas de l'extraction avec de l'éthanol à 30 %, la solution contenant l'extrait est réduite par distillation à pression réduite, puis lyophilisée à -80°C. Les rendements moyens d'extraction par rapport à la matière sèche de départ et les taux d'oxyacanthine dans l'extrait sont rassemblés au tableau I ci-après.

20

TABLEAU I

Parties de la plante	Rendement d'extraction			Taux d'oxyacanthine		
	méthanol	éthanol 30 %	acétate d'éthyle	méthanol	éthanol 30 %	acétate d'éthyle
racines	6 %	10 %		2 %	3-4 %	
tiges	5 %		< 1 %	1 %		2 %

Exemple 3Préparation d'une composition selon l'invention comprenant un mélange de sulfate de bases tertiaires de Berberis vulgaris associé à un mélange de saponines de Medicago sativaA - Préparation d'un mélange de saponines de racines de luzerne (Medicago sativa)

On prend 1 kg de poudre de racines de luzerne que l'on met à macérer dans 6 l de méthanol pendant 2 h. La suspension est

portée au reflux pendant 3 h. Après refroidissement on filtre, et les marcs sont à nouveau soumis au traitement précédent avec du méthanol neuf. On répète l'opération 3 fois. Les phases méthanoliques sont réunies et évaporées sous vide. Le résidu est agité avec 200 ml d'éther éthylique. L'insoluble dans l'éther est récupéré par filtration et dissous dans 3 l d'eau qui sont extraits par du butanol normal saturé d'eau (3 l puis 2 x 2 l).

05 Les phases butanoliques sont réunies et évaporées sous vide.

10 Le résidu (environ 150 g) est dissous dans 1,5 l d'eau et dialysé contre de l'eau pure pendant 4 jours avec renouvellement quotidien de l'eau. Le contenu de la cellule dialysée est lyophilisé.

15 Avantageusement, on réalise une purification supplémentaire : le lyophilisat est dissous dans 300 ml de méthanol et jeté dans 1,5 l d'éther. Le précipité constitué du mélange de saponines est récupéré par filtration et séché une nuit sous vide, en présence de P_2O_5 . Le rendement moyen est de 30 g.

20 **B - Préparation de la composition selon l'invention**

On dissout successivement 0,1 g de mélange de sulfates de bases tertiaires d'écorces de racines de Berberis préparé selon l'exemple 1, et 0,1 g du mélange de saponines de luzerne obtenu à l'étape ci-dessus, dans un excipient (EX) de composition : 25 propylèneglycol 20 %, éthanol 63 %, eau 17 %.

30 On obtient ainsi une composition selon l'invention qui peut être utilisée telle quelle en application sur le cuir chevelu, en particulier pour retarder la chute des cheveux, stimuler leur pousse ou combattre les démangeaisons.

30

Exemple 4

Procédé d'obtention du chlorhydrate de méthyl-oxyacanthine

La méthylation a lieu sur l'oxyacanthine base.

35 A partir de 840 mg de sulfate, on extrait l'oxyacanthine de son sel par $CHCl_3$ (4 x 100 mL) en milieu alcalin (NaOH).

Après lavage à l'eau, séchage sur Na_2SO_4 et évaporation sous pression réduite à 40°C du CHCl_3 , la base obtenue pèse environ 706 mg. Le rendement est de 97 %.

On procède à la méthylation de l'oxyacanthine base au moyen de diazométhane par dissolution de la base dans 30 ml de méthanol, refroidissement à 0°C , puis addition progressive de 20 ml de solution éthérée de diazométhane à 3 g/l.

La réaction, contrôlée par chromatographie en couche mince, est poursuivie 24 h à 0°C .

La méthylation est confirmée par RMN.

On prépare ensuite le chlorhydrate en concentrant la solution méthanolique du produit méthylé sous pression réduite jusqu'à obtenir environ 10 ml. On procède ensuite à l'addition de 1,1 ml de mélange méthanol/HCl 2N, puis on réalise la précipitation du sel de chlorhydrate par addition de 50 ml d'éther sec.

Les précipités obtenus après filtration sont lavés par l'acétone froid.

Après évaporation de l'acétone, on obtient 653 mg de sel de chlorhydrate qui ajoutés à la lyophilisation des eaux mères donnent 95 mg supplémentaires, soit au total 748 mg du sel de chlorhydrate de méthyl-oxyacanthine, ce qui donne un rendement de 92 %.

Exemple 5

Incorporation d'un mélange de sulfates de bases tertiaires d'écorces de racines de Berberis vulgaris dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes

Un mélange de sulfates de bases tertiaires d'écorces de racines de Berberis vulgaris obtenu conformément à l'exemple 1 est incorporé dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou dans des liposomes selon la technique de préparation suivante :

on pèse :

- lécithine de soja : 18 g
- β -sitostérol : 2 g
- mélange de sulfates de bases tertiaires de l'exemple 1 : 1 g.

Ces constituants sont dissous dans un mélange constitué de 300 ml de dichlorométhane.

On évapore le mélange ainsi obtenu dans un ballon rotatif à température de 45⁰C.

Le film lipidique ainsi obtenu est alors repris et dispersé sous agitation dans de l'eau distillée qsp 750 g, à température ambiante pendant 12 h.

La suspension de vésicules lipidiques obtenue est ensuite homogénéisée par un traitement aux ultrasons pendant 15 min à 4⁰C, sous puissance de 200 W, par fraction de 150 ml.

La taille moyenne des liposomes ainsi obtenus est de 10 134,4 ± 8,4 nanomètres.

Selon une variante de réalisation avantageuse, on gélifie ensuite cette suspension en la mélangeant à 250 g de gel de Carbopol® 980 à 1,25 % préparé séparément de façon classique.

On obtient ainsi 1 000 g environ d'une suspension gélifiée de liposomes encapsulant le mélange de sulfates de bases tertiaires, dont la concentration est d'environ 0,1 % par rapport au poids total de la suspension.

Ce gel est appelé "composition I₆" et peut être utilisé tel quel dans le cadre de l'invention.

20

Exemple 6

Mise en évidence de l'activité de l'oxyacanthine utilisée seule ou associée à une saponine sur le système pilaire

Le test repose sur l'étude de l'activité des produits 25 selon l'invention sur le cycle pilaire de rats Sprague Dawley tous âgés de 23 j (j = jour). A cet âge, les cycles pilaires de tous les animaux sont encore synchrones.

Plus particulièrement, on cherche à mettre en évidence l'activité de ces produits sur la prolongation de la phase de 30 croissance des poils, dite "phase anagène".

On détermine en premier lieu le jour correspondant au nombre maximum de poils en phase anagène pendant le deuxième cycle pilaire commençant entre le 32e et le 35e j de vie des animaux.

Pour cela, on opère de la façon suivante. Les rats sont 35 tondus à 24 j sur la partie inférieure du dos, au niveau des flancs et de manière à ne laisser qu'une faible longueur de poils,

juste nécessaire pour permettre les épilations ultérieures. A partir du 28e j et à intervalle de temps sensiblement régulier (environ tous les 2 ou 3 j), on prélève à l'aide d'une pince à épiler une touffe de poils sur le côté gauche de l'animal au niveau du flanc. On observe à fort grossissement les bulbes de 10 poils pris au hasard dans cette touffe, et on compte le nombre de poils en phase anagène reconnaissables à la forme caractéristique du bulbe. On détermine ainsi le pourcentage de poils en phase anagène, en fonction du temps.

10 Pour chacune des trois séries d'expériences qui seront décrites plus loin, on réalise cette détermination sur un lot de 10 animaux. Pour ces trois lots, on a reporté au tableau II ci-après la moyenne des pourcentages de poils en phase anagène en fonction de l'âge exprimé en jours.

15

TABLEAU II

âge (jours)	28	30	32	35	37	39	42	44	46	49	51
1er lot	0	0	0	0	15	100	100	94	6	0	0
2e lot	0	0	0	0	27	98	85	80	39	0	0
3e lot	0	0	0	86	89	93	84	71	28	0	0

20 Il ressort de ces résultats que la phase anagène atteint son maximum au 39e j, avec une valeur proche de 100 %. Ainsi, à ce jour, pratiquement tous les poils de tous les animaux sont en croissance. Ensuite, le nombre de poils en phase anagène diminue, pour atteindre la valeur zéro vers 49 j.

25 Pour mettre en évidence la prolongation de la phase anagène, il suffira alors d'observer le ralentissement de la diminution du nombre de poils en phase anagène à partir de ce 39e j de vie des animaux.

30 La présente étude concerne les produits suivants :

- produit I_1 : Sulfate d'oxyacanthine du commerce à 0,1 % dans l'excipient EX décrit à l'exemple 3B,
- 35 - produit I_2 : "Extrait sulfate" de Berberis vulgaris selon l'exemple 1 à 0,1 % dans l'excipient EX,

- produit I_3 : Sulfate d'oxyacanthine du commerce à 0,1 % et mélange de saponines de racines de luzerne selon l'exemple 3A à 0,1 %, dans l'excipient EX,
- produit I_4 : Composition selon l'exemple 3B ("Extrait sulfate" de $B. vulgaris$ 0,1 %, mélange de saponines de luzerne selon l'exemple 3A 0,1 % dans l'excipient EX),
- produit I_5 : Composition analogue à celle de l'exemple 3B, si ce n'est que les concentrations sont respectivement 0,18 % pour l'"Extrait sulfate" et 0,09 % pour le mélange de saponines. La composition de l'excipient est identique,
- produit EX : Excipient EX tel que décrit à l'exemple 3B.

Les produits I_1 à I_5 sont des produits selon l'invention, 15 le produit EX est un produit témoin.

Trois séries d'expériences ont été effectuées pour tester les produits précités.

Les animaux sont tondus à 24 j, comme indiqué plus haut. On applique les produits à tester, sur la partie du dos qui a été 20 tondue, à partir du 25e j et jusqu'au 65e j, 6 j sur 7, à une dose évoluant avec le poids des animaux. Cette dose est de 0,5 ml au 25e j, et atteint 2 ml au 65e j.

Dans chacune de ces séries d'expériences, on détermine, comme plus haut, le pourcentage de poils en phase anagène.

25 La série 1 est conduite sur 40 animaux répartis en 4 lots de 10 animaux. Le premier lot, qui reçoit le produit EX, est désigné par l'expression "témoin excipient". Les 2e, 3e et 4e lots reçoivent respectivement les produits I_2 , I_3 et I_4 . Les résultats figurent au tableau III et aux figures 1, 3 et 2.

30 La série 2 est conduite sur 20 animaux répartis en 2 lots de 10 animaux. Le premier lot est le lot "témoin excipient". Le deuxième lot reçoit le produit I_1 . Les résultats figurent au tableau IV et à la figure 4.

35 La série 3 est également conduite sur 20 animaux répartis sur 2 lots : un lot "témoin excipient" et un lot recevant le produit I_5 . Les résultats figurent au tableau V et à la figure 5.

Les résultats de cette étude trichocinétique (trichogramme en fonction du temps) sont, en valeurs moyennes, représentés sur les figures 1 à 5 annexées sur lesquelles on a représenté en ordonnée les pourcentages de poils en phase anagène, et en abscisse le temps, entre le 39e jour et le 51e jour de vie des animaux. Les tableaux III à V, ci-dessous, reportent les valeurs de surface obtenues sous les courbes entre le 39e j et le 51e j (S). Pour chaque valeur de surface, on détermine l'activité mesurée par rapport à l'excipient servant de témoin de référence. En effet, on comprend que, sur une période donnée, la surface comprise entre une courbe et l'axe des abscisses est proportionnelle à la quantité de poils en phase anagène. Ainsi, la détermination de cette surface sous chaque courbe permet de comparer quantitativement l'activité des produits, quant à l'augmentation des taux de poils en phase anagène, les uns par rapport aux autres et/ou par rapport aux témoins.

Le maximum du taux de poils en phase anagène chez le lot "témoin absolu" se situant vers le 39e jour, la détermination de la surface sous la courbe à partir de cette date permet d'apprécier pour chaque produit son effet sur la prolongation de la phase anagène, notamment par rapport aux témoins.

ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Comparaison des surfaces de courbes

25 S : surface (exprimée en % x jour) sous la courbe correspondant aux produits I_1 à I_5 ou à l'excipient EX entre le 39e jour et le 51e jour.

T_e : témoin excipient EX

30 P_a : pourcentage de prolongation de la phase anagène (par rapport au témoin excipient)

$$P_a = \frac{S_I - S_{EX}}{S_{EX}} \times 100$$

TABLEAU III

	T_e	I_2 (figure 1)	I_4 (figure 2)	I_3 (figure 3)
05	S 620,5	638	667,5	677,5
	P_a % 0	2,8	7,6	9,2

10

TABLEAU IV

		T_e	I_1 (figure 4)
15	S	639	657
	P_a %	0	+ 2,8

20

TABLEAU V

		T_e	I_5 (figure 5)
25	S	563	625,5
	P_a %	0	11,1

Sur les figures 1 à 5 annexées, les courbes joignant les cercles blancs correspondent aux résultats obtenus avec l'excipient témoin. A la figure 1, la courbe avec les triangles avec la pointe en bas correspond à l'emploi de la préparation I_2 ne contenant que l'"Extrait sulfate" de Berberis vulgaris à 0,1 % dans l'excipient. A la figure 2, la courbe avec les triangles ayant la pointe tournée vers le haut est relative à la préparation I_4 contenant

l'"Extrait sulfate" de *B. vulgaris* à 0,1 % associé aux saponines de racines de luzerne selon l'exemple 3A à 0,1 % dans l'excipient. A la figure 3, la courbe reliant les croix est obtenue avec le produit I_3 contenant du sulfate d'oxyacanthine du commerce à 0,1 % 05 associé aux saponines de racines de luzerne à 0,1 % dans l'excipient. A la figure 4, la courbe avec les losanges correspond à l'emploi de la préparation I_1 ne contenant que du sulfate d'oxyacanthine du commerce à 0,1 % dans l'excipient. Enfin, à la 10 figure 5, la courbe reliant les carrés est relative à la composition I_5 contenant l'"Extrait sulfate" de *Berberis vulgaris* à 0,18 % associé aux saponines de racines de luzerne selon l'exemple 3A à 0,09 %.

A partir des tableaux III à V, on observe que, par rapport aux témoins, la surface S représentant le taux de poils en 15 phase anagène (phase de croissance), augmente sensiblement avec les produits de l'invention contenant l'"Extrait sulfate" de *Berberis vulgaris* incluant le sulfate d'oxyacanthine, ce phénomène étant d'autant plus net lorsque cet extrait ou le sulfate d'oxyacanthine est associé aux saponines de luzerne. En outre, on voit nettement 20 sur les figures 1 à 5 que tous les produits de l'invention testés prolongent la phase de pousse des poils (phase anagène), puisqu'on observe dans le temps un pourcentage de poils anagènes plus élevé que chez les animaux témoins, donc un ralentissement de la diminution du nombre de poils anagènes, et un pourcentage non nul pendant 25 plus longtemps.

Ainsi, il est clair que ces essais démontrent que l'oxyacanthine seule ou combinée avec au moins une saponine, par l'augmentation de la durée de la phase anagène, retarde très nettement la chute des cheveux, ce qui constitue une propriété particulièrement inattendue. 30

Exemple 7

Mise en évidence de l'activité d'un mélange de sulfates de bases tertiaires d'écorces de racines de Berberis vulgaris incorporé en liposomes, en comparaison notamment avec le minoxidil

05 On procède selon le même protocole qu'à l'exemple précédent, sur des rats Sprague Dawley tous âgés de 23 j (j = jour).

10 Toutefois, dans la présente expérimentation, sans doute en raison de l'époque différente de l'année à laquelle celle-ci a été effectuée, le jour correspondant au nombre maximum de poids en phase anagène est le 42e j.

15 La présente étude concerne les produits suivants :

- produit I_2 : "extrait sulfate" de Berberis vulgaris selon l'exemple 1 à 0,1 % dans l'excipient EX précité,
- produit I_6 : gel contenant l'"extrait sulfate" de Berberis vulgaris incorporé en liposomes selon l'exemple 5,
- produit L comparatif : gel liposomal préparé selon l'exemple 5, si ce n'est qu'il ne contient aucune substance active selon l'invention,
- produit M comparatif : minoxidil (témoin positif) à 2 % dans l'excipient EX précité.

20 L'étude est conduite sur 50 animaux répartis en 5 lots de 10 animaux.

25 Le premier et le deuxième lot reçoivent respectivement les produits I_2 et I_6 selon l'invention. Le troisième lot reçoit le produit L, le quatrième le produit M et le cinquième, lot témoin T, ne reçoit aucun produit. Les résultats figurent au tableau VI et aux figures 6 et 7, suivant une présentation analogue à celle des résultats de l'étude de l'exemple précédent.

30 ACTIVITE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Comparaison des surfaces de courbes.

35 S : surface (exprimée en % x jour) sous la courbe correspondant aux produits I_2 et I_6 , L, M et à celle du lot témoin T, du 42e au 53e jour.

05 P_{aT} : pourcentage de prolongation de la durée de la phase anagène (par rapport au témoin T)

$$P_{aT} = \frac{S_I - S_T}{S_T} \times 100$$

10 A_M : activité sur la prolongation de la durée de la phase anagène par rapport au minoxidil, témoin positif.

$$A_M = \frac{S_I}{S_M} \times 100$$

15 TABLEAU VI

	T lot témoin	L	I_2	I_6	M
16	S	625,5	643,5	636	674,5
17	P_{aT}	0	3,20	1,68	7,83
18	A_M	120	124	122	130
19					100

20 Sur les figures annexées 6 et 7, les courbes joignant les triangles ayant la pointe tournée vers le bas sont relatives aux résultats du produit I_2 , "Extrait sulfate" de Berberis vulgaris à 0,1 % dans l'excipient EX, celles reliant les triangles ayant leur pointe tournée vers le haut sont relatives aux résultats du produit 25 I_6 , gel de liposomes incorporant l'"Extrait sulfate" de Berberis vulgaris. Dans la figure 6, la courbe reliant les cercles blancs correspond aux résultats pour le lot témoin T, et celle reliant les ronds noirs correspond aux résultats du produit de comparaison L, gel liposomal précité. Dans la figure 7, la courbe reliant les 30

croix correspond aux résultats pour le produit de comparaison M, minoxidil à 2 % dans l'excipient EX.

A partir du tableau VI, on observe que, par rapport au lot témoin, la phase anagène est prolongée sensiblement non seulement dans les lots ayant reçu les produits de l'invention I_2 et I_6 , mais également dans celui ayant reçu le produit L, gel liposomal (liposomes vides dits "blancs"). Ce dernier phénomène observé est sans doute dû à l'activité intrinsèque des liposomes préparés selon le procédé décrit plus haut, au niveau des follicules pileux, sur la croissance du poil. Par contre, il apparaît clairement une synergie entre les liposomes et l'"Extrait sulfate" lorsque celui-ci est incorporé, car le pourcentage de prolongation de la phase anagène P_{aT} pour le produit I_6 est très nettement supérieur à la somme de ceux correspondant respectivement au produit L et au produit I_2 .

Par ailleurs, les résultats obtenus pour l'activité A_M par rapport au minoxidil, montrent que l'activité des produits de l'invention est très nettement supérieure. Il semble en effet que le minoxidil ne présente aucune action sur la prolongation de la phase anagène, bien au contraire. Toutefois, les résultats de notre étude sur la période précédent le 42e j, non rapportés ici, montre une activité très supérieure du minoxidil au début de cette phase, c'est-à-dire une activité importante sur la stimulation de la repousse des cheveux.

Ainsi, il est clair que ces essais démontrent d'une part que des extraits de plante contenant de l'oxyacanthine incorporés dans des liposomes, par une augmentation de la durée de la phase anagène plus importante que dans le cas où ces extraits ne sont pas incorporés, présentent une activité améliorée pour retarder la chute des cheveux, et d'autre part que les produits de la présente invention possèdent une activité supérieure à celle du minoxidil, dans cette application, ce qui constitue un avantage particulièrement inattendu.

On donnera ci-après divers exemples de formulation de compositions cosmétiques.

Exemple 8Lotion capillaire retardant la chute des cheveux

	extrait hydro-éthanolique 30 % d'écorces de racines de Berberis vulgaris selon l'exemple 2	0,05 g
05	saponines de racines de luzerne selon l'exemple 3A	0,05 g
	Ceraphyl 60 [®]	0,10 g
	éthanol absolu	25,00 g
	Phenonip [®]	0,40 g
10	Cremophor RH40 [®]	0,50 g
	excipient aqueux parfumé	qsp 100,00 g

Exemple 9Lotion capillaire tonique anti-chute

15	sulfate d'oxyacanthine	0,10 g
	saponines de racines de luzerne selon l'exemple 3A	0,10 g
	BHA	0,05 g
	Ceraphyl 60 [®]	0,09 g
	Cremophor RH40 [®]	0,50 g
20	éthanol	32,00 g
	eau + parfum	qsp 100,00 g

Exemple 10Lotion stimulante capillaire coiffante anti-chute

25	"Extrait sulfate" de Berberis vulgaris selon l'exemple 1	0,20 g
	saponines de racines de luzerne selon l'exemple 3A	0,20 g
	Ceraphyl 60 [®]	0,10 g
	éthanol	40,00 g
30	BHA	0,01 g
	propylèneglycol	4,00 g
	Cremophor RH40 [®]	0,50 g
	eau + parfum	qsp 100,00 g

Exemple 11Gel traitant capillaire prolongeant la phase de croissance des cheveux

05	"Extrait sulfate" de Berberis vulgaris selon l'exemple 1	0,05 g
	saponines de racines de Luzerne selon l'exemple 3A	0,02 g
10	éthanol	30,00 g
	Cremophor RH40 [®]	0,50 g
	gel de Carbopol 980 [®] à 2 %	50,00 g
10	eau	qsp 100,00 g

Exemple 12Lotion capillaire anti-prurit

15	extrait hydro-éthanolique 30 % de tiges de Berberis vulgaris selon l'exemple 2	0,15 g
	Ceraphyl 60 [®]	0,15 g
	éthanol	30,00 g
	Phenonip [®]	0,40 g
	huile de ricin hydrogénée éthoxylée	0,50 g
20	excipient aqueux parfumé	qsp 100,00 g

Exemple 13Emulsion calmante pour la peau

25	Phase A Tefose 1500 [®]	7,00 g
	alcool cétylique	2,00 g
	huile de paraffine	20,00 g
	squalane	5,00 g
	Phase B Cremophor RH40 [®]	0,50 g
30	extrait hydro-éthanolique 30 % de tiges de B. vulgaris	0,10 g
	Phase C gel de Carbopol 980 [®] à 2,5 %	12,00 g
	Phase D Germaben II [®]	0,8 g

On solubilise l'extrait de tiges de Berberis dans le Cremophor RH40[®] à chaud, on ajoute l'eau et on chauffe à 80[°]C.

05 A cette phase, on incorpore la phase A portée préalablement à 80[°]C. On homogénéise. On incorpore ensuite à 60[°]C la phase C sous homogénéisation, puis on laisse refroidir à 40[°]C et on incorpore la phase D. Enfin, on maintient l'homogénéisation de l'émulsion jusqu'à température ambiante pendant environ 1 h.

Exemple 14

10 Emulsion calmante pour la peau

<u>Phase A</u>	Cremophor A6 [®]	2,00 g
	Cremophor A25 [®]	2,00 g
	monostéarate de glycérol	3,00 g
	alcool cétylique	3,00 g
15	huile de paraffine	6,00 g
	huile d'amande douce	6,00 g
	squalane	2,20 g
<u>Phase B</u>	extrait hydro-éthanolique 30 % d'écorce de racine de B. vulgaris	0,10 g
20	p-hydroxybenzoate de méthyle	0,15 g
	glycérine	4,00 g
	eau	71,55 g

On chauffe séparément les phases A et B à 80[°]C.

25 Lorsque ces phases sont homogènes et à la même température, on incorpore la phase B dans la phase A sous agitation, que l'on maintient jusqu'à ce que l'émulsion revienne à la température ambiante, soit pendant environ 1 h à 1 h 30.

Exemple 15

30 Lotion capillaire anti-chute

Chlorhydrate de méthylloxyacanthine préparé selon l'exemple 4.....	0,05 g
propylèneglycol.....	10 g
alcool éthylique 95 %.....	30 g
35 excipient aqueux parfumé qsp	100 g

Exemple 16Composition dermo-cosmétique"Duo" pour ralentir la chute des cheveux et stimuler leur repousse

05 Ce "duo" se présente sous la forme de deux produits A et B conditionnés séparément, dans deux récipients placés côté à côté, mais se mélangeant extemporanément au moment de l'emploi. Par exemple, on peut utiliser pour cela un dispositif basé sur le principe de celui décrit dans le document FR-A-2 603 558, ou de 10 celui commercialisé par la~~société~~ VALOIS-France, sous le nom de DUOPACK®.

Produit A :

15 Gel liposomal incorporant un mélange de sulfates de bases tertiaires d'écorces de racines de Berberis vulgaris, selon l'exemple 5, dans lequel peuvent être rajoutés conservateurs et parfums..., 30 ml.

Produit B : 10 ml de la composition suivante :

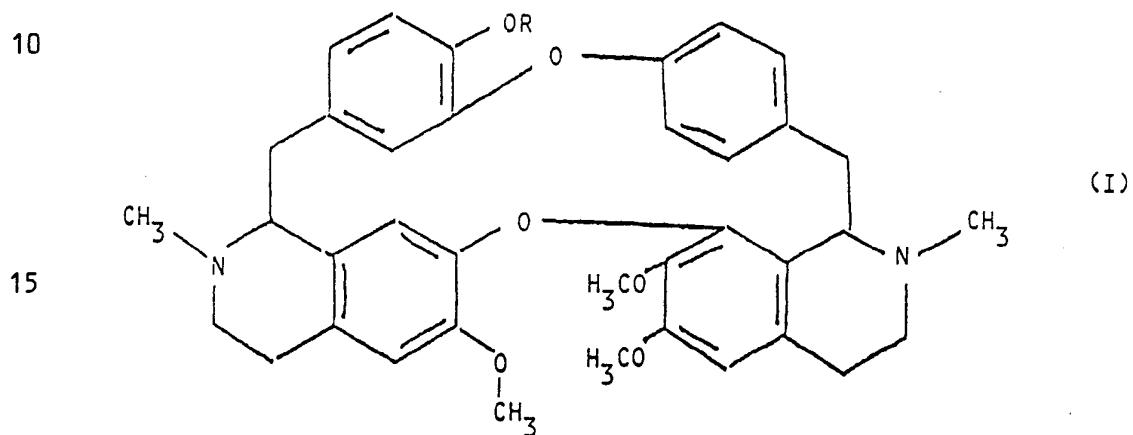
20	minoxidil.....	8 %
	propylèneglycol.....	20 %
	éthanol à 95 %.....	63 %
	excipient aqueux parfumé qsp 100 %.....	10 ml

25 Le dispositif est de préférence réglé par construction de manière à délivrer simultanément 3 volumes au moins de produit A pour un volume de produit B, de sorte que la concentration de l'excipient alcoolique de B ne soit pas telle que les liposomes de A soient destabilisés.

30 Ce "duo" est utilisé de préférence en traitement d'attaque, à raison d'une application sur le cuir chevelu matin et soir pendant 3 mois.

REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique, en particulier destinée à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute, ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre d'ingrédient actif, une quantité cosmétiquement efficace d'oxyacanthine, ou de l'un de ses dérivés ou sels, de préférence de formule (I) suivante :



20 dans laquelle R représente l'hydrogène (oxyacanthine), une chaîne hydrocarbonée en C_1-C_{12} ou un radical acyle en C_2-C_{12} , la chaîne hydrocarbonée et le radical acyle peuvent être saturés ou non, linéaires, ramifiés ou en partie cycliques, notamment aromatiques ;

25 R représente en particulier un radical méthyle, hexyle, décyle, acétyle, propionyle, butanoyle, pentanoyle, hexanoyle, octanoyle, encore mieux méthyle, acétyle ou propionyle ; d'un de ses sels d'addition d'acide, en particulier cosmétiquement acceptable ;

30 ou d'un extrait de plante contenant l'oxyacanthine ou ses dérivés ou sels précités.

2. Composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, en particulier destinée à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute, ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu, caractérisée en ce qu'elle comprend, à titre d'ingrédient actif, une quantité cosmétiquement ou pharmaceuti-

5 tiquement efficace d'une association constituée par l'oxyacanthine, l'un de ses dérivés ou sels, de préférence de formule (I) précitée ou l'un de ses sels d'addition d'acide, en particulier cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable, ou d'un extrait de plante en contenant, et au moins une saponine.

10 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle contient du sulfate d'oxyacanthine ou un mélange de sulfates de bases tertiaires incluant le sulfate d'oxyacanthine, ce mélange étant généralement préparé à partir d'un extrait de plante.

15 4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait de plante précité est un extrait de plante choisie parmi les espèces suivantes : Berberis, en particulier B. amurensis Ruper., B. boliviana Lechl., B. bumeliaefolia Schneid., B. buxifolia, B. chingii Cheng., B. coriaria, B. cretica, B. dielsiana Fedde., B. integerrima, B. julianae Schneid., B. koreana Palib, B. laurina, B. nummularia, B. oblonga, B. orthobotrys, B. paucidentata Rusby, B. polyantha Hemsl., B. poiretii Schneid., B. pseudambalata, B. sargentiana Schneid., B. silva-taroucana Schneid., B. soulieana Schneid., B. stolonifera, B. verna Schneid., B. vulgaris ou épine vinette, B. wilsonae Hemsl. ; Mahonia, en particulier M. repens, M. aquifolia ; Laurelia, en particulier L. sempervirens ; Coccus, en particulier C. laurifolius ; Xanthorhiza, en particulier X. simplicissima, les parties de plante utilisées pour la préparation dudit extrait étant les feuilles, les tiges, les racines, les baies, et de préférence l'écorce des tiges ou des racines.

20 5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'extrait précité est un extrait de Berberis à l'exclusion de Berberis thunbergii, de préférence choisi parmi B. vulgaris, B. cretica, B. pseudambalata, B. stolonifera, B. laurina , en particulier un extrait d'écorce de racines de cette plante.

25 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la concentration pondérale en oxyacanthine, en l'un de ses dérivés ou en l'un de ses sels d'addition

d'acide précités, par rapport au poids total de la composition, est comprise entre 0,001 % et 5 %, de préférence entre 0,01 % et 2 %.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisée en ce que la saponine précitée est choisie parmi le groupe des saponines stéroïdiques, notamment les saponines à sapogénine du type "diosgénine" et celles à sapogénine du type "sarsapogénine", et des saponines triterpéniques, notamment les saponines à sapogénine de structure "oléanane", telles que l'acide oléanolique, l'acide médicagénique, le sapogénol ou l'hédéragénine, et celles à sapogénine de structure "ursane", telles que l'acide ursolique ou l'acide asiatique.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisée en ce que la saponine précitée est extraite de l'une des plantes suivantes : *Tribulus terrestris*, *Dioscorea*, *Smilax excelsa*, *Paris polyphylla*, *Cornus florida*, *Yucca*, *Smilax aristolochiaefolia*, *Asparagus officinalis*, *Hedera helix*, *Medicago* - en particulier *Medicago sativa* ou *luzerne* -, *Centella asiatica*, *Trigonella fenugraecum*.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient un mélange de saponines extrait de l'une des plantes précitées, en particulier de *Medicago sativa*.

10. Composition selon l'une des revendications 2 à 9, caractérisée en ce que les proportions relatives d'oxyacanthine ou de l'un de ses sels d'addition d'acide ou un extrait de plante en contenant et d'une saponine ou d'un mélange de saponines précités sont comprises entre 10/1 et 1/10 en poids, de préférence ce rapport est de 1/1 en poids.

11. Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre au moins une autre substance active, à une concentration efficace, choisie parmi la quinine ou ses dérivés, les rubéfiants tels que le nicotinate de méthyle, un surnageant de culture de fibroblastes de papilles, des hydrolysats de kératine, des oligo-éléments tels que zinc, sélénium, cuivre, des inhibiteurs de 5- α -réductase tels que : progestérone, cyprotérone acétate, Minoxidil, acide azélaïque et ses dérivés, un 4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la

17- β -N,N-diéthylcarbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -androstan-3-one, ou encore un extrait de *Serenoa repens*.

12. Composition selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle comprend une association d'oxyacanthine, 05 ses dérivés ou ses sels, ou un extrait en contenant, tel qu'un extrait de *B. vulgaris*, avec le minoxidil, de préférence l'oxyacanthine, ses dérivés ou sels, où les extraits en contenant sont incorporés en phases lamellaires lipidiques hydratées ou en liposomes, le tout étant mélangé dans un excipient compatible avec ces 10 produits actifs, ou bien l'association est réalisée à partir des produits conditionnés séparément, soit sous forme d'un mélange effectué extemporanément, au moment de l'utilisation, soit par application sensiblement simultanée ou successive de ces produits sur les zones à traiter.

15 13. Utilisation, à titre d'ingrédient actif, de l'oxyacanthine, de l'un de ses dérivés ou sels, de préférence de formule (I) précitée, de l'un de ses sels d'addition d'acide, en particulier cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, ou d'un 20 extrait de plante en contenant, seul ou en association avec au moins une saponine, pour la fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique, notamment dermatologique, destinée à stimuler la pousse des cheveux, à retarder leur chute ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée 25 en ce que l'ingrédient actif est le sulfate d'oxyacanthine ou un mélange de sulfates de bases tertiaires incluant le sulfate d'oxyacanthine, ce mélange étant généralement préparé à partir d'un extrait de plante.

15. Utilisation selon la revendication 13 ou 14, caractérisée 30 en ce que l'extrait de plante précité est un extrait de plante choisie parmi les espèces suivantes : *Berberis*, en particulier *B. amurensis* Rupr., *B. boliviiana* Lechl., *B. bumeliaefolia* Schneid., *B. buxifolia*, *B. chingii* Cheng., *B. coriaria*, *B. cretica*, *B. dielsiana* Fédde., *B. integerrima*, *B. julianea* Schneid., *B. koreana* Palib., *B. laurina*, *B. nummularia*, *B. oblonga*, 35 *B. orthobotrys*, *B. paucidentata* Rusby, *B. polyantha* Hemsl.,

05 B. *poiretii* Schneid., B. *pseudambalata*, B. *sargentiana* Schneid., B. *silva-taroucana* Schneid., B. *soulinea* Schneid., B. *stolonifera*, B. *vernae* Schneid., B. *vulgaris* ou épine vinette, B. *wilsonae* Hemsl. ; *Mahonia*, en particulier *M. repens*, *M. aquifolia* ; *Laurelia*, en particulier *L. sempervirens* ; *Cocculus*, en particulier : C. *laurifolius* ; *Xanthorhiza*, en particulier : *simplicissima*, les parties de plante utilisées pour la préparation dudit extrait étant les feuilles, les tiges, les racines, les baies, et de préférence l'écorce des tiges ou des racines.

10 16. Utilisation selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que l'extrait précité est un extrait de *Berberis* à l'exclusion de *Berberis thunbergii*, de préférence choisi parmi B. *vulgaris*, B. *cretica*, B. *pseudambalata*, B. *stolonifera*, B. *laurina*, en particulier un extrait d'écorce de racines de cette 15 plante.

17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisée en ce que la concentration pondérale en oxyacanthine ou en l'un de ses sels d'addition d'acide précités, par rapport au poids total de la composition, est comprise entre 20 0,001 % et 5 %, de préférence entre 0,01 % et 2 %.

18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisée en ce que la saponine précitée est choisie parmi le groupe des saponines stéroïdiques, notamment les saponines à sapogénine du type "diosgénine" et celles à sapogénine du type 25 "sarsapogénine", et des saponines triterpéniques, notamment les saponines à sapogénine de structure "oléanane", telles que l'acide oléanolique, l'acide médicagénique, le sapogénol ou l'hédéragénine et celles à sapogénine de structure "ursane", telles que l'acide ursolique ou l'acide asiatique.

30 19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 13 à 18, caractérisée en ce que la saponine précitée est extraite de l'une des plantes suivantes : *Tribulus terrestris*, *Dioscorea*, *Smilax excelsa*, *Paris polyphylla*, *Cornus florida*, *Yucca*, *Smilax aristolochiaefolia*, *Asparagus officinalis*, *Hedera helix*, *Medicago* - en particulier *Medicago sativa* ou luzerne -, *Centella asiatica*, *Trigonella fenugraecum*.

20. Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce qu'elle porte sur un mélange de saponines extrait de l'une des plantes précitées, en particulier de *Medicago sativa*.

05 21. Utilisation selon l'une des revendications 13 à 20, caractérisée en ce que les proportions relatives d'oxyacanthine ou de l'un de ses sels d'addition d'acide ou un extrait de plante en contenant et d'une saponine ou d'un mélange de saponines précités sont comprises entre 10/1 et 1/10 en poids, de préférence ce rapport est de 1/1 en poids.

10 22. Utilisation selon l'une des revendications 13 à 21, caractérisée en ce que la composition précitée comprend en outre au moins une autre substance active, à une concentration efficace, choisie parmi la quinine ou ses dérivés, les rubéfiants tels que le nicotinate de méthyle, un surnageant de culture de fibroblastes de 15 papilles, des hydrolysats de kératine, des oligo-éléments tels que zinc, sélénium, cuivre, des inhibiteurs de 5- α -réductase tels que : progestérone, cyprotérone acétate, Minoxidil, acide azélaïque et ses dérivés, un 4-méthyl-4-azastéroïde, en particulier la 17- β -N,N-diéthylo-carbamoyl-4-méthyl-4-aza-5- α -20 androstan-3-one, ou encore un extrait de *Serenoa repens*.

25 23. Utilisation selon l'une des revendications 13 à 22, caractérisée en ce que la composition précitée comprend l'association d'oxyacanthine, de l'un de ses dérivés ou sels, ou d'un extrait en contenant, tel qu'un extrait de *B. vulgaris*, avec le minoxidil ; de préférence l'oxyacanthine, ses dérivés ou sels ou les extraits en contenant, sont incorporés en phases lamellaires lipidiques hydratées ou en liposomes, le tout étant mélangé dans un excipient compatible avec ces produits actifs, ou bien l'association est réalisée à partir des produits conditionnés 30 séparément, soit sous forme d'un mélange effectué extemporanément, au moment de l'utilisation, soit par applications sensiblement simultanées ou successives de ces produits sur les zones à traiter.

35 24. Procédé de traitement destiné à favoriser la poussée des cheveux, à retarder leur chute ou à combattre le prurit, notamment le prurit du cuir chevelu, caractérisé en ce qu'il comprend l'application sur la zone à traiter, d'une quantité efficace, pour

réaliser ledit effet recherché, d'oxyacanthine, de l'un de ses dérivés ou sels, de formule (I) précitée, de l'un de ses sels d'addition d'acide ou d'un extrait de plante en contenant.

05 25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que l'oxyacanthine précitée, l'un de ses dérivés, l'un de leurs sels d'addition d'acide ou l'extrait de plante en contenant, est associé à au moins une saponine.

10 26. Procédé selon la revendication 24 ou 25, caractérisé en ce que l'oxyacanthine précitée, l'un de ses dérivés, l'un de leurs sels d'addition d'acide ou l'extrait de plante en contenant, est incorporé dans des phases lamellaires lipidiques hydratées ou des liposomes.

15 27. Procédé selon l'une des revendications 22 à 24, caractérisé en ce qu'on applique une composition contenant de 0,001 % à 5 % en poids d'oxyacanthine, de l'un de ses dérivés ou sels, de préférence de formule (I) précitée ou d'un extrait de plante en contenant par rapport au poids total de la composition.

20 28. Procédé selon l'une des revendications 24 à 27, caractérisé en ce qu'on associe l'oxyacanthine, l'un de ses dérivés ou sels, ou un extrait de plante en contenant, tel qu'un extrait de *B. vulgaris*, avec le minoxidil, de préférence l'oxyacanthine, ses dérivés ou sels, ou les extraits en contenant, est incorporé en phases lamellaires lipidiques hydratées ou en liposomes, le tout étant mélangé dans un excipient compatible avec 25 ces produits actifs, ou bien l'association est réalisée à partir des produits conditionnés séparément, soit sous forme d'un mélange effectué extemporanément au moment de l'utilisation, soit par applications sensiblement simultanées ou successives de ces produits sur les zones à traiter.

FIG.1

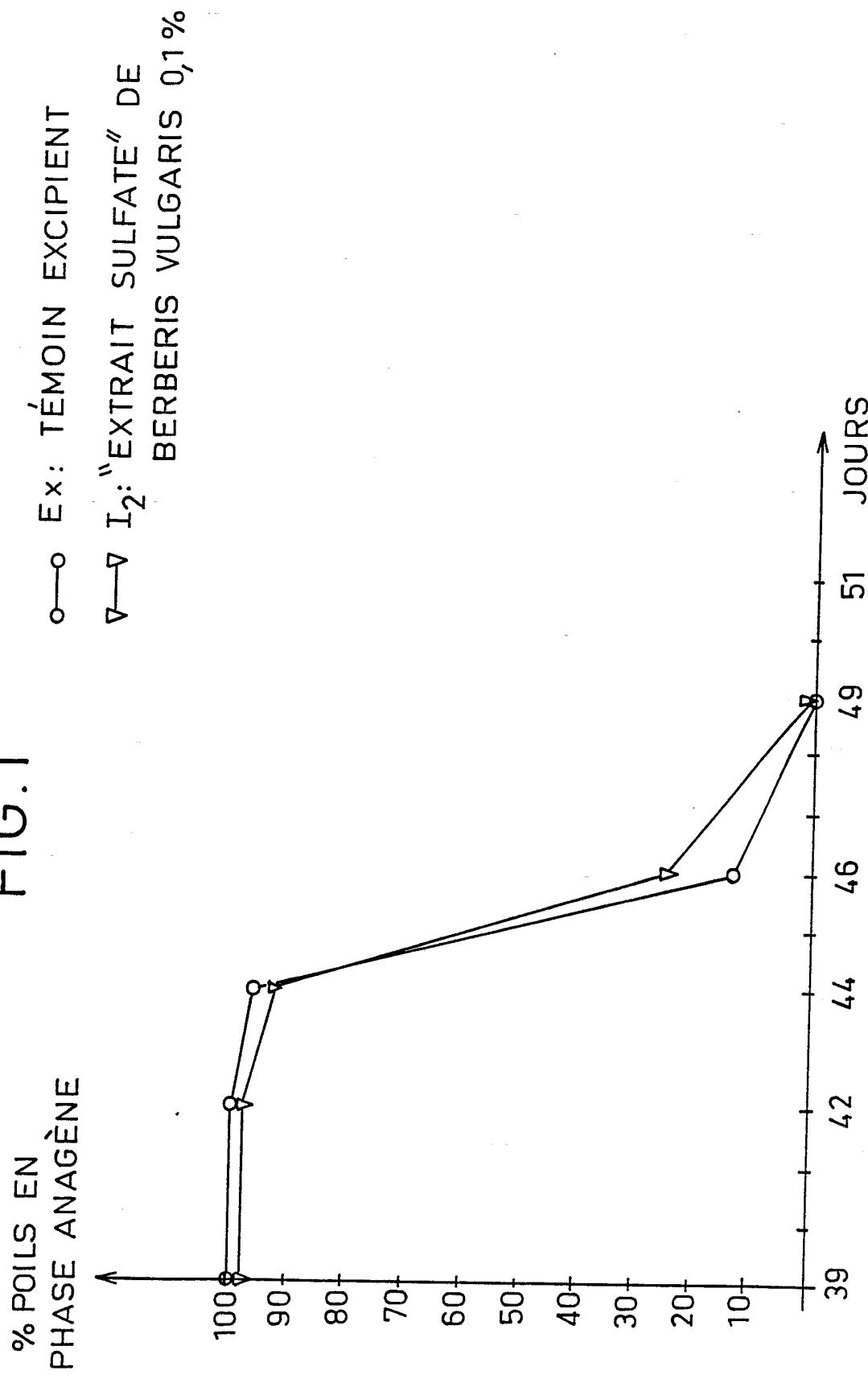
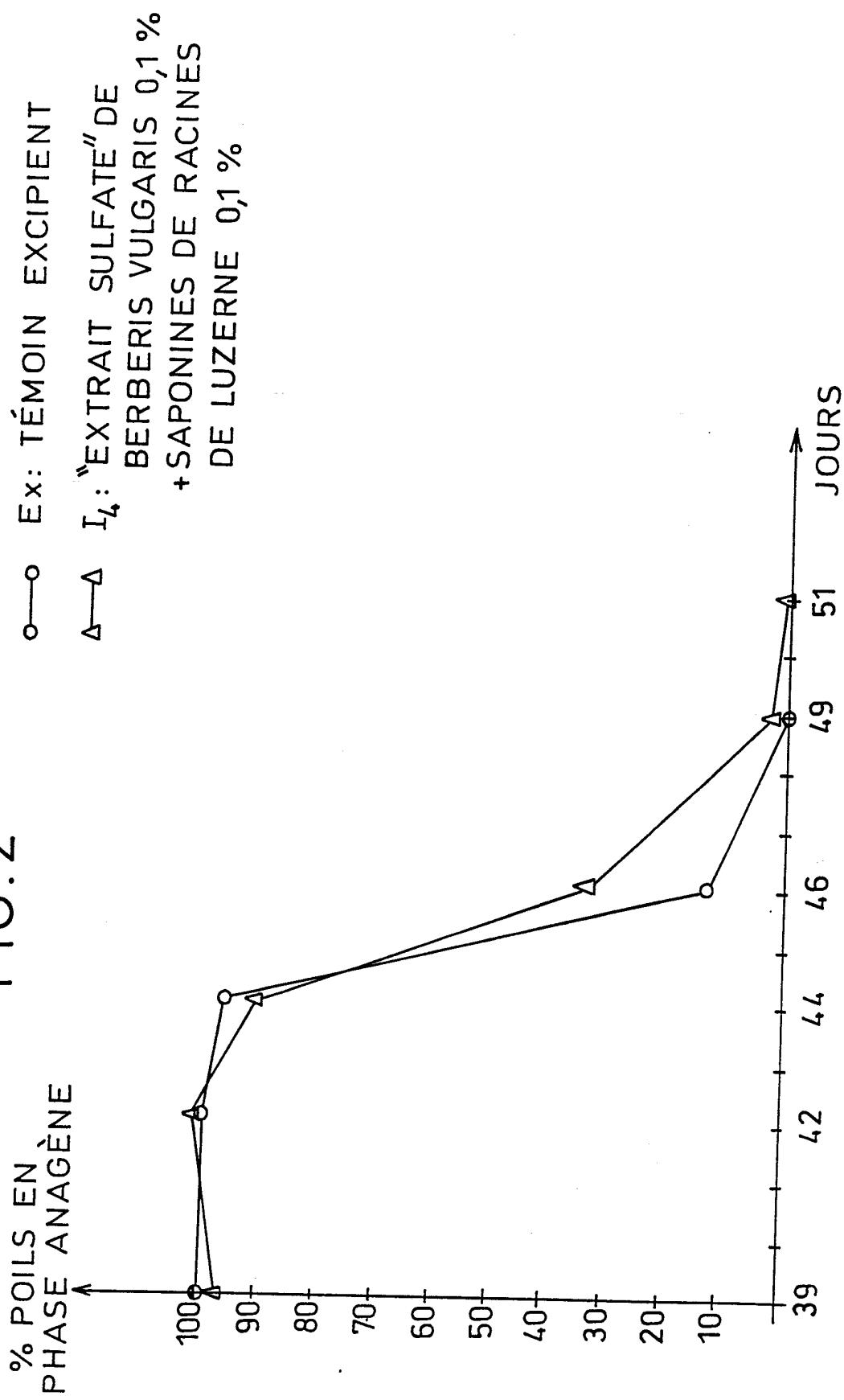
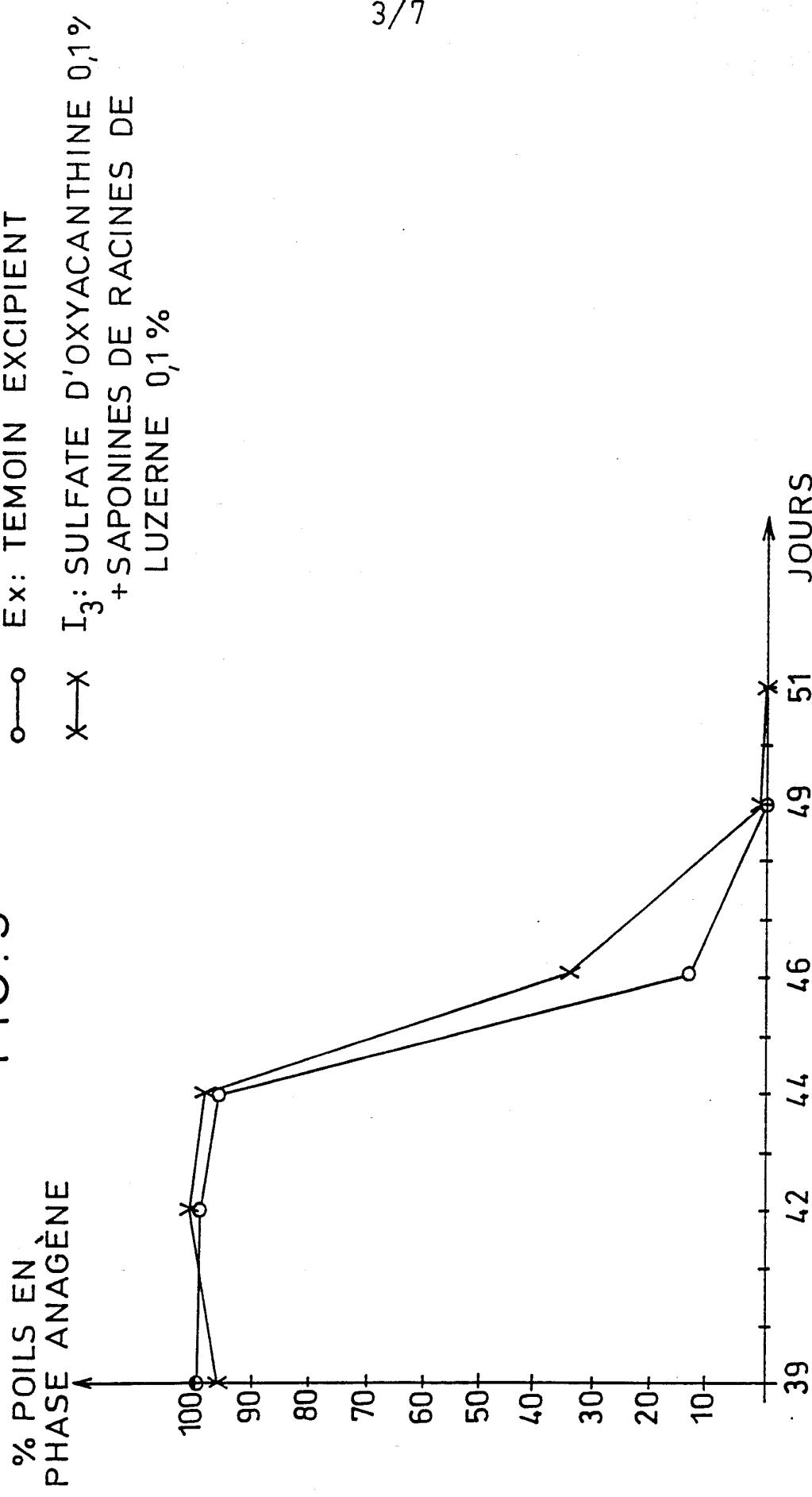


FIG. 2



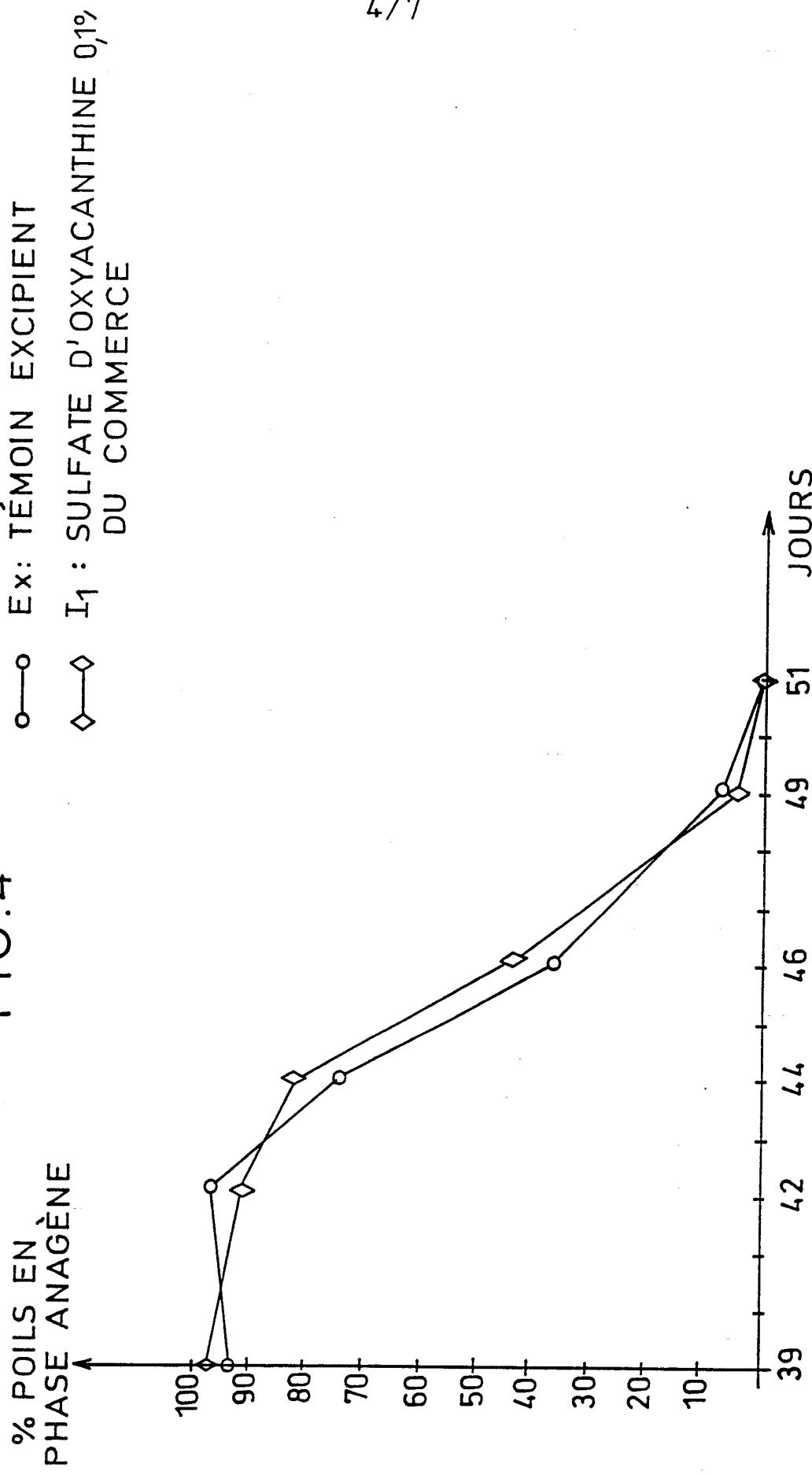
3/7

FIG. 3



4/7

FIG. 4



5/7

FIG. 5

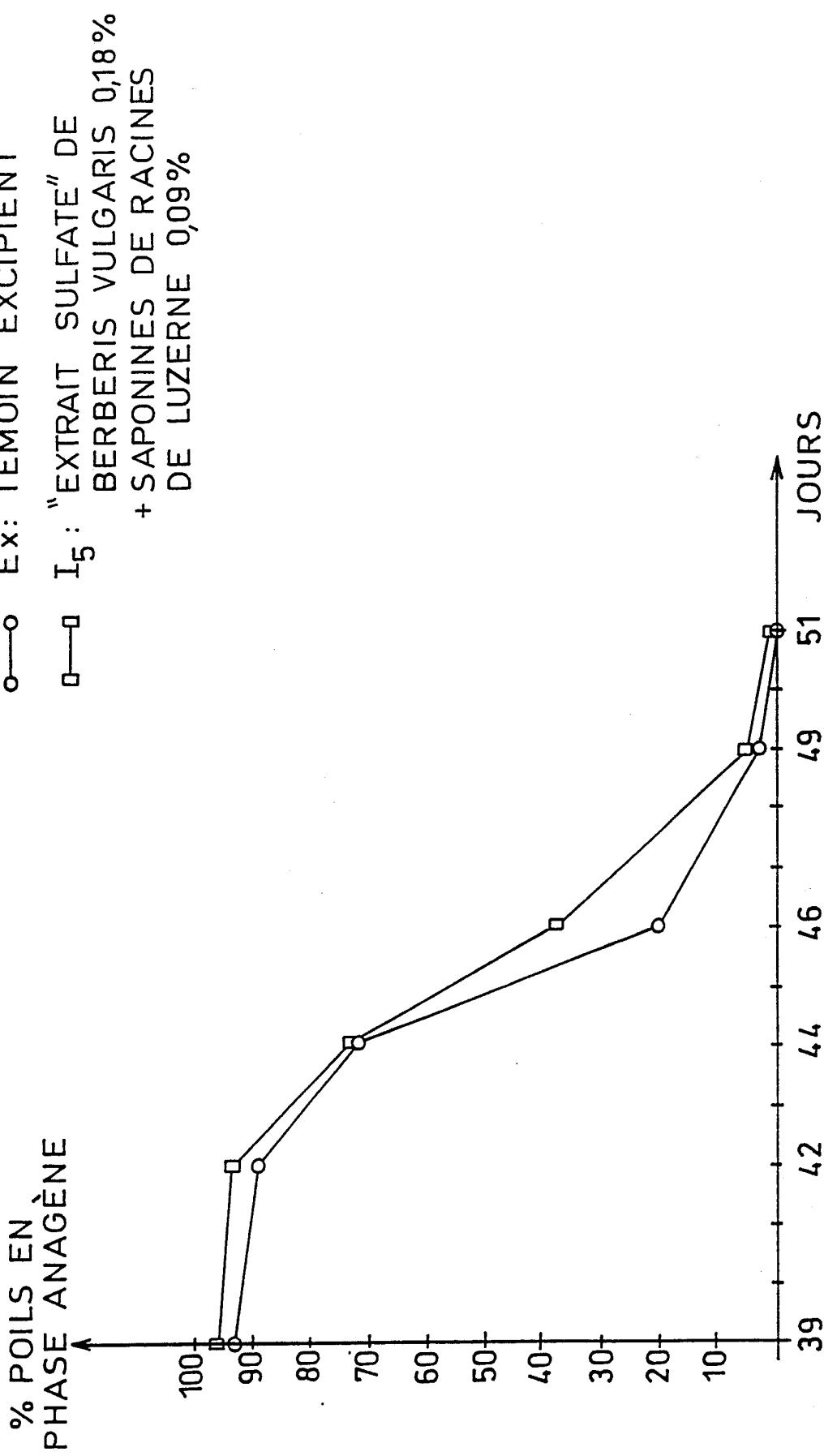
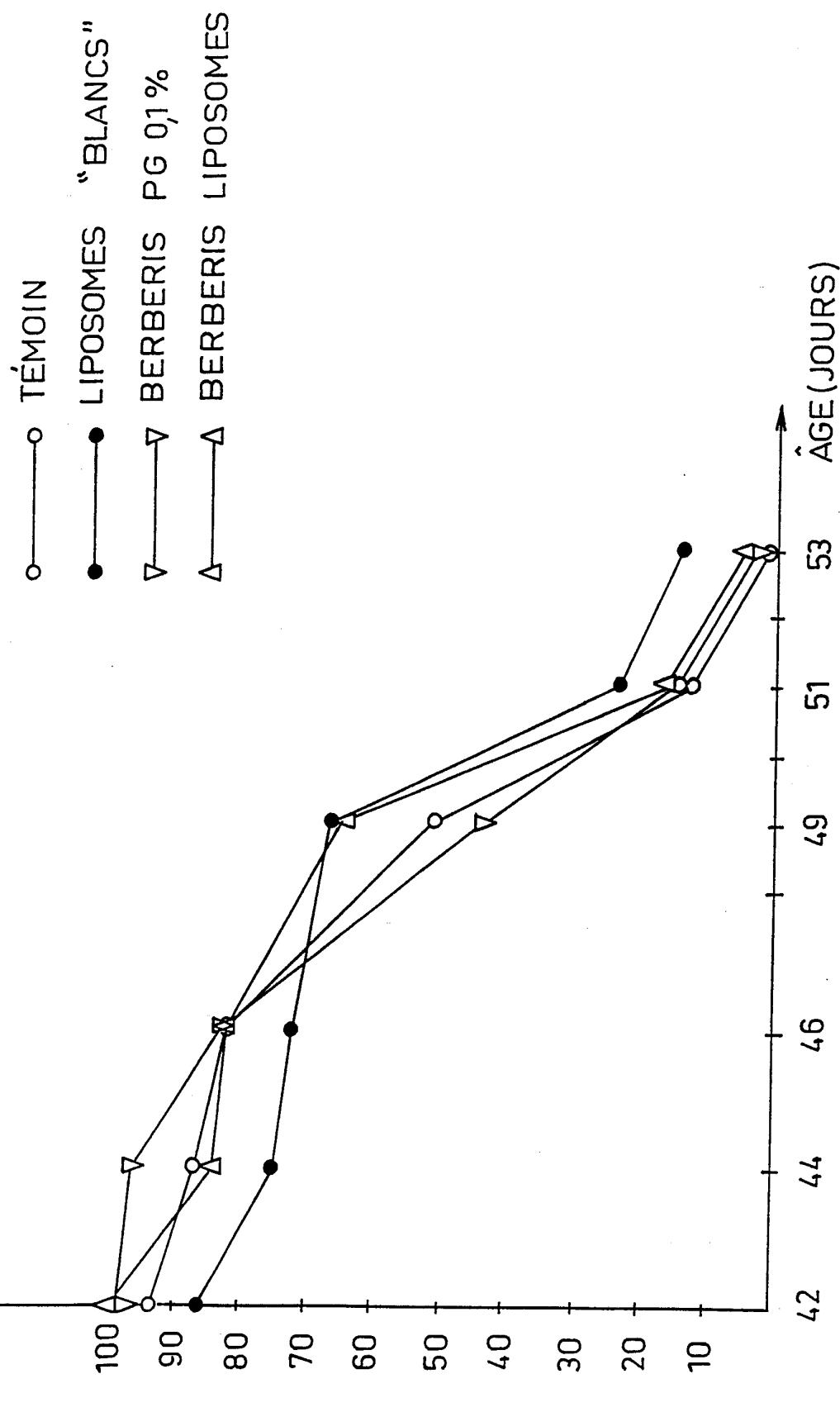


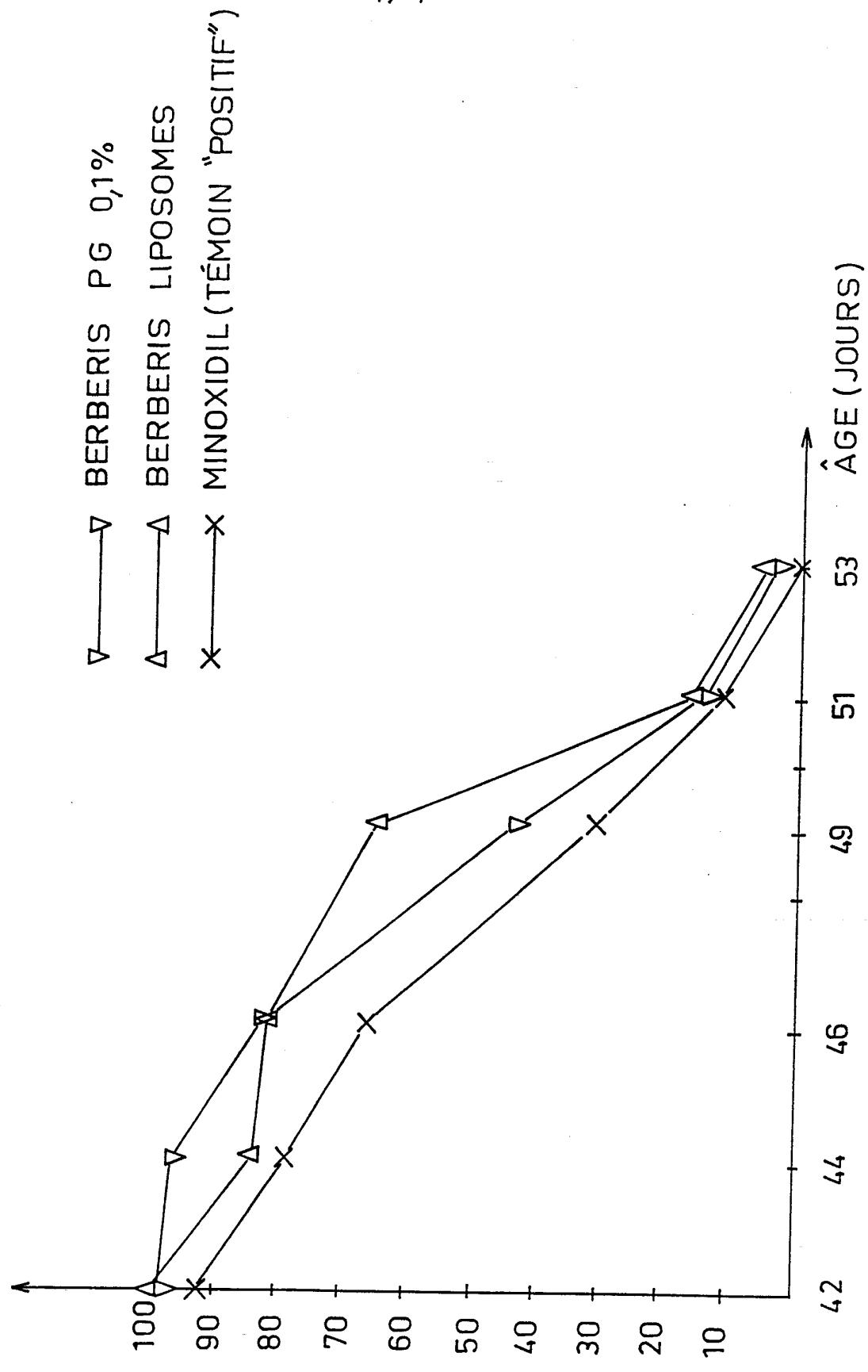
FIG. 6

% POILS EN
PHASE ANAGÈNE



7/7

FIG. 7
% POILS EN
PHASE ANAGÈNE



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR92/00235

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int.Cl.5 A61K 7/06; A61K 7/48; A61K 7/00

II. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched 7

Classification System	Classification Symbols
Int.Cl.5	A61K

Documentation Searched other than Minimum Documentation
to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN; Vol. 14; No. 211(C-715) (4154) 2 May 1990 & JP, A, 2 048 517 (SHISEIDO CO LTD) 19 February 1990; see abstract ---	1,6,13,17,24, 27
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN; Vol. 8, No. 199 (C-242) (1636) 12 September 1984 & JP, A, 59 088 411 (RAION K.K.) 22 May 1984 see abstract ---	1-28
A	FR, A,2 510 402 (JEAN ALBERT LEO DENAT) 4 February 1983; see the whole document ---	1-28
A	FR, A,2 609 390 (PIERRE NOGUES) 15 July 1988 see claims 1-8 ---	1-28
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN; Vol. 10, No. 71(C-334) (2128) 20 March 1986 & JP, A, 60 209 508 (KAKEN SHIYOUYAKU K.K.) 22 October 1985; see abstract ---	1-28
A	GB, A,2 050 166(L'OREAL) 7 January 1981 see claims 1-19 ---	1-28

* Special categories of cited documents: ¹⁰

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

IV. CERTIFICATION

Date of the Actual Completion of the International Search 24 July 1992 (24.07.92)	Date of Mailing of this International Search Report 19 August 1992 (19.08.92)
International Searching Authority European Patent Office	Signature of Authorized Officer

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	GB, A,2 136 812 (OSAKA CHEMICAL LABORATORY CO LTD) 26 September 1984; see claims 1-17 ---	1-28
A	EP, A,0 107 559 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 2 May 1984 see claims 1-13; & US, A,4 621 023 4 November 1986 cited in the application ---	12,23,26,28
A	EP, A,0 087 993 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 7 September 1983; see page 16, line 35- page 17 line 14; claims 1-30 & US, A,4 508 703 2 April 1985 cited in the application -----	12,23,26,28

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200235
SA 58613

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 24/07/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR-A-2510402	04-02-83	None		
FR-A-2609390	15-07-88	EP-A-	0277455	10-08-88
GB-A-2050166	07-01-81	LU-A- AU-B- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A,C FR-A,B JP-A- NL-A- US-A-	81256 531901 5837880 883266 1155060 644265 3018600 2456515 55157507 8002755 4800080	16-12-80 08-09-83 20-11-80 13-11-80 11-10-83 31-07-84 27-11-80 12-12-80 08-12-80 18-11-80 24-01-89
GB-A-2136812	26-09-84	JP-A- AU-A- DE-A- FR-A- US-A-	59175496 2305784 3400258 2543144 4594412	04-10-84 27-09-84 27-09-84 28-09-84 10-06-86
EP-A-0107559	02-05-84	FR-A- CA-A- JP-B- JP-C- JP-A- US-A-	2534487 1228779 1031414 1550218 59089620 4621023	20-04-84 03-11-87 26-06-89 23-03-90 23-05-84 04-11-86
US-A-4621023	04-11-86	FR-A- CA-A- EP-A,B JP-B- JP-C- JP-A-	2534487 1228779 0107559 1031414 1550218 59089620	20-04-84 03-11-87 02-05-84 26-06-89 23-03-90 23-05-84
EP-A-0087993	07-09-83	FR-A- CA-A- JP-B- JP-C-	2521565 1208133 1050449 1570147	19-08-83 22-07-86 30-10-89 10-07-90

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200235
SA 58613

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 24/07/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0087993		JP-A- 59031707	20-02-84	
		US-A- 4508703	02-04-85	
US-A-4508703	02-04-85	FR-A- 2521565	19-08-83	
		CA-A- 1208133	22-07-86	
		EP-A, B 0087993	07-09-83	
		JP-B- 1050449	30-10-89	
		JP-C- 1570147	10-07-90	
		JP-A- 59031707	20-02-84	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 92/00235

Demande Internationale No

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous)⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 A61K7/06; A61K7/48; A61K7/00

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté⁹III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ¹¹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 14, no. 211 (C-715)(4154) 2 Mai 1990 & JP,A,2 048 517 (SHISEIDO CO LTD) 19 Février 1990 voir abrégé ----	1,6,13, 17,24,27
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 8, no. 199 (C-242)(1636) 12 Septembre 1984 & JP,A,59 088 411 (RAION K.K.) 22 Mai 1984 voir abrégé ----	1-28
A	FR,A,2 510 402 (JEAN ALBERT LEO DENAT) 4 Février 1983 voir le document en entier ----	1-28
A	FR,A,2 609 390 (PIERRE NOGUES) 15 Juillet 1988 voir revendications 1-8 ----	1-28
		-/-

¹¹ Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2

24 JUILLET 1992

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

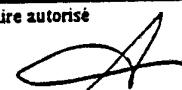
19 AUG 1992

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPEEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

SIATOU E.



III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 71 (C-334)(2128) 20 Mars 1986 & JP,A,60 209 508 (KAKEN SHIYOUYAKU K.K.) 22 Octobre 1985 voir abrégé ---	1-28
A	GB,A,2 050 166 (L'OREAL) 7 Janvier 1981 voir revendications 1-19 ---	1-28
A	GB,A,2 136 812 (OSAKA CHEMICAL LABORATORY CO LTD) 26 Septembre 1984 voir revendications 1-17 ---	1-28
A	EP,A,0 107 559 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 2 Mai 1984 voir revendications 1-13 & US,A,4 621 023 4 Novembre 1986 cité dans la demande ---	12,23, 26,28
A	EP,A,0 087 993 (PARFUMS CHRISTIAN DIOR) 7 Septembre 1983 voir page 16, ligne 35 - page 17, ligne 14; revendications 1-30 & US,A,4 508 703 2 Avril 1985 cité dans la demande ---	12,23, 26,28

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200235
SA 58613

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 23/07/92
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
FR-A-2510402	04-02-83	Aucun		
FR-A-2609390	15-07-88	EP-A-	0277455	10-08-88
GB-A-2050166	07-01-81	LU-A- AU-B- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A,C FR-A,B JP-A- NL-A- US-A-	81256 531901 5837880 883266 1155060 644265 3018600 2456515 55157507 8002755 4800080	16-12-80 08-09-83 20-11-80 13-11-80 11-10-83 31-07-84 27-11-80 12-12-80 08-12-80 18-11-80 24-01-89
GB-A-2136812	26-09-84	JP-A- AU-A- DE-A- FR-A- US-A-	59175496 2305784 3400258 2543144 4594412	04-10-84 27-09-84 27-09-84 28-09-84 10-06-86
EP-A-0107559	02-05-84	FR-A- CA-A- JP-B- JP-C- JP-A- US-A-	2534487 1228779 1031414 1550218 59089620 4621023	20-04-84 03-11-87 26-06-89 23-03-90 23-05-84 04-11-86
US-A-4621023	04-11-86	FR-A- CA-A- EP-A,B JP-B- JP-C- JP-A-	2534487 1228779 0107559 1031414 1550218 59089620	20-04-84 03-11-87 02-05-84 26-06-89 23-03-90 23-05-84
EP-A-0087993	07-09-83	FR-A- CA-A- JP-B- JP-C-	2521565 1208133 1050449 1570147	19-08-83 22-07-86 30-10-89 10-07-90

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9200235
SA 58613

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 23/07/92.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0087993		JP-A- 59031707		20-02-84
		US-A- 4508703		02-04-85
US-A-4508703	02-04-85	FR-A- 2521565		19-08-83
		CA-A- 1208133		22-07-86
		EP-A, B 0087993		07-09-83
		JP-B- 1050449		30-10-89
		JP-C- 1570147		10-07-90
		JP-A- 59031707		20-02-84