

19



Octrooiraad
Nederland

11 193980

12 C OCTROOI

21 Aanvraag om octrooi: 8702110

22 Ingediend: 07.09.1987

51 Int.Cl.⁷
A61K7/06, A61K31/445, A61K31/505,
C07D237/22, C07D521/00

30 Voorrang:
08.09.1986 LU 0000086574

43 Ter inzage gelegd:
05.04.1988 I.E. 1988/07

44 Openbaargemaakt:
01.12.2000 I.E. 2000/12

47 Dagtekening:
03.04.2001

45 Uitgegeven:
01.06.2001 I.E. 2001/06

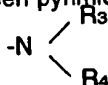
73 Octrooihouder(s):
Société Anonyme dite: L' Oréal te Parijs,
Frankrijk (FR).

74 Gemachtigde:
Mr. Ir. A.W. Prins c.s. te 2508 DH Den Haag.

54 Preparaat om de haargroei op te wekken en te stimuleren en haaruitval te remmen, op basis van nicotine-esters en pyrimidinederivaten.

Preparaat om de haargroei op te wekken en te stimuleren en haaruitval te remmen, op basis van nicotine-esters en pyrimidinederivaten

- De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een preparaat voor het opwekken en stimuleren van de haargroei en het remmen van haaruitval, dat in een cosmetisch of farmaceutisch aanvaardbaar medium ten minste één pyrimidinederivaat bevat met formule 1, waarin R₁ een groep



- 10 voorstelt, waarin R₃ en R₄ gekozen kunnen worden uit waterstof, een alkylgroep met bij voorkeur 1-4 koolstofatomen, een alkenyl-, alkylaryl- of lagere cycloalkylgroep, R₃ en R₄ eveneens een heterocyclische ring kunnen vormen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn, welke heterocyclische ring onder meer gekozen kan worden uit aziridiny-, azetidiny-, pyrrolidiny-, piperidiny-, hexahydroazepiny-, hexamethyleenimine-, octamethyleenimine-, morfoline- en lager alkyl-4-piperazidinylgroepen, waarbij de
- 15 heterocyclische groepen gesubstitueerd kunnen zijn op de koolstofatomen met een tot drie lagere alkylgroepen, hydroxy of alkoxy; de groep R gekozen wordt uit waterstof, een lagere alkyl-, alkenyl-, alkylalkoxy-, cycloalkyl-, aryl-, alkylaryl-, arylalkyl-, alkylaryalkyl-, alkoxyaryalkyl- of halogeenaryalkylgroep, of één van de cosmetische of farmaceutische aanvaardbare zuuradditieozouten daarvan.

- Een dergelijk preparaat is bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 4.139.619. Deze publicatie beschrijft
- 20 farmaceutische samenstellingen met ten minste een pyrimidinederivaat, die kunnen worden aangebracht op de huid van zoogdieren of mensen om de snelheid van de zogenaamde telogene haargroei en de conversie van niet gepigmenteerde donsharen naar gewoon haar te bevorderen. De farmaceutische samenstellingen in dit octrooischrift bevatten in het bijzonder een pyrimidine houdende verbinding zoals 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine of de derivaten daarvan en een dragermateriaal waarmee de
- 25 samenstelling geschikt wordt gemaakt voor het aanbrengen op de huid.

Het doel van onderhavige uitvinding is een verbeterd preparaat voor het opwekken en stimuleren van de haargroei en het verminderen van haaruitval in een aanvaardbaar cosmetisch of farmaceutisch medium te verschaffen.

- Gevonden is nu dat de haargroei bevorderende werking van pyrimidinederivaten verbeterd kan worden
- 30 door aan samenstellingen met deze verbindingen bepaalde nicotine-esters toe te voegen. Derhalve wordt het in de aanhef beschreven preparaat volgens de uitvinding gekenmerkt doordat het ten minste een nicotineester bevat, gekozen uit nicotinaat met een vertakte of onvertakte alkylgroep met 1-6 koolstofatomen, en -alkylaminoalkyl, alkylaryl, of op de koolstofatomen met een lagere alkylgroep gesubstitueerde heterocyclische verbindingen en onder meer gekozen uit de furfuryl- of tetrahydrofurfurylgroepen.
- 35 Overigens is uit het Luxemburgse octrooischrift 82.124 bekend dat nicotine en derivaten daarvan een vasodilerende werking kunnen hebben wanneer ze in cosmetische samenstellingen zoals in shampoos worden gebruikt.

- De mens bezit 100.000 à 150.000 hoofdharen en het is normaal om dagelijks 50 tot 100 haren te verliezen. Dat dit bestand gehandhaafd blijft is in wezen het gevolg van het feit dat een haar onderhevig is
- 40 aan de zogenaamde haarcyclus, waarin de haar wordt gevormd, groeit en uitvalt, voordat deze door een nieuw element vervangen is dat in hetzelfde follikel verschijnt.

Tijdens de haarcyclus worden achtereenvolgens drie fasen onderscheiden: de anagene fase, de katagene fase en de telogene fase.

- Tijdens de eerste, anagene fase maakt het haar een periode van actieve groei door, gepaard gaande
- 45 met een intensieve metabolische activiteit op het niveau van de haarwortel.

De tweede, katagene fase is een overgangsfase en wordt gekenmerkt door een vermindering van de mitotische activiteit. Tijdens deze fase ondergaat het haar een achteruitgang, het follikel atrofieert en de haarimplant verschijnt steeds hoger.

- De laatste, telogene fase komt overeen met een rustperiode van de follikel, en het haar valt uiteindelijk
- 50 uit, voortgestuwd door een groeiende anagene haar.

Dit proces van permanente fysische vernieuwing ondergaat een natuurlijke evolutie tijdens het ouder worden, de haren worden dunner en hun cycli korter.

- Kaalheid treedt op wanneer dit proces van fysische vernieuwing versneld wordt of verstoord, dat wil zeggen, dat de fasen van groei korter worden, de overgang van de haren naar de telogene fase vroeg-
- 55 tijdiger optreedt en de haren in grotere getale uitvallen. De opeenvolgende groeicycli leiden uiteindelijk tot steeds dunnere en kortere haren, die zich geleidelijk transformeren tot een niet gepigmenteerd dons. Dit verschijnsel kan leiden tot kaalheid.

De haarcyclus is afhankelijk van talrijke factoren die een min of meer uitgesproken kaalheid kunnen veroorzaken. Onder deze factoren kunnen voedingsfactoren, endocrine factoren, en nerveuze factoren genoemd worden. Men bepaalt de variatie van de verschillende categorieën van haren aan de hand van een trichogram.

- 5 Sinds vele jaren wordt in de cosmetische en farmaceutische industrie gezocht naar preparaten die het effect van kaalheid kunnen onderdrukken of verminderen, en met name de haargroei kunnen opwekken of stimuleren of de haaruitval verminderen.

Met het oog hierop heeft men reeds verbindingen voorgesteld zoals 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine en de derivaten daarvan. Zulke verbindingen zijn zoals hierboven gemeld

- 10 beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.139.619.

Men heeft in de octrooiaanvraag WO-A-83.02.558 voorgesteld om retinoïden in de bovengenoemde preparaten op te nemen.

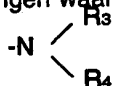
Het is overigens bekend dat oplossingen van nicotine-esters hun vaatverwijdende en roodmakende werking uitoefenen, wanneer zij plaatselijk op de huid worden aangebracht.

- 15 Het blijkt echter, dat vaatverwijding alleen niet voldoende is om de haargroei te stimuleren, met name in gebieden die door kaalheid zijn aangetast.

Overigens zijn de wetten die het uitvallen en de besturing van de opeenvolgende haarcycli beheersen complex, en het mechanisme van de stimulering van de haargroei wordt nog slecht begrepen.

- 20 Volgens de uitvinding is nu gevonden dat het door de combinatie van een bepaalde nicotine-ester met een bepaald pyrimidinederivaat mogelijk is om een effect van opnieuw krijgen van haren op veel snellere wijze te verkrijgen dan alleen met het pyrimidinederivaat, terwijl de nicotine-ester van zijn kant geen enkele werking bezit op het niveau van het opnieuw krijgen van haar. Bovendien maakt de combinatie het mogelijk om minder hoge hoeveelheden van de pyrimidinederivaten te gebruiken en/of een lagere toedienings-frequentie.

- 25 De verbindingen met de formule 1 die in het bijzonder de voorkeur verdienen worden gekozen uit de verbindingen waarin R_2 waterstof voorstelt en R_1 een groep



- 30 voorstelt, waarin R_3 en R_4 een piperidinyling vormen.

De verbinding die in het bijzonder de voorkeur verdient is 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine.

- 35 De nicotine-ester wordt gekozen uit de nicotinen met een rechte of vertakte C_{1-6} -alkylgroep, een N-alkylaminoalkyl, een alkylarylgroep of met heterocyclische verbindingen die gesubstitueerd zijn op de koolstofatomen met een lagere alkylgroep en onder meer gekozen uit de furfuryl- en tetrahydrofurfurylgroep. De verbinding die de voorkeur verdient is methylnicotinaat.

- 40 In de definitie van de verbindingen met de formule 1 of de nicotine-esters stellen de alkyl- of alkoxygroepen bij voorkeur groepen met 1-4 koolstofatomen voor, bezitten de alkyleengroepen bij voorkeur 2-5 koolstofatomen, bezit de cycloalkylgroep bij voorkeur 3-6 koolstofatomen, en stelt de arylgroep bij voorkeur de fenylgroep voor.

Een preparaat volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding wordt gevormd door een preparaat dat in een cosmetisch of farmaceutisch aanvaardbaar medium ten minste 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine en methylnicotinaat bevat.

- 45 Het pyrimidinederivaat wordt bij voorkeur in de preparaten volgens de uitvinding gebruikt in een hoeveelheid van 0,05-6 gew.% berekend op het totale gewicht van het preparaat, bij voorkeur van 0,1-5% en in het bijzonder bij voorkeur van 0,5-2 gew.%.

De nicotine-ester is volgens een voorkeursuitvoeringsvorm in de preparaten aanwezig in hoeveelheden van 0,05-1 gew.%, met betrekking tot het totale gewicht van het preparaat. Bij voorkeur is deze hoeveelheid nicotine-ester 0,1-0,6% en in het bijzonder 0,2-0,5 gew.%.

- 50 De gewichtsverhouding van het pyrimidinederivaat tot de nicotine-ester bedraagt volgens een voorkeursuitvoeringsvorm tussen 2:1 en 10:1.

Het cosmetisch of farmaceutisch aanvaardbare medium kan bestaan uit een alcoholmedium of een waterig alcoholmedium of ook uit een emulsie zoals crème, waarbij de preparaten onder druk kunnen worden gebracht in een aerosolinrichting.

- 55 Men kan met name lagere alcoholen met 1-4 koolstofatomen gebruiken zoals ethylalcohol, isopropylalcohol en tertiair-butylalcohol; alkyleenglycolen, zoals propyleenglycol en alkylethers van mono- en dialkyleenglycolen, zoals monoethylether van ethyleenglycol, monomethylether van propyleenglycol en monoethylether

van diëthyleenglycol.

De in de preparaten gebruikte bestanddelen zijn gewoonlijk bij cosmetische of farmaceutische preparaten gebruikte bestanddelen.

- 5 Het cosmetisch of farmaceutisch aanvaardbare medium kan gevormd worden door verdikt of gegeleerd waterig medium of een waterige alcoholische gel of een niet-verdikt waterig alcoholisch of alcoholisch medium.

- 10 Voor het verdikken of geleren van de preparaten gebruikt men heterobiopolysacchariden, cellulose-derivaten, vertakte polyacrylzuurverbindingen en verbindingen die verkregen worden door de ionogene interactie van een kationogeen polymeer, gevormd door een cellulosecopolymeer of een cellulosederivaat, geënt met een zout van een in water oplosbaar quaternair ammoniummonomeer en een anionogeen carboxylpolymeer.

De verdikkings- en geleermiddelen worden bij voorkeur gebruikt in gewichtshoeveelheden van 0,1-5 gew.% met betrekking op het totale gewicht van het preparaat.

- 15 De volgens de uitvinding te gebruiken heterobiopolysacchariden worden gesynthetiseerd door fermentatie van suikers met behulp van micro-organismen. Deze heterobiopolysacchariden omvatten in het bijzonder mannose-, glucose- en glucuronzuur- of galacturonzuureenheden in de keten.

Zij omvatten meer in het bijzonder de xanthaangommen die worden geproduceerd door de bacterie *Xanthomonas campestris* en de mutanten of varianten daarvan. De xanthaangommen bezitten molecuulgewichten tussen 1.000.000 en 50.000.000.

- 20 De xanthaangommen bezitten in hun structuur drie verschillende monosacchariden, namelijk mannose, glucose en glucuronzuur in de vorm van een zout.

Bij deze producten kan men in het bijzonder de producten noemen die door Kelco in de handel worden gebracht onder de naam Keltrol T of TF; Kelzan S van Kelco; Rhodopol 23 en 23SC van Rhône-Poulenc; Rhodigel 23 van Rhône-Poulenc; Deuteron XG van Schoner GmbH; Actigum CX9, CS11 en C56 van

- 25 Ceca/Satia; Kelzan K9 C 57 van Kelco; Kelzan K8 B12 van Kelco; Kelzan K3 B130 eveneens van Kelco.

De heterobiopolysacchariden kunnen eveneens gekozen worden uit:

- a. het biopolymeer "PS 87" dat vervaardigd wordt door de bacterie *Bacillus polymyxa*; dit polymeer wordt beschreven in de Europese octrooiaanvraag 23397;
 b. het biopolymeer "S 88" dat vervaardigd wordt door de stam *Pseudomonas* ATCC 31554; dit biopolymeer
 30 wordt beschreven in de Britse octrooiaanvraag 2.058.106;
 c. het biopolymeer "S 130" dat wordt geproduceerd door de stam *Alcaligenes* ATCC 31555; dit biopolymeer wordt beschreven in de Britse octrooiaanvraag 2.058.107;
 d. het biopolymeer "S 139" dat wordt geproduceerd door de stam *Pseudomonas* ATCC 31644; dit biopolymeer wordt beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.454.316;
 35 e. het biopolymeer "S 198" dat wordt geproduceerd door de stam *Alcaligenes* ATCC 31853; dit biopolymeer wordt beschreven in de Europese octrooiaanvraag 64.354;
 f. het exocellulair biopolymeer dat wordt geproduceerd door bepaalde bacteriesoorten, gisten, paddestoelen of algen, gramnegatief of grampositief; dit biopolymeer wordt beschreven in de Duitse octrooiaanvraag 32.24.547.

- 40 De volgens de uitvinding te gebruiken cellulosederivaten zijn meer in het bijzonder methylcellulose, hydroxymethylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxybutylcellulose, en meer in het bijzonder, hydroxyethylcellulose, zoals de producten die onder de benaming "Celosize" (QP en WP) door Union Carbide verkocht worden, onder de naam "Natrosol" (150, 250) door Hercules; hydroxypropylcellulose zoals de producten die onder de naam "Klucel" (H, HF, HP, M, EF, G) door Hercules verkocht worden; methylhydroxyethylcellulose zoals het product dat onder de naam "Tylose MH 300" door Hoechst verkocht wordt;
 45 methylhydroxypropylcellulose, zoals het product dat onder de naam "Methocel" (E, F, J, K) door Dow Chemical verkocht wordt.

- De polyacrylzuurderivaten zijn vertakt met behulp van een polyfunctioneel middel en worden meer in het bijzonder gekozen uit de producten die onder de naam "Carbopol" door Goodrich verkocht worden. Bij de
 50 verdikkingsmiddelen die verkregen worden door de ionogene interactie van een kationogeen polymeer, bestaande uit een copolymeer van cellulose of een cellulosederivaat dat geënt is met een in water oplosbaar quaternair ammoniummonomeer en een anionogeen carboxylpolymeer, wordt het kationogene polymeer bij voorkeur gekozen uit de copolymeren van hydroxyalkylcellulose die langs radicaalweg geënt zijn met een in water oplosbaar quaternair ammoniummonomeer, gekozen uit de zouten van methacryloyl-
 55 lethyltrimethylammonium, methacrylamidopropyltrimethylammonium, en dimethyldiallylammonium. Het anionogene carboxylpolymeer wordt bij voorkeur gekozen uit de homopolymeren van methacrylzuur met een door middel van lichtverstrooiing bepaald molecuulgewicht van meer dan 20.000, de copolymeren van

methacrylzuur met een monomeer, gekozen uit de acrylaten of methacrylaten met een C_1-C_4 -alkylgroep, de acrylamidederivaten, maleïnezuur, een mono- C_1-C_4 -alkylmaleaat en vinylpyrrolidon, en de copolymeren van etheen en maleïnezuuranhydride. De gewichtsverhouding tussen het kationogene polymeer en het anionogene carboxylpolymeer ligt tussen 1:5 en 5:1. In het bijzonder de voorkeur verdienen de producten, 5 verkregen door de ionogene interactie van een copolymeer van hydroxyethylcellulose, langs radicaalweg geënt met diallyldimethylammoniumchloride, zoals de producten die onder de naam "Celquat L 200" of "H 100" verkocht worden door National Starch met:

- een copolymeer van methacrylzuur en methylmethacrylaat;
- een copolymeer van methacrylzuur met monoethylmaleaat;
- 10 - een copolymeer van methacrylzuur met butylmethacrylaat;
- een copolymeer van methacrylzuur met maleïnezuur.

Wanneer het verdikte of gegeleerde medium alcohol en water bevat, is het verdikkings- en geleermiddel aanwezig in gewichtsverhoudingen die bij voorkeur liggen tussen 0,5 en 5% en in het bijzonder tussen 1 en 3%, berekend op het totale gewicht van het preparaat.

- 15 Wanneer het verdikte of gegeleerde medium waterig is, is het verdikkings- of geleermiddel aanwezig in gewichtsverhoudingen die bij voorkeur liggen tussen 0,4 en 2% en meer in het bijzonder tussen 0,4 en 1,5%, berekend op het totale gewicht van het preparaat.

De werking op het weer aangroeien van de haren kan worden bewezen met behulp van de macrofotografische methode van Saitoh Usuka Sakamoto, die daarin bestaat, dat men op een bepaald oppervlak 20 de orde van $0,5 \text{ cm}^2$ de haren op 1 mm van de hoofdhuid afsnijdt en vervolgens het zo bewerkte gebied bestudeert met macrofotografie. Men brengt 1 ml van het preparaat op een kaal gebied van de hoofdhuid op in een hoeveelheid van één toediening per dag en men fotografeert het gebied op verschillende opeenvolgende tijdstippen met behulp van deze methode.

- 25 De haren die tussen verschillende foto's niet weer aangroeien bevinden zich in de telogene fase (T), zij die weer aangroeien in de anagene fase (A). Men telt de haren in de T-fase en de A-fase en men berekent de relatie:

$$T/(A + T)$$

die de toestand van het haar kenmerkt. T stelt het aantal haren in de telogene fase voor, en A het aantal haren in de anagene fase.

- 30 Wanneer de verhouding afneemt komt dit overeen met een verbetering van de toestand van het haar van de bepaling, of het betekent dat de haren in de anagene fase toenemen ten opzichte van de haren in de telogene fase.

- Men kan eveneens de verhouding $(A + T)/\text{cm}^2$ berekenen en dit maakt het mogelijk om de verbetering van de haardos kwantitatief te bepalen, terwijl de eerdergenoemde verhouding het in wezen mogelijk maakt 35 om de verbetering vanuit kwalitatief oogpunt te definiëren, dat wil zeggen op het niveau van de voortplanting van de haren. Het effect van het weer aangroeien kan eveneens worden gekenmerkt door de verhouding: A/T .

- Het aanbrengen van het preparaat kan bijvoorbeeld bereikt worden na het wassen van de hoofdhuid en de haren met behulp van een shampoo of enige tijd na het wassen, waarbij het aanbrengen niet gevolgd 40 wordt door een spoeling.

De volgende voorbeelden zijn bedoeld om de uitvinding toe te lichten zonder dat deze een beperkend karakter bezitten.

Voorbeeld I

45

Men bereidt het volgende preparaat:

6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	3,0 g
methylnicotinaat	0,5 g
propyleenglycol	30,0 g
50 ethylalcohol	40,5 g
water	qsp 100,0 g

- Men bepaalt de activiteit van het preparaat om het weer aangroeien van de haren te stimuleren ten 55 opzichte van een placebo door 1 ml van het preparaat bij een toediening van 1 x daags aan te brengen op een kaal gedeelte van de hoofdhuid bij 5 personen met een gemiddelde leeftijd van 40 jaar.

In twee maanden behandeling verbetert het preparaat doeltreffend de toestand van de haren.

Voorbeeld II

Men bereidt een actieve gel om het weer aangroeien van haren te stimuleren, met de volgende samenstelling:

	6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	2,0 g
5	methylnicotinaat	0,3 g
	propyleenglycolmonomethylether, door Dow Chemical verkocht onder de benaming "Dowanol PM"	20,0 g
	hydroxypropylcellulose, verkocht onder de benaming "Klucel G" door Hercules	3,0 g
10	ethylalcohol	30,0 g
	water	qsp 100,0 g

Voorbeeld III

Men bereidt het volgende preparaat:

15	6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	1,0 g
	methylnicotinaat	0,2 g
	ethylalcohol	40,5 g
	water	qsp 100,0 g

Men neemt waar dat na een behandeling van één maand de verhouding A/T ongeveer 30% is toegenomen.

20

Voorbeeld IV

Men bereidt het volgende preparaat:

	6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	0,25 g
	methylnicotinaat	0,125 g
25	vertakt polyacrylzuur met een molecuulgewicht van 3 miljoen, verkocht door Goodrich onder de benaming "Carbopol 934"	0,5 g
	ethyleenglycolmonoethylether	30,0 g
	water	qsp 100,0 g

Voorbeeld V

Men bereidt het volgende preparaat:

	6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	1,0 g
	methylnicotinaat	0,35 g
	propyleenglycol	10,0 g
35	isopropylalcohol	qsp 100,0 g

Voorbeeld VI

Men bereidt het volgende preparaat:

	6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	0,75 g
40	methylnicotinaat	0,20 g
	Xanthaangom, onder de benaming "Keltrol T" verkocht door Kelco	1,0 g
	Ethyleenglycolmonoethylether	30,0 g
	water	qsp 100,0 g

Voorbeeld VII

Men bereidt het volgende preparaat:

	6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	0,75 g
	buthylnicotinaat	0,20 g
	xanthaangom, onder de benaming "Keltrol T" verkocht door Kelco	1,0 g
50	ethyleenglycolmonoethylether	30,0 g
	water	qsp 100,0 g

Voorbeeld VIII

Men bereidt het volgende preparaat:

55	6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine	0,75 g
	hexylnicotinaat	0,20 g
	xanthaangom, onder de benaming "Keltrol T" verkocht door Kelco	1,0 g

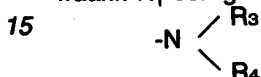
ethyleenglycolmonoethylether
water

30,0 g
qsp 100,0 g

- 5 Door het hexylnicotinaat uit voorbeeld VIII of het butylnicotinaat uit voorbeeld VII te vervangen door isoamyl-, diëthylaminoethylbenzyl-, furfuryl- of tetrahydrofurfurylnicotinaat verkrijgt men een analoge werkzaamheid tegen haaruitval.

10 Conclusies

1. Preparaat voor het opwekken en stimuleren van de haargroei en het remmen van haaruitval, dat in het cosmetisch of farmaceutisch aanvaardbaar medium ten minste één pyrimidinederivaat bevat met formule 1, waarin R₁ een groep



voorstelt, waarin R₃ en R₄ gekozen kunnen worden uit waterstof, een alkylgroep met bij voorkeur 1–4 koolstofatomen, een alkenyl-, alkylaryl- of lagere cycloalkylgroep, R₃ en R₄ eveneens een heterocyclische ring kunnen vormen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn, welke heterocyclische ring onder meer gekozen kan worden uit aziridiny-, azetidiny-, pyrrolidiny-, piperidiny-, hexahydroazepiny-, hexamethyleenimine-, octamethyleenimine-, morfoline- en lager alkyl-4-piperazidinylgroepen, waarbij de heterocyclische groepen gesubstitueerd kunnen zijn op de koolstofatomen met een tot drie lagere alkylgroepen, hydroxy of alkoxy; de groep R gekozen wordt uit waterstof, een lagere alkyl-, alkenyl-, alkylalkoxy-, cycloalkyl-, aryl-, alkylaryl-, arylalkyl-, alkylarylalkyl-, alkoxyarylalkyl- of halogeenarylalkylgroep, of één van de cosmetische of farmaceutische aanvaardbare zuuradditie-zouten daarvan, met het kenmerk dat het genoemde preparaat ten minste een nicotine-ester bevat, gekozen uit nicotinaat met een vertakte of onvertakte alkylgroep met 1–6 koolstofatomen, en -alkylaminoalkyl, alkylaryl, of op de koolstofatomen met een lagere alkylgroep gesubstitueerde heterocyclische verbindingen en onder meer gekozen uit de furfuryl- of tetrahydrofurfurylgroepen.

2. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het in een cosmetisch of farmaceutisch aanvaardbaar medium ten minste 6-amino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-4-piperidino-pyrimidine en methylnicotinaat bevat.

3. Preparaat volgens de conclusies 1–2, met het kenmerk, dat de nicotine-ester aanwezig is in hoeveelheden van 0,05–1 gew.%, met betrekking tot het totale gewicht van het preparaat.

4. Preparaat volgens de conclusies 1–3, met het kenmerk, dat de gewichtsverhouding van het pyrimidine-derivaat tot de ester van nicotinezuur 2:1 tot 10:1 bedraagt.

Hierbij 1 blad tekening

