



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8000446**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Samenstellingen voor toepassing als cosmetica en werkwijze voor de bereiding van de werkzame bestanddelen daarvan.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D213/80, C08G65/32, C07H13/10, A61K31/455, A61K31/70, A61K31/77, A61K7/00.
- ⑦1 Aanvrager: Ferrokémia Ipari Szövetkezet te Boedapest.
- ⑦4 Gem.: Ir. N.A. Stigter c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Weteringschans 96
1017 XS Amsterdam.

- ②1 Aanvraag Nr. 8000446.
- ②2 Ingediend 24 januari 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 1 juni 1979.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: FE -1046 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 3 december 1980.

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

Samenstellingen voor toepassing als cosmetica en werkwijze voor de bereiding van de werkzame bestanddelen daarvan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe samenstellingen, die kunnen worden gebruikt als cosmetica en op een werkwijze voor de bereiding van de werkzame bestanddelen daarvan.

5 De cosmetica volgens de uitvinding zijn bijv. smeersels om de hoofdhuid en de haargroei te stimuleren, haarshampoos, smeersels tegen rheuma, tandpasta's tegen paraden- tose, enz.

Het is bekend dat nicotinezuur en bepaalde deriva-
10 ten daarvan (bijv. papaverinenicotinaat, ethanolaminenicoti- naat, enz.) een vaatverwijdende werking uitoefenen en recht- streeks op het vasomotrisch centrum werken.

De reactieprodukten (bijv. esters of zouten) van bepaalde polyhydroxyverbindingen en nicotinezuur of nicotine-
15 zuurderivaten, die als werkzame bestanddelen in de samenstel- lingen volgens de uitvinding worden toegepast, oefenen zelf een fysiologische werking uit of potentiëren de werking van fysiologisch actieve stoffen, in het bijzonder de stoffen die aanwezig zijn in smeersels, zalven of tincturen. Meer in het
20 bijzonder bevorderen de werkzame bestanddelen van de nieuwe samenstellingen de circulatie en veroorzaken zij hyperaemie, waarbij de werking van andere fysiologisch werkzame stoffen wordt verhoogd of gestimuleerd. Enkele werkzame stoffen vol- gens de uitvinding oefenen zelf een gunstige fysiologische
25 werking uit, d.w.z. zelfs in afwezigheid van andere fysiolo- gisch werkzame verbindingen. De werkzame stoffen van de nieuwe samenstellingen volgens de uitvinding hebben het voor- deel boven de gebruikelijke nicotinezuurderivaten, dat het nicotinezuurmolecuul met een niet-toxisch organisch molecuul
30 is verbonden, hetgeen de verbinding in staat stelt in de huid binnen te dringen. Nadat de verbinding in het organisme is binnengedrongen, ontleeft deze geheel of gedeeltelijk op spon- tane wijze en de resulterende verbindingen (nicotinezuur en de organische polyhydroxyverbinding) oefenen een verdere fysiolo-
35 gische werking uit en nemen deel aan de biochemische proces-

8000446

sen van het organisme.

Gevonden werd, dat een aantal verbindingen volgens de uitvinding, die zijn opgebouwd uit nicotinezuur en een verbinding die een zuurstofatoom in een ether- of lactonbinding en 5 verschillende hydroxygroepen (d.w.z. polyolen, die desgewenst één of meer zuurstofatomen in een ether- of lactonbinding bevatten en evt. ook een aminogroep) bevat, bijzonder goed in smeersels, cosmetica voor de behandeling van de huid, enz. kunnen worden toegepast. Als polyhydroxyverbindingen zijn 10 vooral suikers, suikeralcoholen, deoxyaminosuikers en polyglycolen geschikt. Verder werd gevonden, dat de derivaten van nicotinezuur en de boven genoemde polyfunctionele verbindingen die de meeste voorkeur genieten, de verbindingen zijn die zijn bereid door 1 molecuul van een polyhydroxyverbinding te laten 15 reageren met slechts 1 molecuul nicotinezuur of een nicotinezuurderivaat, hoewel de polyhydroxyverbindingen door hun polyfunctionele aard in staat zijn met meer dan één molecuul nicotinezuur of een nicotinezuurderivaat te reageren.

Volgens de uitvinding worden zodoende nicotine- 20 zure esters of nicotinezure zouten van de boven genoemde polyhydroxyverbindingen bereid en de aldus verkregen verbindingen worden als werkzame bestanddelen in verschillende cosmetica toegepast. Van de suikeresters geniet de monoester, waarin de glycosidehydroxygroep is geacyleerd met nicotinezuur, bijzondere 25 dere voorkeur.

Volgens één aspect van de uitvinding worden nicotinezuurderivaten van de boven genoemde polyhydroxyverbindingen bereid in stabiele vorm, die gemakkelijk hanteerbaar is. Sommige verbindingen, die volgens de uitvinding worden bereid zijn bekend, terwijl andere tot nu toe niet in de literatuur zijn beschreven. 30

De werkwijze volgens de uitvinding wordt zo uitgevoerd, dat men een verbinding met de algemene formule 1, zoals weergegeven op het formuleblad, waarin n een geheel getal van 35 1-15 is en R_1 en R_2 elk waterstof, of R_2 waterstof en R_1 een alkylgroep, of R_1 hydroxyalkyl en R_2 een alkylgroep is, of indien n gelijk is aan 1, R_1 en R_2 ook te samen een groep met de algemene formule $-(CHOH)_m-$, waarin m een geheel getal van

8000446

1-4 is kunnen vormen, of een groep met de algemene formule $-(\text{CHOH})_q-\text{CHNH}_2-(\text{CHOH})_p-$, waarin q een geheel getal van 0-2 en p een geheel getal van 1-3 is, of R_1 een groep met de algemene formule $-(\text{CHOH})_m-\text{H}$ kan weergeven, waarin m een geheel getal van 1-4 is en R_2 tegelijkertijd waterstof is, of een benzylderivaat daarvan, laat reageren met nicotinezuur, een nicotinezuurzout of een nicotinezuurhalogenide. De reactie wordt uitgevoerd onder verwarmen, desgewenst in aanwezigheid van p-tolueensulfonzuur en/of zwavelzuur of natriumethoxide.

Als reactiemilieu kan het reagens zelf, of een inert oplosmiddel, of water worden gebruikt. Bij voorkeur wordt het reagens zelf als reactiemilieu gebruikt, aangezien de verbinding in dit geval niet uit het reactiemengsel geïsoleerd behoeft te worden indien het opgewerkt wordt voor een samenstelling. In dit geval worden geen andere verbindingen dan nicotinezuur of een nicotinezuurderivaat en de polyhydroxyverbinding, in overmaat toegepast, in significante hoeveelheden in de reactie gebruikt. 1 Mol. nicotinezuur wordt gereageerd met 1-10 mol. van een verbinding met de algemene formule 1. In dit geval wordt het eindproduct als een oplossing verkregen in de overmaat van het reagens. Dergelijke oplossingen kunnen gedurende lange tijd worden bewaard en kunnen zeer gemakkelijk worden gehanteerd, indien men ze omzet in samenstellingen. Waterige oplossingen van de werkzame verbindingen, die bereid zijn zoals hierboven beschreven, kunnen ook volgens de uitvinding worden gestabiliseerd. Gevonden werd, dat de werkzame stoffen stabiel zijn in aanwezigheid van een overmaat van de polyhydroxyverbinding die als uitgangsmateriaal wordt gebruikt, en in het algemeen in aanwezigheid van polyhydroxyverbindingen (suikers, suikeralcoholen, enz.), of in de vorm van meer geconcentreerde oplossingen en dat de werkzame stoffen slechts in hogere verdunning of indien de biologische processen beginnen, hydrolyseren in hun uitgangsverbindingen.

De cosmetica volgens de uitvinding bevatten de werkzame bestanddelen, die zijn bereid zoals hierboven beschreven, in een hoeveelheid van 0,06-10 %, te samen met andere bekende werkzame stoffen, hulpstoffen en/of toevoegingen (zoals reinigingsmiddelen, bekende plantenextracten, genees-

8000446

middelen van plantaardige herkomst, reukstoffen, koolhydraten, vitaminen, oppervlakte-actieve stoffen, oplosmiddelen, bases voor zalven, enz.), die zijn uitgekozen in overeenstemming met het toepassingsgebied.

5 Eén type van samenstellingen volgens de uitvinding bevat als toevoeging koolhydraten. Gevonden werd, dat het z.g. affinaat, een bijprodukt, gevormd in suikerfabrieken gedurende de affinatiestap in het raffinageproces, biologisch werkzame stoffen bevat, die zeer gunstige werkingen uitoefenen, bijv.
10 op de hoofdhuid.

Tot nu toe werd het affinaat beschouwd als een waardeloos bijprodukt, dat alleen in de veeteelt werd gebruikt als toevoeging aan veevoer. Affinaat bevat verschillende koolhydraten, proteïnen, pectine, saponine, organische zuren,
15 calciumzouten, vitaminen en verschillende andere organische verbindingen met tot nu toe onbekende structuren. Gevonden werd, dat samenstellingen, die de nicotinezuurderivaten, bereid volgens de uitvinding, bevatten met bekende geneesmiddelen van plantaardige oorsprong, in aanwezigheid van affinaat
20 als koolhydraat, een onverwacht grote biologische werking vertonen. De biologische werking is dikwijls sneller dan met bekende samenstellingen wordt waargenomen. Daarom genieten vooral de samenstellingen volgens de uitvinding, die een nicotinezuurderivaat, bereid zoals hierboven beschreven, een ge-
25 bruikelijk geneesmiddel van plantaardige oorsprong en affinaat als koolhydraat bevatten, de voorkeur.

In het algemeen worden geen conserveringsmiddelen aan de samenstellingen volgens de uitvinding toegevoegd, maar in dat geval ondergaat de samenstelling een warmtebehandeling
30 om een stabiel produkt te bereiden, dat kan worden bewaard. Bij de warmtebehandeling wordt het mengsel dat het werkzame bestanddeel en de toevoegingen bevat, gedurende 5-40 min. op een temperatuur van 50-90°C gehouden.

De uitvinding wordt nader toegelicht aan de hand
35 van de volgende niet beperkende voorbeelden.

VOORBEELD I

18 g (0,1 mol.) D-glucose wordt onder zacht verwarmen opgelost in ca. 74 g dioxan, waarna 7,08 g (0,05 mol.)

8000446

nicotinoylchloride aan de oplossing wordt toegevoegd. De oplossing wordt op 70-80°C gehouden, waarna 4,2 g natriumwaterstofcarbonaat eraan wordt toegevoegd. Het reactiemengsel wordt bij dezelfde temperatuur geroerd, totdat er geen CO₂-gas meer ontwijkt. Het reactiemengsel wordt gekoeld, waarbij ervoor wordt gezorgd dat het kooldioxide kan ontwijken. Verkregen wordt 100 g van een oplossing, die ca. 14,3 g opgelost d-glucosemononicotinaat (equivalent met 6,0 g/d.w.z. 0,05 mol. nicotinezuur), 9 g opgeloste d-glucose en ca. 3,0 g natriumchloride bevat. Het dioxan (74 g) vormt het oplosmiddel van de oplossing.

VOORBEELD II

Onder zacht verwarmen wordt 18,2 g (0,1 mol.) mannitol of sorbitol opgelost in 74,0 g dioxan, waarna 7,08 g (0,05 mol.) nicotinoylchloride aan de oplossing wordt toegevoegd. Het mengsel wordt verwarmd tot 70-80°C, waarna 4,2 g aniline wordt toegevoegd en de reactie gedurende een uur op dezelfde temperatuur wordt gehouden. Vervolgens wordt het mengsel afgekoeld. Verkregen wordt 100 g van een oplossing, die 14,3 g opgelost mannitol-of sorbitolmononicotinaat (equivalent met 6,0 g/d.w.z. 0,05 mol. nicotinezuur) en 9,1 g (0,05 mol.) mannitol of sorbitol bevat.

VOORBEELD III

Bereiding van een oplossing, die 2-deoxy-2-amino-glucosenicotinaat (nicotinezuurzout van glucosamine) bevat.

In 52 ml water wordt 10,7 g (0,05 mol.) glucosaminehydrochloride opgelost. Dan wordt 6,3 g (0,051 mol.) nicotinezuur gesuspenderd in 20 ml water, dat een druppel alcohol bevat, waarna een oplossing van 2 g (0,05 mol.) natriumhydroxide in 10 ml water druppelsgewijs aan de suspensie wordt toegevoegd, waarbij het nicotinezuur oplost. De verkregen oplossing wordt gemengd met de waterige oplossing van glucosaminehydrochloride. Verkregen wordt 100 g van een enigszins gele oplossing, die 15 g van het nicotinezuurzout van glucosamine (equivalent met 6 g nicotinezuur) en 3 g natriumchloride bevat. De optische rotatie van de verkregen oplossing is $[\alpha]_D = +35,8^\circ$.

VOORBEELD IV

Bereiding van een ethyleenglycoloplossing van

8000446

ethyleenglycolmononicotinezuurester.

6 g nicotinezuur wordt toegevoegd aan 94 g glycol, waarna de vaste stof door verwarming wordt opgelost. De verkregen oplossing wordt verwarmd tot 170-190°C, waarna 0,1 g p-tolueensulfonzuur wordt toegevoegd. Het mengsel wordt bij deze temperatuur geroerd tot het zuurgetal van de oplossing kleiner is dan 3. Verkregen wordt 100 g van een oplossing, die 8,35 % ethyleenglycolmononicotinezuurester (equivalent met 6 % nicotinezuur) bevat.

10 VOORBEELD V

6 g nicotinezuur wordt toegevoegd aan 94 g polyethyleenglycol met een gemiddeld molecuulgewicht van 400. Vervolgens wordt dezelfde werkwijze toegepast als beschreven in voorbeeld IV. Verkregen wordt 100 g van een oplossing, die ca. 25,2 % polyethyleenglycolmononicotinezuurester (equivalent met 6 % nicotinezuur) bevat.

VOORBEELD VI

6 g nicotinezuur wordt toegevoegd aan 94 g dipropyleenglycol. Vervolgens wordt dezelfde werkwijze toegepast als beschreven in voorbeeld IV. Verkregen wordt 100 g van een oplossing, die ca. 12 % dipropyleenglycolmononicotinezuurester (equivalent met 6 % nicotinezuur) bevat.

VOORBEELD VII

6 g nicotinezuur wordt toegevoegd aan 94 g propyleenglycol. Vervolgens wordt dezelfde werkwijze toegepast als beschreven in voorbeeld IV. Verkregen wordt 100 g van een oplossing, die ca. 9 % propyleenglycolmononicotinezuurester (equivalent met 6 % nicotinezuur) bevat.

VOORBEELD VIII

15,2 g (0,1 mol.) arabitol wordt onder zacht verwarmen opgelost in 60,6 g dioxan. Aan de oplossing wordt 14,1 g (0,1 mol.) nicotinoylchloride toegevoegd, waarna het mengsel wordt verwarmd tot 60-100°C en 10 g pyridine wordt toegevoegd. De reactie wordt gedurende 1 uur op dezelfde temperatuur gehouden, waarna het mengsel wordt afgekoeld. Verkregen wordt 100 g van een oplossing, die ca. 25,7 g (0,1 mol.) arabitolmononicotinezuurester (equivalent met 12,3 g nicotinezuur) bevat.

8000446

VOORBEELD IX

Bereiding van 1-O-nicotinoyl-4,6-O-benzylideen- β -D-glycopyranose.

2,9 g van het natriumzout van 4,6-O-benzylideen-
5 D-glycopyranose wordt in 30 mg droge dichloormethaan gesuspenderd, waarna 1,39 g (0,98 mmol.) nicotinoylchloride wordt toegevoegd. Het mengsel wordt gedurende 9 uur bij kamertemperatuur geschud en vervolgens onder verminderde druk drooggedampt. De verkregen vaste stof wordt opgenomen in 10 ml ge-
10 destilleerd water, het mengsel wordt geneutraliseerd met een oplossing van natriumwaterstofcarbonaat en vervolgens gedurende een uur op 0 tot -5°C gehouden. De afgescheiden witte kristallen worden door middel van een afzuigtrechter gefiltreerd, gewassen met koud water en gedroogd in een droogstoof.
15 De verkregen 3,3 g (88 %) van het ruwe produkt wordt 3 maal uit kokende alcohol herkristalliseerd. Aangezien het verkregen produkt door ontleding nog bijprodukten bevat, wordt het nog 2 maal uit droge acetonitril herkristalliseerd. Op deze wijze wordt 0,35 g (10 %) van de titelverbinding verkregen als een
20 volledig zuivere stof; smp. $208-211^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.4^{\circ}$ ($c = 1$ % in aceton).

Analyse:

berekend voor $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_7$ ($M = 373,37$):

C: 61,12 %, H: 5,13 %, N: 3,71 %;

25 gevonden: C: 60,65 %, H: 5,11 %, N: 3,73 %.

IR (in KBr): 3360 (OH), 1740 (CO) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 9,29$ (d), 8,81 (dd),
8,36 (dt) (3x1 H, pyridine-ArH); 7,35-7,58 (m) (6 H, ArH en
pyridine-ArH); 5,95 (d) (1 H, H-1, $J_{1,2} = 8$ Hz); 5,57 (s)
30 (1 H, H-7), 3,40-4,44 (m) (7 H, skeletprotonen) dpm.

VOORBEELD X

12,3 g (0,1 mol.) nicotinezuur wordt toegevoegd
aan 88 g propyleenglycol, waarna het mengsel wordt verwarmd
tot $150-160^{\circ}\text{C}$. Aan het mengsel wordt 0,1 g p-tolueensulfonzuur
35 toegevoegd en de verestering wordt uitgevoerd bij verhoogde
temperatuur tot het zuurgetal van het mengsel, dat aanvankelijk 56 is, afneemt tot ongeveer de helft (d.w.z. tot ca. 28).
Dit vraagt een verwarmingstijd van ca. 12-36 uur. Vervolgens

8000446

wordt het mengsel afgekoeld tot kamertemperatuur.

Natriumhydroxide, dat equivalent is met het zuurgetal van het boven genoemde mengsel, wordt in water opgelost om 50 g van een alkalische oplossing te verkrijgen. Voor een 5 zuurgetal van 28 voor het mengsel is 2 g (0,05 mol.) natriumhydroxide en 48 g water nodig. Glucosaminehydrochloride, dat equivalent is met het natriumhydroxidegehalte van de eerste oplossing, wordt in water opgelost, om 50 g van een waterige oplossing te verkrijgen. 5,39 g glucosaminehydrochloride is 10 equivalent met 1 g natriumhydroxide; indien het zuurgetal van het boven genoemde mengsel 28 is, is dus 10,78 g (0,05 mol.) glucosaminehydrochloride en ca. 39,22 g water nodig.

Eerst wordt de natriumhydroxide-oplossing aan de geroerde propyleenglycoloplossing, die van tevoren tot kamer- 15 temperatuur is afgekoeld, toegevoegd, gevolgd door de waterige oplossing van glucosaminehydrochloride.

Verkregen wordt 200 g van een oplossing. 100 g van de verkregen oplossing bevat enig natriumchloride, 7,5 g (0,025 mol., 7,5 %) van nicotinezuurzout van glucosamine, 4,5 20 g (0,025 mol., 4,5 %) propyleenglycolmononicotinezuurester (te samen genomen equivalent met 6 g, d.w.z. 0,05 mol. (6 %) nicotinezuur), verder water en de overmaat propyleenglycol als inert oplosmiddel.

VOORBEELD XI

25 Haarshampoo, die 2-deoxy-2-amino-glucosenicotinaat (nicotinezuurzout van glucosamine) bevat.

22 gew.dln. van het natriumzout van (C₁₂₋₁₄-alkyl)-diglycolethersulfaat (een 30 % oplossing), 22 gew.dln. van het natriumzout van vetzuur sarcoside (een 30 % oplossing), 30 2 gew.dln. van een oplossing van 2-deoxy-2-amino-glucose-nicotinaat, bereid volgens voorbeeld III, 0,5 gew.dln. mannitol, 0,1 gew.deel polybroomsalicylanilide, 0,5 gew.deel polyvinylpyrrolidon, 0,1 gew.deel van een geconcentreerde kamille-oplossing en een geschikt reukmiddel worden met elkaar gemengd 35 en het mengsel wordt in water opgelost om 100 gew.dln. van een haarshampoo te verkrijgen.

VOORBEELD XII

Alcoholisch smeersel ter stimulering van de

8000446

hoofdhuid en de haargroei.

1 gew.deel van een oplossing van mononicotinezuur-
ester van glucose, bereid volgens voorbeeld I en 1 gew.deel
van een oplossing van mononicotinezuurester van propyleengly-
5 col, bereid volgens voorbeeld VI, worden aan 50 gew.dln. iso-
propanol toegevoegd. Vervolgens wordt een reukmiddel, 0,5
gew.dln. sorbitol en een geconcentreerde kamille-oplossing,
toegevoegd om 100 gew.dln. van een smeersel te verkrijgen.

VOORBEELD XIII

10 Smeersel tegen rheuma.

10 gew.dln. van een oplossing van mononicotine-
zuurester van mannitol, bereid volgens voorbeeld II, 3 gew.
dln. ethylacetaat en 0,5 gew.deel menthol worden toegevoegd
aan 55 gew.dln. 96 % alcohol en vervolgens wordt voldoende
15 water toegevoegd om 100 gew.dln. van een smeersel te verkrij-
gen.

VOORBEELD XIV

Tandpasta tegen paradentose.

35 gew.dln. calciumdihydrofosfaat, 10 gew.dln. van
20 een oplossing van mononicotinezuur-ester van sorbitol, bereid
volgens voorbeeld II, 5 gew.dln. sucrose, 2 gew.dln. natrium-
laurylsarcosinaat en 1,5 gew.deel Tylose worden aan 15 gew.
dln. glycerine toegevoegd, waarna voldoende water (ca. 25 gew.
dln.) wordt toegevoegd om 100 gew.dln. tandpasta te verkrijgen.

25 VOORBEELD XV

5 g kamille wordt gedurende 3 min. in 50 g water
gekookt. Het extract wordt gefiltreerd, het gewicht van het
filtraat wordt met warm water aangevuld tot 50 g en vervolgens
wordt 10 g affinaat en 50 g glucose toegevoegd. Hierna wordt
30 2 % van een verbinding, die is bereid volgens een der voor-
beelden I-X, aan het mengsel toegevoegd. De verkregen oplos-
sing wordt gedurende 20 min. op 80°C gehouden en vervolgens in
een fles afgevuld. De fles wordt stevig afgesloten.

VOORBEELD XVI

35 2 g berkenbladeren worden gedurende 5 min. in 35 g
water gekookt. Het mengsel wordt gefiltreerd, het gewicht van
het filtraat wordt met warm water aangevuld tot 35 g en ver-
volgens wordt hierin 10 g affinaat, 25 g glucose en 30 g sucro-

8000446

se opgelost. 5 % van een verbinding, bereid volgens een der voorbeelden I-X, wordt aan het mengsel toegevoegd, de verkregen oplossing wordt gedurende 15 min. op 85°C gehouden, vervolgens afgevuld in een fles, waarna de fles stevig wordt afgesloten.

VOORBEELD XVII

3 g kamille wordt gedurende 3 min. in 40 g water gekookt. Het mengsel wordt gefiltreerd en 10 g affinaat en 50 g sucrose worden aan het filtraat toegevoegd. De vaste stoffen worden onder roeren opgelost. 1 g biotine-D wordt met 100 ml water gemengd, een druppel van een indicator wordt aan het mengsel toegevoegd en de pH van het mengsel wordt met 0,1 n waterige natriumhydroxide-oplossing op 7,5 gebracht, waarbij het biotine-D oplost. De verkregen oplossing wordt met water verdund tot een uiteindelijk volume van 1000 ml. 1 ml van de verdunde oplossing wordt aan het waterige plantenextract, dat is verkregen zoals hierboven beschreven, toegevoegd en 8 % van een verbinding, bereid overeenkomstig een der voorbeelden I-X, wordt aan het verkregen mengsel toegevoegd. De verkregen oplossing wordt gedurende 30 min. op 70°C gehouden, vervolgens in een fles afgevuld, waarna de fles stevig wordt afgesloten.

C O N C L U S I E S

1. Samenstelling, die kan worden toegepast als cosmeticum, met het kenmerk, dat deze 0,06-10 gew.%, berekend op het totale gewicht van de samenstelling, 5 bevat van een reactieprodukt van nicotinezuur, een nicotinezuurzout of een nicotinezuurhalogenide en een polyhydroxyverbinding met de algemene formule 1, waarin n een geheel getal is van 1-15 en R_1 en R_2 elk waterstof, of R_2 waterstof en R_1 een alkylgroep, of R_1 hydroxyalkyl en R_2 een alkylgroep is, 10 of indien n gelijk is aan 1, R_1 en R_2 ook te samen een groep met de algemene formule $-(CHOH)_m-$ kunnen vormen, waarin m een geheel getal van 1-4 is, of een groep met de algemene formule $-(CHOH)_q-CHNH_2-(CHOH)_p-$, waarin q een geheel getal van 0-2 en p een geheel getal van 1-3 is, of R_1 een groep met de algemene 15 formule $-(CHOH)_m-H$ kan weergeven, waarin m een geheel getal is van 1-4 en R_2 tegelijkertijd waterstof is, te samen met 0-60 gew.% affinaat en andere gebruikelijke werkzame middelen, hulpmiddelen en/of toevoegsels, zoals reinigingsmiddelen, bekende geneesmiddelen van plantaardige oorsprong, reukstoffen, 20 koolhydraten, vitaminen, oppervlakte-actieve stoffen, oplosmiddelen, bases voor zalven, enz.

2. Samenstelling volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat deze naast de werkzame stof als beschreven in conclusie 1, affinaat, nog een koolhydraat en 25 een bekend geneeskrachtig bestanddeel van plantaardige oorsprong bevat.

3. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze als werkzaam bestanddeel mononicotinezuurester van d-glucose bevat.

30 4. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze als actief bestanddeel een mononicotinezuurester van mannitol of sorbitol bevat.

5. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze een oplossing van 2-deoxy-35 2-amino-glucosenicotinaat bevat.

6. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat deze als werkzaam bestanddeel een nicotinezuurester van ethyleenglycol bevat.

8000446 7. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, met

h e t k e n m e r k , dat deze als werkzaam bestanddeel glucosaminenicotinaat bevat.

8. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t k e n m e r k , dat deze als werkzaam bestanddeel 5 mononicotinezuurester van polyethyleenglycol bevat.

9. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t k e n m e r k , dat deze als werkzaam bestanddeel mononicotinezuurester van dipropyleenglycol bevat.

10. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t k e n m e r k , dat deze als werkzaam bestanddeel 10 mononicotinezuurester van propyleenglycol bevat.

11. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, m e t h e t k e n m e r k , dat deze als werkzaam bestanddeel mononicotinezuurester van arabitol bevat.

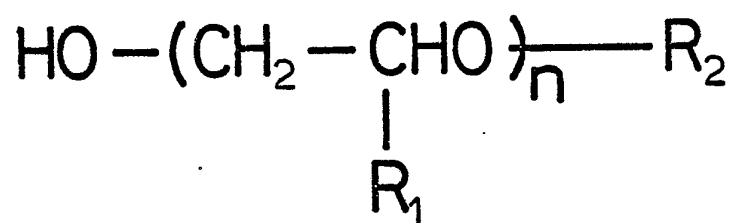
15 12. Werkwijze voor het bereiden van een reactieproduct van nicotinezuur of een nicotinezuurderivaat en een polyhydroxyverbinding, m e t h e t k e n m e r k , dat men een verbinding met de algemene formule 1, waarin n een geheel getal van 1-15 is en R_1 en R_2 elk waterstof, of R_2 waterstof 20 en R_1 een alkylgroep, of R_1 hydroxyalkyl en R_2 een alkylgroep is, of indien n gelijk is aan 1, R_1 en R_2 te samen ook een groep met de algemene formule $-(CHOH)_m-$, kunnen vormen, waarin m een geheel getal is van 1-4, of een groep met de algemene formule $-(CHOH)_q-CHNH_2-(CHOH)_p-$, waarin q een geheel getal van 25 0-2 en p een geheel getal van 1-3 is, of R_1 een groep met de algemene formule $-(CHOH)_m-H$ kan voorstellen, waarin m een geheel getal van 1-4 is en R_2 tegelijkertijd waterstof is, of een benzylideenderivaat daarvan, onder verwarmen laat reageren met nicotinezuur, een nicotinezuurzout of een nicotine- 30 zuurhalogenide.

13. Werkwijze volgens conclusie 12, m e t h e t k e n m e r k , dat men de reactie uitvoert in aanwezigheid van p-tolueensulfonzuur en/of zwavelzuur of natriumethoxide.

14. Werkwijze volgens conclusie 12 of 13, m e t h e t k e n m e r k , dat men de reactie uitvoert in een overmaat van het reagens met de algemene formule 1, een inert oplosmiddel of water als reactiemilieu.

8000446

FORMULEBIAD



8000446