



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4136/87

(51) Int.Cl.5

A 61 K 7/06

A 61 K 31/505

(22) Indleveringsdag: 07 aug 1987

(41) Alm. tilgængelig: 08 feb 1988

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 28 feb 1994

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 aug 1986 LU 86547

(73) Patenthaver: *L'Oreal; 14 Rue Royale; F-75008 Paris, FR

(72) Opfinder: Jean-Francois *Grollier; FR

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Præparat på basis af pyrimidinderivater til fremkaldelse og stimulering af hårvækst og reduktion af hårfald, fremgangsmåde til kosmetisk behandling med præparatet og anvendelse af præparatet til fremstilling af lægemidler

(56) Fremdragne publikationer

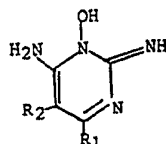
EP offentl.skr. nr. 188793

US pat. nr. 4139619

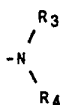
(57) Sammendrag:

4136-87

Præparat til fremkaldelse og stimulering af hårvækst og formindskelse af hårfald på basis af pyrimidinderivater. Præparatet indeholder i et tyktflydende, i det væsentlige vandigt medium mindst en forbindelse med formlen I



(I)

hvor R₁ er en gruppe

fortsættes

hvor R_3 og R_4 kan være valgt blandt hydrogen, alkyl, fortrinsvis med 1-4 carbonatomer, alkenyl, alkylaryl eller cykloalkyl, eller hvor R_3 og R_4 sammen med det nitrogenatom de er bundet til danner en heterocyklisk gruppe valgt blandt aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, hexahydroazepiny, heptamethylenimin, octamethylenimin, morpholin og 4-(lavere alkyl)-piperazidiny, hvilke heterocykliske grupper kan være substitueret på carbonatomerne med en til tre lavere alkylgrupper, hydroxygrupper eller alkoxygrupper; og hvor R_2 er valgt blandt hydrogen, alkyl, alkenyl, alkylalkoxy, cykloalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, alkylarylalkyl, alkoxyarylalkyl og halogenarylalkyl, eller kosmetisk eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, i koncentrationer der er mindst lig med opløselighedsgrænsen for forbindelsen med formel I i mediet.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte præparater til fremkaldelse og stimulering af hårvækst og til formindskelse af hårfald på basis af pyrimidinderivater samt en fremgangsmåde til kosmetisk behandling med præparatet og anvendelse af præparatet til fremstilling af lægemidler.

Mennesket har en mængde på fra 100.000 til 150.000 hår, og det er normalt dagligt at tabe 50 til 100 hår. Opretholdelsen af hårmængden er i det væsentlige et resultat af den kendsgerning, at et hårs liv er underkastet en cyklus, som betegnes hår cyklussen, i løbet af hvilken håret dannes, vokser og falder før det erstattes af et nyt element, som fremkommer i samme hårsæk.

I løbet af en hår cyklus iagttager man tre efter hinanden følgende faser nemlig den anagene fase, den katagene fase og den telogene fase.

I løbet af den første fase, der betegnes den anagene fase, gennemgår håret en aktiv vækstperiode forbundet med en kraftig metabolisk aktivitet på kimmiveau.

Den anden fase, der betegnes den katagene fase, er en overgangsfase, og er karakteriseret ved en formindskelse af de mitotiske aktiviteter. I løbet af denne fase underkastes håret en udvikling, hårsækken skrumper ind og dens hudimplantation ses at være mere og mere hævet.

Den sidste fase, der betegnes den telogene fase, svarer til en hvileperiode for hårsækken og håret slutter med at falde af skubbet af et anagent hår, der er ved at bryde frem.

Denne permanente, fysiske fornyelsesproces undergår med alderen en naturlig udvikling, idet hårene bliver finere og deres cykler kortere.

Hårtab forekommer, når denne fysiske fornyelsesproces accele-

reres eller forstyrres, dvs. når vækstfaserne bliver kortere, hårenes overgang til den telogene fase indtræder tidligere og hårene falder af i et større antal. De efter hinanden følgende vækstcykler ender med hår, der er finere og finere og kortere
5 og kortere og omdannes efterhånden til dun. Dette fænomen kan føre til skaldethed.

Hårcyklussen bidrager til et antal faktorer, der kan medføre et mere eller mindre udtalt hårtab. Blandt disse faktorer kan nævnes ernæringsmæssige, endokrine og nervøse faktorer. Vari-
10 ationerne af de forskellige hårkategorier kan bestemmes ved hjælp af et trichogram.

Man har i mange år inden for den kosmetiske eller farmaceutiske industri søgt efter materialer, der gør det muligt at undertrykke eller nedsætte virkningen af hårtab og især at frem-
15 kalde eller stimulere hårvæksten.

Til dette formål er der allerede foreslået sådanne forbindelser, som 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin og derivater deraf. Sådanne forbindelser er blandt andet beskrevet i US patentskrift nr. 4.139.619.

20 Det har ligeledes været foreslået i WO-A-83 02 558 at forbinde retinoider med de ovennævnte forbindelser.

Præparater på basis af 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin omfatter sædvanligvis vand, ethylalkohol og propylenglycol eller blandinger af disse forbindelser to og
25 to. Sådanne materialer har imidlertid den ulempe, at de tilsmudser håret ved pålægningen og gør håret fedtet og klæbrigt. Denne ulempe forstærkes yderligere efter gentagne udvortes påføringer. Selv om sådanne præparater har en effektiv virkning på hårvæksten, er de imidlertid ikke fuldstændig tilfredsstillende på det kosmetiske niveau.
30

Desuden er de anvendte opløsningsmidler, der skal til for at

bringe det aktive stof i opløsning, til stede i forøgede mængder og de kan være irriterende.

De præparater, som foreslås i ovennævnte US patentskrift nr. 4.139.619 indeholder 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin (minoxidil) eller derivater deraf i form af et findelt pulver, og der er tale om præparater i form af ikke-vandige salver, der er bragt til en størknet, geleret form med en organisk vehikel, der f.eks. kan bestå af parafinolie, uldfedt og vaseline. Sådanne præparater vurderes som helt uegnede set fra et kosmetisk synspunkt, idet de giver håret et vokset, urent og fedtet udseende.

EP offentliggørelsesskrift nr. 188.793 beskriver hydroalkoholiske præparater, der indeholder minoxidil fuldstændigt opløseliggjort i et fortykket hydroalkoholisk medium. Ved et sammenligningsforsøg har det vist sig, at lagringen eller deponeeringen af det aktive stof minoxidil i hudens hornlag ikke er tilfredsstillende høj ved anvendelse af den præparatform, der foreslås i det nævnte EP offentliggørelsesskrift.

Det har nu vist sig, at det er muligt at forbedre effektiviteten hos pyrimidiner, der har en virkning på hårvækst, under anvendelse af disse forbindelser i koncentrationer, der er mindst lige så stor som deres opløselighedsgrænse, i tyktflydende, vandigt medium.

Det har vist sig, at dette præparat er virksomt til fremkaldelse og stimulering af hårvækst og til formindskelse af hårfald.

Det har især vist sig, at virkningen er bedre end eller i det mindste lige så stor som virkningen hos kendte præparater mod doser af aktivt stof, der er mindre, og mod lavere påføringsfrekvenser.

Præparatet ifølge opfindelsen fører til en bedre kutan biotil-

gængelighed for det aktive stof.

Desuden er præparaterne særligt stabile ved lagring. Endelig muliggør anvendelsen i en tyktflydende form ligeledes en god oplagring i hornlaget.

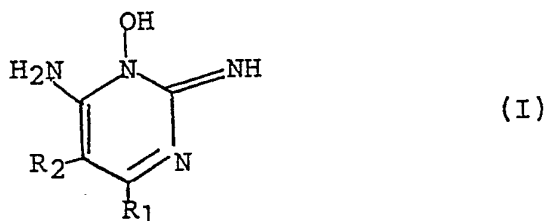
- 5 De i det væsentlige vandige præparater har endvidere i forhold til tidligere kendte præparater den fordel, at de ikke er irriterende og fedtende og ikke tilsmudser håret.

Opfindelsen angår således et præparat i tyktflydende, stabil form på basis af pyrimidinderivater.

- 10 Yderligere genstande for opfindelsen vil fremkomme ved læsning af følgende beskrivelse og eksempler.

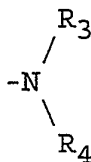
Præparatet på basis af pyrimidinderivater til fremkaldelse og stimulering af hårvækst og reduktion af hårfald er i det væsentlige ejendommeligt ved, at det omfatter en vandigt, tykt-

- 15 flydende, stabilt medium, som indeholder en forbindelse med formelen I



hvor R_1 er en gruppe

20



- hvor R_3 og R_4 kan være valgt blandt hydrogen, en lavere alkyl-, fortrinsvis med 1-4 carbonatomer, alkenyl-, alkylaryl- eller cykloalkylgruppe, eller hvor R_3 og R_4 tilsammen danner
- 25

en heterocyklisk gruppe med det nitrogenatom, hvortil de er bundne, valgt blandt andet blandt grupperne aziridinyl, aze-
tidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, hexahydroazepinyl, heptamethylenimin, octamethylenimin, morpholin og 4-(lavere al-
5 kyl)piperazidinyl, hvilke heterocykliske grupper kan være substituerede på carbonatomerne med en til tre lavere alkyl-, hydroxy- eller alkoxygrupper; og hvor gruppen R_2 er valgt blandt hydrogen, en lavere alkyl-, alkenyl-, alkylalkoxy-, cykloalkyl-, aryl-, alkylaryl-, arylalkyl-, alkylarylalkyl-,
10 alkoxyarylalkyl- eller halogenarylalkylgruppe, samt kosmetisk acceptable syreadditionssalte deraf, i en koncentration der er mindst lig med opløselighedsgrænsen for forbindelsen med formel I i mediet, således at det tyktflydende, vandige medium omfatter en del af forbindelserne med formel I suspenderet i
15 form af mikroniserede partikler.

I formelen I betegner alkyl eller alkoxy fortrinsvis grupper med 1-4 carbonatomer, alkenyl en gruppe med 2-5 carbonatomer og aryl betegner fortrinsvis phenyl.

Forbindelsen med formel I er navnlig suspenderet i form af
20 partikler med en kornstørrelse på under $80\ \mu\text{m}$, fortrinsvis mindre end $20\ \mu\text{m}$, og særlig foretrukket mindre end $5\ \mu\text{m}$.

Det til opfindelsen anvendte aktive stof foreligger i form af et krystallinsk pulver opnået navnlig ved tør findeling i en mekanisk morter, indtil der opnås partikler der fortrinsvis
25 har en middeldiameter på under $20\ \mu\text{m}$ fortrinsvis under $5\ \mu\text{m}$, eller ved mikronisering med en luftstrøm.

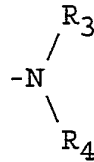
Et i det væsentlige vandigt medium betegner i forbindelse med den nærværende opfindelse et medium, der indeholder mindre end 20% opløsningsmiddel og fortrinsvis mellem 1 og 10% opløsningsmiddel.
30

Opløsningsmidlet vælges blandt lavere alkoholer, alkylenglycoler og alkylethere af alkylenglycoler eller dialkylengly-

coler.

Forbindelserne med formel I vælges særligt foretrukket blandt forbindelser, hvori R_2 betegner hydrogen og R_1 betegner en gruppe

5



- 10 hvor R_3 og R_4 danner en piperidinylring, såvel som salte deraf, f.eks. sulfatet.

Den særligt foretrukne forbindelse er 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin som også betegnes "Minoxidil".

- 15 Et medium betegnes som tyktflydende, når det har en viskositet på over 0,4 Pa.s, fortrinsvis en viskositet mellem 0,5 Pa.s og 10 Pa.s.

- Det vandige suspensionsmedium indeholder fortykningsmidler, som ikke fremkalder agglomerering af partiklerne af den aktive bestanddel. Disse fortykningsmidler er fortrinsvis valgt blandt polyacrylsyrer, der er tværbundne med et polyfunktionelt middel, såsom især de produkter, der sælges under betegnelsen "CARBOPOL" af firmaet Goodrich, såsom produkterne Carbopol 910, 934, 934 P, 940, 941 og 1342 eller fortykningsmidler opnået ved ionindvirkning af en kationisk polymer bestående af en copolymer af cellulose eller et cellulosederivat podet med et vandopløslige monomert, kvaternært ammoniumsalt og en carboxylisk anionisk polymer med en absolut kapillær viskositet i dimethylformamid eller methanol i en koncentration på 5% ved 30°C på under eller lig med 30×10^{-3} Pa.s, idet fortykningsmidlet selv har en Epprecht-Drage-viskositet, modul 3, i en opløsning på 1% i vand ved 25°C på over eller lig med 0,50 Pa.s.

Den kationiske polymer, der anvendes til at reagere med den anioniske polymer, er fortrinsvis valgt blandt copolymerer af hydroxyalkylcellulose podet ad radikal vej med et monomert, vandopløseligt, kvaternært ammoniumsalt valgt blandt salte af methacryloylethyltrimethylammonium, methacrylamidopropyltrimethylammonium og dimethyldiallylammonium. Den anioniske carboxyliske polymer vælges fortrinsvis blandt homopolymerer af methacrylsyre med en molekylvægt bestemt ved diffusion af lys på over 20.000, copolymerer af methacrylsyre med en monomer valgt blandt C₁-C₄-alkyl-acrylater eller -methacrylater, acrylamidderivater, maleinsyre, C₁-C₄-alkylmonomaleat, N-vinylpyrrolidon og copolymerer af ethylen og maleinsyreanhydrid. Vægtforholdet mellem den kationiske polymer og den anioniske, carboxyliske polymer er mellem 1/5 og 5/1.

Fortykningsmidlerne er særligt foretrukket valgt blandt produkter fremkommet ved ionisk indvirkning mellem en copolymer af hydroxyethylcellulose podet ad radikal vej med diallyldimethylammoniumchlorid, såsom de produkter, der sælges under betegnelsen "CELQUAT L 200" eller "H 100" af firmaet National Strach med:

- en copolymer af methacrylsyre og methylmethacrylat med en kapillarviskositet målt i opløsning i dimethylformamid i en koncentration på 5% ved 30°C af størrelsesordenen 15×10^{-3} Pa.s;
- en copolymer af methacrylsyre med ethylmonomaleat med en absolut kapillarviskositet målt i opløsning i dimethylformamid i en koncentration på 5% ved 30°C af størrelsesordenen 30×10^{-3} Pa.s;
- en copolymer af methacrylsyre og butylmethacrylat, hvor den absolutte kapillære viskositet målt i opløsning i methanol i en koncentration på 5% er af størrelsesordenen 10×10^{-3} Pa.s;
- en copolymer af methacrylsyre og maleinsyre med absolut ka-

pillær viskositet målt i opløsning i dimethylformamid i en koncentration på 5% af størrelsesordenen 16×10^{-3} Pa.s.

Forbindelserne med formel I er til stede i præparatet i andele på mellem 0,2 og 5 vægt% i forhold til præparatets samlede vægt, fortrinsvis mellem 0,3 og 3 vægt%.

Fortykningsmidlet anvendes i præparaterne i andele på mellem 0,4 og 2 og fortrinsvis mellem 0,4 og 1,5 vægt% i forhold til præparatets samlede vægt.

Præparaterne kan eventuelt indbefatte yderligere opløsningsmidler inden for de ovenfor angivne andele, konserveringsmidler, kompleksdannelsesmidler, farvestoffer, alkaliseringsmidler eller surhedsgørende midler og parfume.

Præparaternes pH-værdi kan variere mellem 4 og 9, fortrinsvis mellem 7 og 8,5.

Præparatet omfatter særligt foretrukket fra 0,3 til 3% 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin i vandet, som indeholder fra 0,4 til 1,5% tværbundet polyacrylsyre med en molekylvægt på 3.000.000 eller også et fortykningsmiddel bestående af en copolymer af hydroxyethylcellulose podet ad radikal vej med diallyldimethylammoniumchlorid og copolymeret methacrylsyre/methylmethacrylat og højst 10 rumfangs% ethylalkohol.

Præparatet ifølge opfindelsen kan fremstilles ved at der i et tyktflydende medium indføres forbindelser med formlen I i form af pulver, hvor partiklerne er som defineret ovenfor, i andele der er tilstrækkelige til at hele mængden eller en del af forbindelserne med formlen I går i opløsning i mediet, i koncentrationer, der er mindst lige så stor som opløselighedsgrænsen, idet uopløste partikler forbliver suspenderet i mediet.

En anden udførelsesform kan bestå i, at der fremstilles en op-

løsning mættet med forbindelser formel I og i form af partikler som defineret ovenfor at indføre en yderligere del af forbindelser med formel I til dannelse af en suspension.

De angivne andele er de andele af forbindelse med formel I, der er til stede i præparatet i alt enten i opløst form eller suspenderet i det tyktflydende, vandige medium.

Behandlingsmåden til bekæmpelse af hårfald består principielt i på en persons skaldede zoner af hovedbunden og håret at påføre et præparat som defineret ovenfor f.eks. efter vask af hovedbund og hår ved hjælp af et hårvaskemiddel eller shampoo eller kort tid efter hårvask.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er især karakteriseret ved en kosmetisk fremgangsmåde for så vidt som den gør det muligt at soignere håret eller hovedbunden på kosmetisk måde, dvs. bibringer håret eller hovedbunden de stoffer, der mangler, og forskønner dem.

Der anvises endvidere en terapeutisk behandling for så vidt som det drejer sig om biologiske funktioner og mekanismer.

De efterfølgende eksempler er bestemt til at illustrere opfindelsen.

Eksempel 1

Der fremstilles et suspensionsmedium med følgende sammensætning:

Tværbundet polyacrylsyre med molekylvægt			
25	3 millioner leveret under betegnelsen		
	"CARBOPOL 934" af firmaet GOODRICH		1,0 g
	2-butoxyethanol		4,5 g
	2-amino-2-methyl-1-propanol	qs pH	8,5
	Konserveringsmiddel	qs	
30	Vand	qs til	100,0 g

Til dette suspensionsmedium tilsættes derefter 3 g mikroniseret 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidionopyrimidin med en middelpartikeldiameter på 4 μm og der homogeniseres derefter på en trevalsemølle (fransk: tricylindre).

- 5 Præparatets Epprecht-Drage-viskositet ved 25°C, modul 4, er på 7,2 Pa.s.

Eksempel 2

Der fremstilles et suspenderingsmedium med følgende sammensætning:

10	Celquat L 200		0,7 g MA
	Methacrylsyre/methylmethacrylat-copolymer 50/50		0,7 g MA
	Ethylalkohol		10 rumfangs%
	Ethylendiamintetraeddikesyre		0,02 g
	2-amino-2-methyl-1-propanol	qs pH	7,5
15	Vand	qs til	100,0 g

Til dette suspensionsmedium sættes derefter 3 g mikroniseret 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin med en gennemsnitlig partikeldiameter på 4 μm og der homogeniseres på en trevalsemølle.

- 20 Epprecht-Drage-viskositeten for præparatet ved 25°C, modul 3, er 2,15 Pa.s.

Eksempel 3

Der fremstilles følgende præparat:

	Tværbundet polyacrylsyre med molvægt 3 millioner		
25	leveret under betegnelsen "CARBOPOL 934" af firmaet GOODRICH		1 g
	Propylenglycol		4,5 g
	2-amino-2-methyl-1-propanol	qs pH	7
	Konserveringsmiddel	qs	
30	Vand	qs til	100 g

Til dette medium sættes derefter 1 g mikroniseret 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin med en gennemsnitlig partikeldiameter på under 2 μm , og der homogeniseres derefter på en trevalsemølle.

- 5 Det konstateres at en del af partiklerne opløses i mediet (ca. 0,25 g), medens resten forbliver i suspension.

Når dette præparat påføres hovedbunden i 3 måneder med en behandling hver dag, kan der iagttages en nettotilvækst i antallet og tætheden af hår i den anagene fase i størrelsesordenen
10 28%.

Præparatets Epprecht-Drage-viskositet ved 25°C, modul 4, er på 7,8 Pa.s.

Eksempel 4

Til mediet fra eksempel 3 sættes 2 g mikroniseret 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin med en partikeldiameter på mindre end 2 μm , og der homogeniseres på en trevalsemølle.
15

Efter behandling i 3 måneder iagttages en nettotilvækst i antallet af hår i den anagene fase (i størrelsesordenen 30%).

- 20 Epprecht-Drage-viskositeten for præparatet ved 25°C, modul 4, er på 7,5 Pa.s.

Eksempel 5

Til mediet fra eksempel 4 sættes 0,5 g mikroniseret 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin med en
25 partikeldiameter på mindre end 2 μm , og der homogeniseres på en trevalsemølle.

Ligesom ovenfor iagttages en tilvækst af hår i den anagene

fase.

Præparatets Epprecht-Drage-viskositet ved 25°C, modul 4, er på
7,5 Pa.s.

Formuleringseksempler 6-15

Eksempel nr.	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin (g)	0,5	2	2	1	1,5	3	1	1,5	0,5	0,3
Tværbundet polyacrylsyre (g) M = 3.000.000 "Carbopol 934"* M = 4.000.000 "Carbopol 940"* M = 1.250.000 "Carbopol 941"* * leveret af GOODRICH	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ethanol (g) Propylenglycol (g) Dipropylenglycolmethylether (g)	4,5	4,5	4,5	8	15	18				4,5
Puffer qs til pH	7	8,5	8,5	7	7	7	7	7	7	7
Konserveringsmiddel	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs
Vand qs til g	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Epprecht-Drage-viskositet ved 25°C i Pa.s, modul 2 modul 3 modul 4					10,2					
Kornstørrelse af aktivt stof µm	4,4	8,0	8,0	3,4		4,7	2,5	2,0	1,6	7,5
	<2	<20	<2	25-60	60-80	25-60	<2	25-60	60-80	<2

Sammenligningsforsøg

Der er foretaget en sammenligning mellem et fortykket præparat indeholdende minoxidil opløseliggjort som anvist ifølge EP offentliggørelsesskrift nr. 188.793 og et præparat ifølge opfindelsen. Ved denne sammenligning undersøgtes oplagringen af det aktive stof minoxidil i hudens hornlag. Til bestemmelse af minoxidilmængden i hornlaget anvendtes "strimmel"-teknikken.

Undersøgte forsøgspersoner

Undersøgelsen gennemførtes med 10 frivillige i alderen 18 til 40 år. Forsøgspersonerne var sunde, havde ingen kutane læsioner og blev forinden underkastet lægeundersøgelse.

Personer, der havde været under medicinsk behandling mindre end 1 måned før prøven, og personer, der anvendte minoxidil eller andre hårvækstmidler af minoxidiltypen såvel som personer med allergi over for sådanne produkter, blev ikke medtaget i prøven.

Anvendt metode

1) Påføringsområder

Områder på 1,4 x 1 cm afgrænset på ryggen med en celle med et vindue fastgjort med et klæbemiddel på huden blev behandlet. Der anvendtes to områder pr. produkt.

2) Behandling

Påføringsområderne udvalgte tilfældigt og 30 ml af produktet påførtes hvert område og spredtes på huden med en agitator.

Undersøgte præparaterPræparat A₁

	minoxidil	2 g
	propylenglycol	20 g
5	ethanol	50 g
	Carbopol 934	1 g
	vand	qs 100 g

Præparat B₁

	minoxidil i mikroniseret form -	
10	partikler mindre end 5 μm	2 g
	Carbopol 934	1 g
	propylenglycol	4,5 g
	vand	qs 100 g

Minoxidil er delvis i suspension i præparat B₁.

15 Behandling

30 μl af hvert af præparaterne A₁ og B₁ påføres på hudområderne som beskrevet ovenfor og spredtes under anvendelse af en agitator.

Efter 10 min. skylles hudområderne med vand under anvendelse af skylletragte for at undgå udstrømning af skyllevand på huden. Områderne aftørres med en vatpind. Efter fjernelse af cellen til afgrænsning af prøveområdet fjernes overskud af klæbemiddel. 12 strimmelprøver blev derefter gennemført ved anvendelse af "Blenderm"-strimmel til analyse.

25 Bedømmelse

Mængden af minoxidil bestemmes ved HPLC

på strimlerne

på agitatoren, i skyllevandet, skylletragtene, på vatpindene og på påføringscellerne.

Tabellerne nedenfor opsummerer resultaterne, som er blevet
5 analyseret og fortolket statistisk.

	Mængde aktivt stof påført på huden μg		Mængde aktivt stof på strimlerne μg	
	Præparat A ₁	Præparat B ₁	Præparat A ₁	Præparat B ₁
10	505,80	497,79	13,50	16,59
	550,62	598,09	2,00	4,12
	496,66	510,16	1,49	4,50
	500,52	597,63	19,65	11,52
	549,07	593,62	1,98	14,62
15	517,48	586,57	2,24	7,81
	552,86	577,39	2,22	5,07
	596,64	579,81	17,48	8,03
	645,66	591,28	7,85	8,17

Opbevaret mængde minoxidil

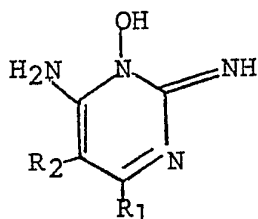
20 n mol/cm^2

	Præparat A ₁ (EP 188.793)	Præparat B ₁ (ifølge opfindelsen)
25	46,08	56,63
	6,83	14,06
	5,09	15,36
	67,08	39,32
	6,75	49,91
30	7,65	26,66
	7,58	17,31
	59,67	27,41
	26,80	27,89
	(1)	(2)

Medianen for prøveforskellen (1-2) er -9,73. Standardafvigelsen for medianforskellen er 2,9333. Forskellen mellem de to prøver er signifikant, og det kan således konkluderes, at præparat B₁ ifølge opfindelsen efterlader en højere mængde opbevaret minoxidil i hudens hornlag.

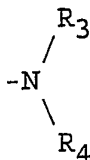
P a t e n t k r a v .

1. Præparat på basis af pyrimidinderivater til fremkaldelse og stimulering af hårvækst og reduktion af hårfald, k e n d e-
 10 t e g n e t ved, at det i et tyktflydende, i det væsentlige vandigt medium omfatter mindst en forbindelse med formen I



(I)

15 hvor R₁ er en gruppe



hvor R₃ og R₄ kan være valgt blandt hydrogen, alkyl, fortrinsvis med 1-4 carbonatomer, alkenyl, alkylaryl eller cykloalkyl, eller hvor R₃ og R₄ sammen med det nitrogenatom de er bundet
 20 til danner en heterocyklisk gruppe valgt blandt aziridiny, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, hexahydroazepiny, heptamethylenimin, octamethylenimin, morpholin og 4-(lavere alkyl)-piperazidiny, hvilke heterocykliske grupper kan være substitueret på carbonatomerne med en til tre lavere alkyl-
 25 grupper, hydroxygrupper eller alkoxygrupper; og hvor R₂ er valgt blandt hydrogen, alkyl, alkenyl, alkylalkoxy, cykloalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, alkylarylalkyl, alkoxyarylalkyl og halogenarylalkyl, eller kosmetisk eller farmaceutisk

acceptable syreadditionssalte deraf, i en koncentration der er mindst lig med opløselighedsgrænsen for forbindelsen med formel I i mediumet, således at det tyktflydende, vandige medium omfatter en del af forbindelserne med formel I suspenderet i

5 form af mikroniserede partikler.

2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelserne med formel I er til stede i delvis ikke-op- løst form, som partikler med en middeldkornstørrelse på under 80 μm , fortrinsvis under 20 μm .

10 3. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formelen I er 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidinopyrimidin.

4. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formel I er

15 til stede i præparatet som partikler med en middeldkornstørrelse på under 5 μm .

5. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at fortykningsmidlet er valgt blandt polyacrylsyrer, der er tværbundne med et polyfunktio-

20 nelt middel.

6. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at fortykkelsesmidlet udgøres af et produkt, der er resultatet af ionisk indvirkning mellem en kationisk polymer bestående af en copolymer af cellulose eller

25 et cellulosederivat podet med et vandopløseligt monomert, kvaternært ammoniumsalt og en anionisk carboxylisk polymer med en absolut kapillarviskositet i dimethylformamid eller methanol i en koncentration på 5% ved 30°C på under eller lig med 30×10^{-3} Pa.s, hvilket fortykkelsesmiddel har en Epprecht-Drage-

30 viskositet, modul 3, i en 1% opløsning i vand ved 25°C på større end eller lig med 0,5 Pa.s.

7. Præparat ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at fortykkelsesmidlet er valgt blandt produkter opnået ved ionisk indvirkning mellem copolymerer af hydroxyalkylcellulose podet ad radikal vej med et monomert, vandopløseligt, kvaternært ammoniumsalt valgt blandt methacryloylethyltrimethylammonium-salt, methacrylamidopropyltrimethylammoniumsalt og dimethyldiallylammoniumsalt og en anionisk carboxylisk polymer valgt blandt homopolymerer af methacrylsyre med en molekylvægt bestemt ved lysdiffusion på over 20.000, copolymerer af methacrylsyre og en monomer valgt blandt C₁-C₄-alkylacrylat eller -methacrylat, acrylamidderivater, maleinsyre, C₁-C₄-alkylmonomaleat, N-vinylpyrrolidon og copolymerer af ethylen og maleinsyreanhydrid.

8. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder mindre end 20% opløsningsmiddel valgt blandt lavere alkoholer med 1-4 carbonatomer, alkylenglycoler og alkylethere af alkylenglycoler eller dialkylenglycoler.

9. Præparat ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er til stede i andele på mindre end 10 vægt%.

10. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at det aktive stof er til stede i andele på fra mellem 0,2 til 5 vægt% i forhold til præparatets samlede vægt, fortrinsvis mellem 0,3 og 3 vægt%.

11. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at fortykningsmidlet er til stede i andele på mellem 0,4 og 2 vægt% i forhold til præparatets samlede vægt fortrinsvis i andele på mellem 0,4 og 1,5 vægt%.

12. Præparat ifølge et hvilket som helst af de foregående krav til anvendelse som lægemiddel ved behandling mod hårfald og fremkaldelse og stimulering af hårvækst.

13. Fremgangsmåde til kosmetisk behandling af hovedbund og hår, k e n d e t e g n e t ved, at man på hovedbunden eller håret påfører mindst et præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-11.

- 5 14. Anvendelse af præparatet ifølge et hvilket som helst af kravene 1-11 til fremstilling af et lægemiddel beregnet til at modvirke hårfald og fremkalde eller stimulere hårvækst.