



(19) Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: AT 400 671 B

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2241/87

(51) Int.Cl.⁶ : A61K 7/06

(22) Anmelddatum: 4. 9.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 7.1995

(45) Ausgabedatum: 26. 2.1996

(30) Priorität:

8. 9.1986 LU 86574 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

EP 0129197A2 DE 3504695A1 GB 1167735A US 4139619A
US 4596812A

(73) Patentinhaber:

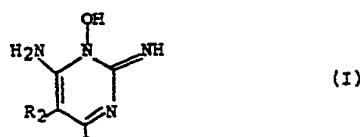
L'OREAL
F-75008 PARIS (FR).

(72) Erfinder:

GROLLIER JEAN FRANCOIS
PARIS (FR).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES MITTELS ZUR FÖRDERUNG UND STIMULIERUNG DES HAARWACHSTUMS UND ZUR VERRINGERUNG VON HAARAUSFALL

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall, wobei in einem kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbaren Milieu mindestens ein Pyrimidinderivat der Formel (I):



worin
R₁ die Gruppe



zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden können, der ausgewählt ist unter einer Aziridinyl-, Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Hexahydroazepinyl-, Heptamethylenimin-, Octamethylenimin-, Morpholin- und 4-Niedrigalkyl-piperazidinylgruppe, wobei die heterocyclischen Gruppen an den Kohlenstoffatomen durch 1 - 3 Niedrigalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können; R₂ ausgewählt ist unter einem Wasserstoffatom, einer niedrigen Alkyl-, Alkenyl-, Alkylalkoxy-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkyaryl-, Aryalkyl-, Alkylarylkyl-, Alkoxyarylkyl- und Haloarylalkylgruppe, oder ein kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon, enthalten ist, wobei von dem Pyrimidinderivat wenigstens 0,05 Gew.-% und mindestens 0,05 Gew.-% Nikotinsäureester vorgesehen werden.

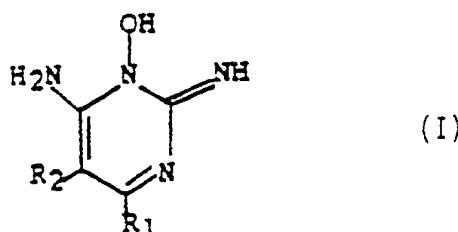
Bedeutet, in der R₃ und R₄ ausgewählt sind unter einem Wasserstoffatom, einer Alkylgruppe, die vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, niedrigen Alkenyl-, Alkyaryl- oder Cycloalkylgruppe, oder

AT 400 671 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarsausfall, wobei in einem kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbaren Milieu mindestens ein Pyrimidinderivat der Formel (I):

5

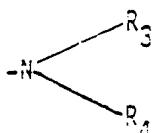
10



15 worin

R₁ die Gruppe

20



25 bedeutet, in der R₃ und R₄ ausgewählt sind unter einem Wasserstoffatom, einer Alkylgruppe, die vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, niedrigen Alkenyl-, Alkylaryl oder Cycloalkylgruppe, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden können, der ausgewählt ist unter einer Aziridinyl-, Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Hexahydroazepinyl-, Heptamethylenimin-, Octamethylenimin-, Morphin- und 4-Niedrigalkyl-piperazidinylgruppe, wobei die heterocyclischen Gruppen an den Kohlenstoffatomen durch 1-3 Niedrigalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sein können;

R₂ ausgewählt ist unter einem Wasserstoffatom, einer niedrigen Alkyl-, Alkenyl-, Alkylalkoxy-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkylaryl-, Arylalkyl-, Alkylarylpalkyl-, Alkoxyarylpalkyl- und Haloarylpalkylgruppe, oder ein kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon enthalten ist.

35 Der Mensch besitzt 100 000 bis 150 000 Haare und verliert normalerweise täglich 50 - 100 Haare. Die Beibehaltung dieser Haarmenge ergibt sie im wesentlichen daraus, daß die Lebensdauer eines Haars einem Zyklus, nämlich dem sogenannten Haarzyklus, unterworfen ist, in dessen Verlauf sich das Haar bildet, wächst und ausfällt, ehe es von einem neuen Haar ersetzt wird, das in demselben Haarfollikel erscheint.

40 Im Laufe eines Haarzyklus sind drei aufeinanderfolgende Phasen festzustellen, nämlich die anagene Phase, die katagene Phase und die telogene Phase.

Im Laufe der ersten, sogenannten anagenen Phase durchläuft das Haar eine aktive Wachstumsperiode, die mit einer hohen Stoffwechselaktivität im Bereich der Haarzwiebel verbunden ist.

45 Die zweite, sogenannte katagene Phase ist eine Übergangsphase und durch ein Nachlassen der Mitosetätigkeit gekennzeichnet, während dieser Phase durchläuft das Haar einen Entwicklungsprozeß, der Haarfollikel atrophiert und der Punkt seiner Einbettung in die Haur wandert immer weiter nach oben.

Die abschließende sogenannte telogene Phase ist eine Ruhephase des Haarfollikels und das Haar fällt schließlich aus, wobei es durch ein neues Anagenhaar herausgeschoben wird.

50 Dieser permanente physische Erneuerungsprozeß durchläuft eine natürliche Evolution im Laufe des Alterungsprozesses des Menschen, wobei die Haare immer dünner werden und die Haarzyklen sich immer mehr verkürzen.

Haarausfall tritt dann auf, wenn dieser physische Erneuerungsprozeß beschleunigt oder gestört wird. Das heißt, daß die Wachstumsphasen verkürzt werden, die Entwicklung der Haare bis zur telogenen Phase zu schnell erfolgt und die Haare in großer Zahl ausfallen. Bei den darauffolgenden Wachstumszyklen werden die Haare dünner und immer kürzer und verwandeln sie nach und nach in einen Flaum. Dieses Phänomen kann zur Bildung einer Glatze führen.

Der Haarzyklus hängt von zahlreichen Faktoren ab, die einen mehr oder weniger ausgeprägten Haarausfall nach sich ziehen können. Zu diesen Faktoren zählen u. a. die Ernährung, endokrinologische

und nervliche Faktoren etc. Die Veränderung des unterschiedlichen Haarkategorien kann man mit Hilfe eines Trichogramms feststellen.

Seit vielen Jahren sucht man in der kosmetischen oder pharmazeutischen Industrie nach Mitteln, welche es ermöglichen, Haarausfall zu verhindern oder zu reduzieren und insbesondere das Haarwachstum zu fördern und zu stimulieren.

Für diesen Zweck wurden bereits Verbindungen, wie 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin und dessen Derivate, vorgeschlagen. Diese Verbindungen sind insbesondere in der US 4 139 619 A beschrieben.

Von diesem Stand der Technik, geht die vorliegende Erfindung aus. Die Wirkung hinsichtlich Haarwachstum ist jedoch nur gering.

Weiter wurde in dem Patent WO 83 02 558 A1 vorgeschlagen, Retinoide mit den oben genannten Verbindungen zu kombinieren.

Es ist überdies bekannt, daß Nikotinesterlösungen bei ihrer topischen Anwendung auf des Haut eine vasodilatatorische und hautreizende Wirkung haben.

Es wurde jedoch festgestellt, daß die Vasodilatation nicht ausreicht, um das Wachstum des Haare, insbesondere an den von Alopecia betroffenen Stellen, zu stimulieren.

Überdies sind die Mechanismen, die das Auslösen und die Kontrolle der aufeinanderfolgenden Haarzyklen steuern, sehr komplex, und über den Stimulierungsmechanismus für das Haarwachstum ist noch etwas bekannt.

Es wurde nun gefunden, daß es möglich ist, mit einer Kombination eines Nikotinsäureesters mit einem Pyrimidinderivat ein weitaus schnelleres Haarwachstum zu bewirken, als dies mit Pyrimidinderivat alleine möglich ist. Der Nikotinsäureester selbst hat keine Wirkung auf das Haarwachstum. Diese Kombination ermöglicht außerdem den Einsatz geringerer Mengen von Pyrimidinderivaten mit/oder einer(r) geringeren Anwendungsfähigkeit.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß von dem Pyrimidinderivat wenigstens 0,05 Gew.-% und mindestens 0,05 Gew.-% Nikotinsäureester, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, vorgesehen werden.

VERGLEICHVERSUCHE

1. Vergleich gegenüber US 4 139 619 A und JPS 47-47663 A.

Eingesetzte Mittel	
<u>Mittel A gemäß US-PS 4 139 619</u>	
Minoxidil	2 g
Propylenglykol	20 g
Ethanol	50 g
Wasser wie notwendig auf	100 g
<u>Mittel B gemäß vorliegender Erfindung</u>	
Minoxidil	1 g
Methylnikotinat	0,2 g
Ethanol	40,5 g
Wasser wie notwendig auf	100 g

50 Durchgeführter Test

1. Testsubjekte: Männer zwischen 20 und 49 Lebensjahren. Die Diagnose androgenetischer Alopecia wurde klinisch durchgeführt (Stufe III bis IV gemäß der Klassifikation nach Hamilton).

Die Testpersonen wurden einem Gesundheitstest mit folgenden Merkmalen unterzogen:

- keine Herzprobleme
- keine Behandlung, die Haarverlust mit sich bringen kann
- gesunde Kopfhaut
- keine Behandlung der Alopecia in den drei vorangegangenen Monaten

- keine Behandlung der Alopecia mit Minoxidil innerhalb der vorangegangenen 6 Monate
- keine gleichzeitige andere Behandlung der Alopecia

29 Versuchspersonen erhielten das Mittel A

25 Versuchspersonen erhielten das Mittel B

5

Behandlung

Es wurden zwischen 7,5 und 25 Milliliter jedes Mittels pro cm² und pro Tag für drei Monate auf die angegriffene Kopfhaut aufgetragen.

10

Wirksamkeitskontrolle

Diese wurde unter Verwendung eines Phototrichogramms durchgeführt, wie in J.Med. Esth et Chir. Derm. Vol XIV, No. 53 March 1987-31-35 "Méthodes objectives d'évaluation de l'alopecie" M.Courtois, S. Giland, J.F.Grollier beschrieben ist.

Gemessen wurden:

- die Zahl der Haare in anagener Phase/cm²
- die Zahl der Haare in telogener Phase/cm²
- die gesamte Zahl der Haare/cm²
- der Prozentsatz an Haaren in telogener Phase wurde bestimmt.

20

Es wurde der Anstieg hinsichtlich der gesamten Haardichte und die Abnahme des Prozentsatzes an Haaren in telogener Phase festgestellt (d.h. das Wiederwachstum der Haare und die Abnahme des Haarverlustes).

Folgende Resultate wurden erhalten:

25

	Zahl positiver Reaktionen	% positive Reaktionen
Mittel A gemäß Stand der Technik	6/29	20 %
Mittel B gemäß Erfindung	11/25	44%

30

Es ergibt sich somit, daß die Wirksamkeit bei der Kombination von Minoxidil (1%) und 0,2 % Methylnikotinat hinsichtlich des Wiederwachstums und hinsichtlich der Abnahme an Haarverlust beinahe zweieinhalb mal so groß ist als die Wirksamkeit bei einer Zusammensetzung, die nur Minoxidil bei einer Konzentration von 2 % enthält.

35 2. Untersuchung der Frage, ob Methylnikotinat alleine das Haarwachstum fördert oder den Haarausfall verhindert.

Durchgeführte Versuche

40

Die Versuche wurden ähnlich durchgeführt wie die zuvor beschriebenen.

Es wurden Tests unter Verwendung von zwei Mitteln durchgeführt, die jeweils 0,1 % und 0,5 % Methylnikotinat enthielten.

a) Test mit einer Lösung, die 0,1 % Methylnikotinat enthielt

45

Zusammensetzung des Mittels	
Methylnikotinat	0,1 g
Ethanol	50 g
Wasser wie notwendig auf	100 g

50

Die Versuche wurden an 14 männlichen Versuchspersonen durchgeführt, deren klinische Diagnose auf androgenetische Alopecia festgestellt worden war (Stufe III bis IV gemäß der Klassifikation nach Hamilton).

55 Die Versuchspersonen wurden einer Gesundheitsuntersuchung hinsichtlich folgender Merkmale unterzogen.

- keine Herzprobleme
- keine Behandlung, die Haarverlust nach sich ziehen könnte
- gesunde Kopfhaut

- keine Behandlung der Alopecia während der 3 vorangegangenen Monate
- keine Behandlung der Alopecia mit Minoxidil während der 6 vorangegangenen Monate
- keine gleichzeitige andere Behandlung der Alopecia

Es wurde jeweils 1 Milliliter der oben genannten Zusammensetzung mit Methylnikotinat auf ein angegriffenes Gebiet auf einer Hälfte der Kopfhaut aufgetragen und zwar zweimal die Woche während 2 Monaten.

1 Milliliter eines Placebos wurde auf ein angegriffenes Gebiet an der anderen Seitenhälfte der Kopfhaut aufgetragen, nämlich 2 mal pro Woche während 2 Monaten.

Auf jeder Halbseite der Kopfhaut wurde die Haarzahl/cm² in einer vorbestimmten Zone gemessen, die in dem behandelten Gebiet lag. Die Zahl der Haare/cm² wurde vor und nach der Behandlung von 2 Monaten gemessen.

Die verwendete Methode war die Phototrichogrammie, wie in J.Med.Esth and Chir.Derm. Vol XIV No. 53 March 1987-31-35 "Methodes objectives d'evaluation de l'alopecie" M.Courtois S.Giland, J.F.Grollier beschrieben.

Die Mittelwerte sind in Tabelle 1 aufgetragen.

15

TABELLE 1

20

25

	Zahl der Haare/cm ²	
	Halbe Seite Referenz (Placebo)	Halbe Seite behandelt (mit Mittel)
Vor der Behandlung Standardabweichung	213 45	220 44
Nach 2 Monaten Behandlung Standardabweichung	219 41	224 48

30

Es ergibt sich somit, daß die mittlere Entwicklung der Haarzahl/cm² beim Placebo und bei dem Mittel mit 0,1% Methylnikotinat gleich ist.

b) Test unter Verwendung einer Lösung mit 0,5% Methylnikotinat

35

Verwendetes Mittel	
Methylnikotinat	0,5 g
Ethanol	50 g
Wasser wie notwendig auf	100 g

40

Es wurden 47 männliche Testpersonen mit klinisch diagnostizierter androgenetischer Alopecia herangezogen (Stufe III bis IV gemäß der Klassifikation nach Hamilton).

Die Versuchspersonen wurden den gleichen Gesundheitsuntersuchungen unterworfen wie zuvor beschrieben.

Die Versuchspersonen wurden in zwei Gruppen unterteilt, von denen die eine mit der Methylnikotinatlösung und die andere mit dem Placebo behandelt wurden.

45

Die Haare wurden mit einem Shampoo gewaschen und mit Wasser gespült. Danach wurde jedes Mittel in einer Menge von 8 ml auf ein betroffenes Gebiet aufgetragen, nämlich täglich während 3 Monaten.

Es wurde an jeder Versuchsperson in einem vorherbestimmten mit Alopecia befallenen Hautgebiet vor und nach der Behandlung die Zahl der Haare gemessen.

Auch hier wurde ein Phototrichogramm verwendet, wie oben beschrieben.

50

Die Mittelwerte sind in Tabelle II angeführt.

55

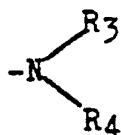
		Zahl der Haare/cm ²	
		Placebo	Mittel mit Methylnikotinat (0,5 %)
5	Vor der Behandlung Standardabweichung	217 49,5	231 45
10	Nach 1 Monat Standardabweichung	215 49,5	235 49
	Nach 2 Monat Standardabweichung	215 54	234 48
	Nach 3 Monat Standardabweichung	210 51	228 43

15 Es ergibt sich somit, daß die mittlere Entwicklung der Zahl der Haare beim Placebo und bei dem Mittel mit 0,5 % Methylnikotinat ähnlich ist.

Aus beiden zuvor beschriebenen Testen ergibt sich somit, daß Mittel, die lediglich Methylnikotinat enthalten, im wesentlichen keinen Effekt auf das Wachstum der Haare oder die Reduktion des Haarverlustes haben. Weiters wird noch ausgeführt, daß das Methylnikotinat ein gutes Beispiel für C₁-C₆ Alkylnikotinate darstellt und representativ ist.

20 Die in Zusammenhang mit der Formel (I) und den Nikotinsäureestern genannten Alkyl- und Alkoxygruppen weisen vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome auf. Die Alkenylgruppen haben vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatome. Aryl steht vorzugsweise für Phenyl. Die Cycloalkylgruppen haben vorzugsweise 3 bis 6 Ringkohlenstoffatome.

25 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind ausgewählt unter Verbindungen, worin R₂ ein Wasserstoffatom, und R₁ die Gruppe



bedeuten, in der R₃ und R₄ einen Piperidinyring bilden.

35 Eine besonders bevorzugte Verbindung ist 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin.

Der Nikotinsäureester ist insbesondere ausgewählt unter geraden oder verzweigten C₁-C₆-Alkyl-, N-Alkylaminoalkyl-, Alkylaryl- oder Heterocyclen Nikotinaten, wobei der Heterocyclus an den Kohlenstoffatomen durch eine Niedrigalkylgruppe substituiert und unter anderem ausgewählt ist unter Furfuryl- und Tetrahydrofurfurylgruppen. Eine bevorzugte Verbindung ist Methylnikotinat.

40 Bei der Definition der Verbindungen der Formel I oder der Nicotinsäureester sind die Alkyl- oder Alkoxygruppen bevorzugt Gruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Alkylengruppen weisen bevorzugt 2 bis 5 Kohlenstoffatome und die Zykloalkylgruppe bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatome auf und die Arylgruppe ist bevorzugt Phenyl.

Ein besonders bevorzugtes erfindungsgemäß hergestelltes Mittel enthält in einem kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbaren Milieu wenigstens 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin und Methylnikotinat.

Das Pyrimidinderivat wird in den Mitteln vorzugsweise in einer Menge von 0,05 bis 6 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 5 Gew.-% und besonders bevorzugt in einer Menge von 0,5 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, verwendet.

50 Der Nikotinsäureester wird in den erfindungsgemäß herstellten Mitteln vorzugsweise in einer Menge von 0,05 bis 1 Gew.-%, und besonders bevorzugt von 0,1 bis 0,6, und insbesondere bevorzugt von 0,2 bis 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, verwendet.

Das Gewichtsverhältnis zwischen dem Pyrimidinderivat und dem Nikotinester beträgt vorzugsweise 2:1 bis 10:1.

55 Das kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbare Milieu kann ein alkoholisches oder wässriger-alkoholisches Milieu, oder eine Emulsion, beispielsweise eine Creme, sein, wobei diese Mittel auch in Aerosolbehältern unter Druck konditioniert vorliegen können.

Insbesondere kann man C₁-C₄-niedrig-Alkohole, beispielsweise Ethylalkohol, Isopropylalkohol und tert-Butylalkohol; oder Alkylenglykole, wie Propylenglykol und Mono- oder Dialkylenglykolalkylether, beispielsweise Ethylenglykolmonoethylether, Propylenglykolmonomethylether und Diethylenglykolmonoethylether, einsetzen.

- 5 Bei den für die Mittel verwendeten Ingredienzien handelt es sich um üblicherweise für kosmetische oder pharmazeutische Mittel eingesetzte Ingredienzien.

Das kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbare Milieu kann ein eingedicktes oder geliertes wässriges Milieu oder ein wässrig-alkoholisches Gel, oder auch ein unverdicktes wässrig-alkoholisches oder alkoholisches Milieu sein.

- 10 Zum Verdicken der Mittel und zur Gelbildung verwendet man Agentien, die ausgewählt sind unter Heterobiopolysacchariden, Cellulosederivaten, vernetzten Polyacrylsäuren und Verbindungen, die aus der ionischen Interaktion eines kationischen Polymers, bestehend aus einem Cellulosecopolymer oder einem Cellulosederivat, das mit einem wasserlöslichen monomeren quaternären Ammoniumsalz gepropft ist, mit einem anionischen Carboxypolymer resultieren.

- 15 Die Verdickungsmittel oder Gelbildner werden vorzugsweise in einem Gewichtsanteil von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, verwendet.

Die erfindungsgemäß eingesetzten Heterobiopolysaccharide werden durch Fermentation von Zuckern durch Mikroorganismen synthetisiert. Die Heterobiopolysaccharide besitzen insbesondere Mannose-, Glucosese-, Glucuronsäure- oder Galacturonsäureeinheiten in ihrer Kette.

- 20 Insbesondere umfassen sie vom Bakterium XANTHOMONAS CAMPESTRI und von Mutanten oder Varianten davon erzeugten Xanthangummi. Das Molekulargewicht des Xanthangummis beträgt 1.000.000 bis 50.000.000.

Die Xanthangummen besitzen in ihrer Struktur drei verschiedene Monosaccharide, bei denen es sich um Mannose, Glucose und Glucuronsäure in Salzform handelt.

- 25 Dazu gehören insbesondere die folgenden Produkte: "KELTROL T" oder "TF", vertrieben von der Firma KELCO; "KELZAN S" von der Firma KELCO; "RHODOPOL 23 und 23 SC", von der Firma RHONE-POULENC vertrieben; "RHODIGEL 23" von der Firma RHONE-POULENC; DEUTERON XG von der Firma SCHONER GmbH; "ACTIGUM CX9, CS11 und C56" von CECA/SATIA; "KELZAN K9 C 57" von KELCO; "KELZAN K8 B12" (KELCO); und "KELZAN K3 B130" (KELCO).

- 30 Die Heterobiopolysaccharide können auch ausgewählt sein unter dem:

a) Biopolymer "PS 87", vom Bakterium BACILLUS-POLYMYXA erzeugt; dieses Polymer ist in der EP-Anmeldung EP 23397 A beschrieben;

b) Biopolymer "S88", erzeugt vom Stamm PSEUDOMONAS ATCC 31554; dieses Biopolymer ist in der GB-A-2 058 106 beschrieben;

- 35 c) Biopolymer "S130", erzeugt vom Stamm ALCALIGENES ATCC 31555; dieses Biopolymer ist in der GB-A-2 058 107 beschrieben;

d) Biopolymer "S139", erzeugt vom Stamm PSEUDOMONAS ATCC 31644; dieses Biopolymer ist in der US-A-4 454 316 beschrieben;

e) Biopolymer "S 198", erzeugt vom Stamm ALCALIGENES ATCC 31853; dieses Biopolymer ist in der EP-A-64 354 beschrieben;

f) exozellulären Biopolymer, das von gram-negativen oder gram-positiven Bakterien-, Hefen-, Pilzen- oder Algenspezien erzeugt wird; dieses Biopolymer ist in der DE-A-3 224 547 beschrieben.

- 45 Die erfindungsgemäß anwendbaren Cellulosederivate sind insbesondere Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxybutylcellulose, und insbesondere Hydroxyethylcellulose, wie diejenigen Produkte, die unter den Handelsbezeichnungen "CELLOSIZE" (QP und WP) von der Fa. Union Carbide, "NATROSOL" (150, 250) von der Fa. Hercules vertrieben werden; Hydroxypropylcellulose, wie die unter der Handelsbezeichnung "KLUCEL" (H, HF, HP, M, EF, G) von der Fa. Hercules vertriebenen Produkte; Methylhydroxyethylcellulose, wie das unter der Handelsbezeichnung "TYLOSE MH 300" von der Fa. Hoechst vertriebene Produkt; Methylhydroxypropylcellulose, wie die unter der Handelsbezeichnung "METHOCEL" (E, F, J, K) von der Fa. Dow Chemical vertriebenen Produkte.

- 50 Die Polyacrylsäuren sind durch ein polyfunktionelles Agens vernetzt und insbesondere ausgewählt unter den von dem Fa.GOODRICH unter der Handelsbezeichnung "CARBOPOL" vertriebenen Produkten. Bei den Verdickungsmitteln, die aus der ionischen Interaktion eines kationischen Polymers, bestehend aus einem Cellulosecopolymer oder Cellulosederivat, das mit einem monomeren wasserlöslichen quaternären Ammoniumsalz gepropft ist, mit einem anionischen Carboxypolymer resultieren, ist das kationische Polymer vorzugsweise ausgewählt unter den Hydroxyalkylcellulosecopolymeren, die radikalisch mit einem monomeren wasserlöslichen quaternären Ammoniumsalz, ausgewählt unter den Methacryloyltrimethylammonium-, Methacrylamidopropyltrimethylammonium- und Dimethyldiallylamo-

niumsalzen, gepropft sind. Das anionische Carboxylpolymer ist vorzugsweise ausgewählt unter Methacrylsäurehomopolymeren mit einem mittels Lichtstreuung bestimmten Molekulargewicht von mehr als 20 000. Methacrylsäurecopolymere mit einem Monomer, ausgewählt unter C₁-C₄-Alkyl-acrylaten oder -methacrylaten. Arylamidderivaten, Maleinsäure, C₁-C₄-Alkylmonomaleat und Vinylpyrrolidon, und Copolymeren von 5 Ethylen- und Maleinsäureanhydrid. Das Gewichtsverhältnis zwischen dem kationischen Polymer und dem anionischen Carboxylpolymer beträgt 1/5 bis 5/1. Besonders bevorzugt sind Produkte, die resultieren aus der ionischen Interaktion eines radikalisch mit Diallyldimethylammoniumchlorid gepropften Hydroxyethylcellulosecopolymers, wie die von der Fa. NATIONAL STARCH unter der Handelsbezeichnung "CELQUAT L 200" oder "H 100" vertriebenen Produkte, mit:

- 10 - einem Copolymer von Methacrylsäure und Methylmethacrylat;
- einem Copolymer von Methacrylsäure und Ethylmonomaleat;
- einem Copolymer von Methacrylsäure und Butylmethacrylat;
- einem Copolymer von Methacrylsäure und Maleinsäure.

15 Liegt das verdickende oder gelbildende Milieu in wässrigalkoholischer Form vor, sind Verdickungsmittel oder Gelbildner vorzugsweise in einer Gewichtsmenge von 0,5 bis 5 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 1 bis 3 Gew.-% vorhanden, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels.

Ist das verdickende oder gelbildende Milieu wässrig, so liegen Verdickungsmittel oder Gelbildner vorzugsweise in einer Gewichtsmenge von 0,4 bis 2 Gew.-% und insbesondere bevorzugt von 0,4 bis 1,5 Gew.-% vor, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels.

20 Die Wirkung auf das Haarwachstum konnte mittels der als SAITO USUKA SAKAMOTO bekannten makrophotographischen Methode nachgewiesen werden, wobei man die Haare bis auf 1 mm von der Kopfhaut an einem bestimmten Bereich mit einer Fläche von etwa 0,5 cm² schneidet und den so vorbereiteten Bereich makrophotographiert. Man trägt einmal pro Tag 1 ml des Mittels auf eine von Haarausfall betroffene Stelle der Kopfhaut auf und photographiert diese Stelle gemäß obiger Methode nach 25 verschiedenen Zeitabschnitten.

Die Haare, bei denen zwischen den einzelnen Photographien kein Wachstum festzustellen ist, befinden sich in der telogenen Phase (T), während die Haare, bei denen ein Wachstum festzustellen ist, sich in der anagenen Phase (A) befinden. Man zählt die Haare der Phase T und der Phase A und bestimmt deren Verhältnis:

30

T

35

A + T

das die Haarbeschaffenheit angibt. T gibt die Zahl der Haare der telogenen Phase, A die Zahl der Haare in der anagenen Phase an.

40 Eine Verkleinerung dieses Verhältnisses entspricht einer Verbesserung des Haarzustandes in dem Maße, wie sich die Zahl der Haare in der anagenen Phase im Vergleich mit den Haaren in der telogenen Phase vergrößert.

Man kann auch das Verhältnis (A + T)cm² berechnen, was eine quantitative Bestimmung der Verbesserung des Haarbestandes möglich macht, während das oben angegebene Verhältnis im wesentlichen die qualitative Verbesserung der Haare, das heißt hinsichtlich des Wachsens von neuen Haaren, bestimmt. Der Wachstumseffekt kann auch durch das Verhältnis:

Δ

50 bestimmt werden.

Bei der Anwendung des erfundungsgemäß hergestellten Mittels zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfallträchtig, man das oben angegebene Mittel auf von Alopecia betroffene Stellen der Kopfhaut und die Haare einer Person auf.

55 Man trägt das Mittel beispielsweise nach dem Waschen von Kopfhaut und Haaren oder kurze Zeit nach dem Shampooieren auf, wobei das Mittel anschließend nicht ausgespült wird.

Die folgenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne sie zu begrenzen.

AT 400 671 B

BEISPIEL 1

Man stellt ein Mittel folgender Zusammensetzung her:

5	6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin Methylnikotinat Propylenglykol Ethylalkohol Wasser auf	3,0 g 0,5 g 30,0 g 40,5 g 100,0 g
10		

Man bestimmt die Aktivität des Mittels hinsichtlich der Stimulierung des Haarwachstums im Vergleich zu einem Placebo, wobei man einmal täglich 1 ml dieses Mittels auf eine von Alopecie betroffene Stelle der Kopfhaut bei 5 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 40 Jahren aufträgt.

15 Nach zwei Monaten der Behandlung verbessert das Mittel den Haarbestand wirksam.

BEISPIEL 2

Man stellt ein aktives Gel zur Förderung des Haarwachstums folgender Zusammensetzung her:

20	6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin Methylnikotinat Propylenglykolmonomethylether, vertrieben von der Fa. DOW CHEMICAL unter der Handelsbezeichnung "DOWANOL PM" Hydroxypropylcellulose, vertrieben von der Fa. HERCULES unter der Handelsbezeichnung "KLUCEL G" Ethylalkohol Wasser auf	2,0 g 0,3 g 20,0 g 3,0 g 30,0 g 100,0 g
25		

30

BEISPIEL 3

Man stellt das folgende Mittel her:

35	6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin Methylnikotinat Ethylalkohol Wasser auf	1,0 g 0,2 g 40,5 g 100,0 g
40		

Bereits nach einer 1-monatigen Behandlungszeit stellt man fest, daß das Verhältnis A/T um etwa 30% gestiegen ist.

BEISPIEL 4

Man stellt das folgende Mittel her:

50	6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin Methylnikotinat Polyacrylsäure, vernetzt, PM = 3 Millionen, vertrieben von der Fa. GOODRICH unter der Handelsbezeichnung "CARBOPOL 934" Ethylenglykolmonoethylether Wasser auf	0,25 g 0,125 g 0,5 g 30,0 g 100,0 g
55		

AT 400 671 B

BEISPIEL 5

Man stellt das folgende Mittel her:

5

6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin	1,0 g
Methylnikotinat	0,35 g
Propylenglykol	10,0 g
Isopropylalkohol auf	100,0 g

10

BEISPIEL 6

Man stellt das folgende Mittel her:

15

6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin	0,75 g
Methylnikotinat	0,20 g
Xanthangummi, vertrieben von der Fa. KELCO unter der Handelsbezeichnung "KELTROL T"	1,0 g
Ethylenglykolmonoethylether	30,0 g
Wasser auf	100,0 g

20

BEISPIEL 7

25

Man stellt das folgende Mittel her:

30

6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin	0,75 g
Butylnikotinat	0,20 g
Xanthangummi, vertrieben von der Fa. KELCO unter der Handelsbezeichnung "KELTROL T"	1,0 g
Ethylenglykolmonoethylether	30,0 g
Wasser auf	100,0 g

35

BEISPIEL 8

Man stellt das folgende Mittel her:

40

6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin	0,75 g
Hexylnikotinat	0,20 g
Xanthangummi, vertrieben von der Fa. KELCO unter der Handelsbezeichnung "KELTROL T"	1,0 g
Ethylenglykolmonoethylether	30,0 g
Wasser auf	100,0 g

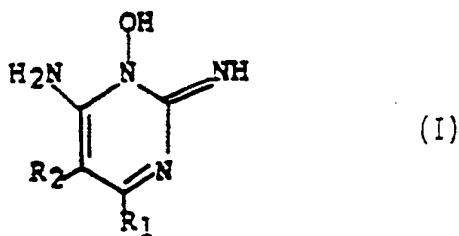
45

Verwendet man statt Hexylnikotinat in Beispiel 8 und Butylnikotinat in Beispiel 7 ein Isoamylnikotinat, Benzyl diethylaminoethylnikotinat, Furfurylnikotinat oder Tetrafurfurylnikotinat, erholt man eine analoge Wirkung hinsichtlich der Verringerung von Haarausfall.

50

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Mittels zur Förderung und Stimulierung des Haarwachstums und zur Verringerung von Haarausfall, wobei in einem kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbaren Milieu mindestens ein Pyrimidinderivat der Formel (I):



10
worin
R₁ die Gruppe



20 bedeutet, in der R₃ und R₄ ausgewählt sind unter einem Wasserstoffatom, einer Alkylgruppe, die vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, niedrigen Alkenyl-, Alkylaryl oder Cycloalkylgruppe, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden können,
25 der ausgewählt ist unter einer Aziridinyl-, Azetidinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Hexahydroazepinyl-, Heptamethylenimin-, Octamethylenimin-, Morpholin- und 4-Niedrigalkyl-piperazidinylgruppe, wobei die heterocyclischen Gruppen an den Kohlenstoffatomen durch 1-3 Niedrigalkyl-, Hydroxy- oder Alkoxy-
gruppen substituiert sein können;
R₂ ausgewählt ist unter einem Wasserstoffatom, einer niedrigen Alkyl-, Alkenyl-, Alkylalkoxy-, Cycloalkyl-, Aryl-, Alkylaryl-, Arylalkyl-, Alkylarylalkyl-, Alkoxyarylalkyl- und Haloarylalkylgruppe oder ein
30 kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon enthalten ist, **dadurch gekennzeichnet**, daß von dem Pyrimidinderivat wenigstens 0,05 Gew.-% und mindestens 0,05 Gew.-% Nikotonsäureester, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, vorgesehen werden.

- 35 2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Nikotinsäureester ausgewählt wird unter geraden oder verzweigten C₁-C₆-Alkyl-, N-Alkylaminoalkyl-, Alkylaryl- oder Heterocyclenikotinaten, wobei der Heterocyclus an den Kohlenstoffatomen durch eine Niedrigalkylgruppe substituiert und unter anderem ausgewählt ist unter Furfuryl- und Tetrahydrofurfurylgruppen.
- 40 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Pyrimidinderivat der Formel (I) eine Verbindung ist, worin R₂ ein Wasserstoffatom bedeutet, und
R₁ die Gruppe



50 bedeutet, in der R₃ und R₄ einen Piperidinylring bilden.

- 55 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Pyrimidinderivat der Formel (I) 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidin ist.
5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß in einem kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbaren Milieu mindestens 6-Amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin und Methylnikotinat vorgesehen wird.

AT 400 671 B

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Pyrimidinderivat der Formel (I) in einer Menge von 0,05 bis 6 Gew.-%, und vorzugsweise von 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels zugegeben wird.
- 5 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Nikotinsäureester in einer Menge von 0,05 bis 1 Gew.-%, und vorzugsweise von 0,1 bis 0,6 Gew. -%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, zugegeben wird.
- 10 8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Gewichtsverhältnis zwischen dem Pyrimidinderivat und dem Nikotinsäureester 2:1 bis 10:1 beträgt.
- 15 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß als pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbares Milieu ein unverdicktes wässrig-alkoholisches oder alkoholisches Milieu vorgesehen wird.
- 20 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß als kosmetisch oder pharmazeutisch annehmbares Milieu ein wässriges, verdicktes oder gelförmiges Milieu vorgesehen wird.
- 25 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Mittel als wässrig-alkoholisches Gel konditioniert wird.

25

30

35

40

45

50

55