

(19)



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 800155 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 800155

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A61K 7/00
C07D213/80

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 18.01.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 18.01.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.06.1979 HU FE-1046

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • FERROKEMIA Ipari Szövetkezet, 68, Orszagbiro u., Budapest Hungary, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Szego, Ferenc, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)

2 • Makk, Antal, TOWN UNKNOWN, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kosmeettisina aineina käytettäviä seoksia ja menetelmä niiden aktiivisten aineosien valmistamiseksi.

Kompositioner för användning som kosmetika och förfarande för framställning av dessas aktiva beståndsdebeståndsdelar.

FERROKÉMIA Ipari Szövetkezet, 68, Országbiro u., Budapest
XIII., Unkari

Kosmeettisina aineina käytettäviä seoksia ja menetelmä niiden
aktiivisten aineosien valmistamiseksi -
Kompositioner för användning som kosmetika och förfarande
för framställning av dessas aktiva beståndsdelar

Tämä keksintö koskee uusia valmisteita, joita voidaan käyttää
kosmeettisina aineina ja edelleen menetelmää niiden aktiivis-
ten aineosien valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisia kosmeettisia aineita ovat esim. öljyvoiteet
päänahan ja hiusjuuren elvyttämiseksi, hiusshampoot, öljyvoi-
teet reumatismia vastaan, hammastahnat hampaan vierustulehdusta
vastaan jne.

On tunnettua, että nikotiinihappo ja tietyt sen johdannaiset
(kuten papaveriininikotinaatti, etanoliamiininikotinaatti jne.)
saavat aikaan verisuonia laajentavia vaikutuksia ja vaikuttavat
suoraan verisuoniliikkeen aiheuttavaan keskukseen.

Tiettyjen polyhydroksiyhdisteiden reaktiotuotteet (esim. este-
rit ja/tai suolat), joita muodostuu nikotiinihapon tai nikotiini-
happojohdannaisten kanssa ja joita käytetään aktiivisina

aineosina keksinnön mukaisissa valmisteissa, saavat aikaan fysiologisia vaikutuksia sellaisenaan tai tekevät mahdolliseksi fysiologisesti aktiivisten aineiden vaikutukset, erityisesti niiden, joita on läsnä öljyvoiteissa, voiteissa tai tinktuureissa. Tarkemmin sanoen uusien valmisteiden aktiiviset aineosat edistävät verenkiertoa ja panevat alulle verentungoksen, lisäten tai kiihdyttäen täten muiden fysiologisesti aktiivisten aineiden vaikutuksia. Jotkut aktiivisten aineiden edustajat saavat aikaan edullisia fysiologisia vaikutuksia sellaisenaan, ts. jopa ilman muita fysiologisesti aktiivisia aineita. Keksinnön mukaisilla uusien seosten aktiivisilla aineilla on se etutavanomaisiin nikotiinihappojohdannaisiin nähden, että nikotiinihappo-osa on liittynyt myrkyttömään orgaaniseen molekyyliin, joka tekee mahdolliseksi yhdisteen tunkeutumisen ihoon. Tunkeuduttuaan organismiin yhdiste hajoaa itsestään osittain tai täysin ja tuloksena olevat yhdisteet (nikotiinihappo ja orgaaninen polyhydroksijohdannainen) saavat aikaan uusia fysiologisia vaikutuksia ja osallistuvat organismin biokemiallisiin prosesseihin.

On todettu, että jotkut edustajat niistä yhdisteistä, jotka ovat rakentuneet nikotiinihaposta ja komponentista, joka sisältää happa eetteri- tai laktonisidoksessa ja useita hydroksiryhmiä (ts. polyolit, jotka sisältävät valinnaisesti yhden tai useampia happiatomeja eetteri- tai laktonisidoksessa ja valinnaisesti myös aminoryhmän) soveltuvat erityisen hyvin öljyvoiteisiin, ihokäsittelyyn tarkoitettuihin kosmeettisiin aineisiin jne. Polyhydroksikomponenteista sokerit, sokerialkoholit, deoksiaminosokerit ja polyglykolit ovat erityisen suositeltavia. Sitä paitsi on havaittu, että yllä olevien polyfunktionaalisten yhdisteiden nikotiinihappojohdannaisten suositeltavimmat edustajat ovat niitä, jotka on valmistettu antamalla yhden moolin polyhydroksiyhdistettä reagoida vain yhden moolin kanssa nikotiinihappoa tai nikotiinihappojohdannaista, vaikka polyhydroksiyhdisteet johtuen niiden polyfunktionaalisesta luonteesta, kykenevät reagoimaan useampien kuin yhden nikotiinihapon tai nikotiinihapon johdannaisen molekyylin kanssa.

Niinpä tämän keksinnön mukaisesti valmistetaan yllä olevien polyhydroksiyhdisteiden nikotiinihappoestereitä tai nikotiinihapposuoloja ja näitä aineita käytetään aktiivisina aineina eri kosmeettisissa aineissa. Sokeriestereistä se monoesteri, jossa glykoosihydroksiryhmä on asyloitu nikotiinihapolla, on erityisen suositeltava.

Keksinnön erään kohdan mukaisesti valmistetaan yllä olevien polyhydroksiyhdisteiden nikotiinihappojohdannaisia stabiilissa, helposti käsiteltävässä muodossa. Jotkut keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä ovat tunnettuja, kun taas muita niiden edustajista ei ole kuvattu toistaiseksi kirjallisuudessa.

Keksinnön prosessi toteutetaan siten, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava (I)



jossa n on kokonaisluku 1-15 ja R_1 ja R_2 esittävät kumpikin vetyatomia tai R_2 esittää vetyatomia ja R_1 on alkyyliryhmä tai R_1 on hydroksialkyyliryhmä ja R_2 on alkyyliryhmä, tai kun n on 1, R_1 ja R_2 voivat myös muodostaa yhdessä ryhmän, jolla on yleinen kaava $-(\text{CHOH})_m-$, jossa m on kokonaisluku 1-4, tai yleinen kaava $-(\text{CHOH})_q-\text{CHNH}_2-(\text{CHOH})_p-$, jossa q on kokonaisluku 0-2 ja p on kokonaisluku 1-3, tai R_1 voi esittää ryhmää, jolla on yleinen kaava $-(\text{CHOH})_m-\text{H}$, jossa m on kokonaisluku 1-4 ja samanaikaisesti R_2 esittää vetyatomia, tai sen bentsylideenijohdannaisen annetaan reagoida nikotiinihapon, nikotiinihapposuolan tai nikotiinihappohalidin kanssa. Reaktio suoritetaan kuumentaen, valinnaisesti p -tolueenisulfonihapon ja/tai rikkihapon tai natriummetoksidin läsnäollessa. Reaktioväliaineena voidaan käyttää itse reagenssia, inerttiä liuotinta tai vettä. On suositeltavaa käyttää itse reagenssia reaktioväliaineena, sillä tässä tapauksessa yhdistettä ei tarvitse eristää reaktioseoksesta, kun sitä työstetään seokseen. Tässä tapauksessa muita aineita kuin nikotiinihappoa tai nikotiinihappojohdannaista ja polyhydroksiyhdistettä, joita käytetään ylimäärin, ei lisätä reaktioon merkittäviä määriä. Yhden moolin nikotiinihappoa annetaan reagoida

1-10 moolin kanssa yleisen kaavan (I) yhdistettä. Tässä tapauksessa lopputuote saadaan liuoksena reagenssin ylimäärässä. Tällaisia liuoksia voidaan varastoida pitkän aikaa ja käsitellä hyvin helposti konvertoitaessa ne seoksiksi. Yllä kuvatulla tavalla valmistettujen aktiivisten aineiden vesiliuokset voidaan myös stabiloida keksinnön mukaisesti. On havaittu, että aktiiviset aineet ovat stabiileja ylimäärin olevan lähtöpolyhydroksiyhdisteen läsnäollessa ja yleensä polyhydroksiyhdisteiden (soke-rien, sokerialkoholien jne.) läsnäollessa tai väkevämpien liuosten muodossa ja aktiiviset aineet hydrolysoituvat komponenteiksenä vain suuremmissa laimennuksissa tai kun biologiset prosessit alkavat.

Keksinnön mukaiset kosmeettiset aineet sisältävät aktiivisia aineita, jotka on valmistettu yllä kuvatulla tavalla, 0,06-10 %:n määrän yhdessä muiden tunnettujen aktiivisten aineiden, apu-aineiden ja/tai lisäaineiden kanssa (kuten pesuaineiden, tunnettujen kasviuutteiden, kasvialkuperää olevien lääkkeiden, hajuste-aineiden, hiilihydraattien, vitamiinien, pinta-aktiivisten aineiden, liuottimien, voiteiden perusaineiden jne.), jotka on valittu käyttöalueen mukaisesti.

Eräs keksinnön mukaisten seosten tyyppi sisältää hiilihydraatteja lisäaineina. On havaittu, että niin kutsuttu affinaatti, sivutuote, jota muodostuu sokeritehtailla puhdistustoimenpiteen affinointivaiheen aikana, sisältää biologisesti aktiivisia aineita, jotka saavat aikaan hyvin edullisia vaikutuksia esim. päänahkaan.

Affinaattia on tähän saakka pidetty arvottomana sivutuotteena, jota voidaan käyttää vain rehulisäaineena karjataloudessa. Affinaatti sisältää erilaisia hiilihydraatteja, proteiineja, pektiiniä, saponiinia, orgaanisia happoja, kalsiumsuoloja, vitamiineja ja erilaisia muita orgaanisia yhdisteitä, joilla on toistaiseksi tuntemattomat rakenteet. On havaittu, että seokset, jotka sisältävät keksinnön mukaisesti valmistettuja nikotiinihappojohdannaisia yhdessä tunnettujen kasvialkuperää olevien lääkkeiden kanssa affinaatin läsnäollessa hiilihydraattina, aikaansaavat

odottamattoman voimakkaan biologisen vaikutuksen. Biologinen vaikutus on usein nopeampi kuin havaitaan tunnetuilla seoksilla. Tämän vuoksi keksinnön mukaiset seokset, jotka sisältävät yllä kuvatulla tavalla valmistettua nikotiinihappojohdannaista, kasvialkuperää olevaa tavanomaista lääkettä ja affinaattia hiilihydraattina, ovat erityisen suositeltavia.

Yleensä mitään säilytysaineita ei lisätä keksinnön mukaiseen seokseen, mutta tässä tapauksessa seos saatetaan lämpökäsittelyn alaiseksi stabiilin ja varastointikelpoisen tuotteen valmistamiseksi. Lämpökäsittelyssä aktiivista aineosaa ja lisäaineita sisältävää seosta pidetään 50-90°C:n lämpötilassa 5-40 minuuttia.

Keksintöä valaistaan yksityiskohtaisesti seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

18 g (0,1 moolia) D-glukoosia liuotetaan noin 74 g:aan dioksaania varovasti kuumentaen ja 7,08 g (0,05 moolia) nikotinoyylikloridia lisätään liuokseen. Liuosta pidetään 70-80°C:ssa ja 4,2 g natriumbikarbonaattia lisätään siihen. Reaktioseosta sekoitetaan samassa lämpötilassa, kunnes hiilidioksidikaasun kehittyminen lakkaa. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä ja hiilidioksidin annetaan poistua seoksesta. Saadaan 100 g liuosta, joka sisältää n. 14,3 g liuennutta d-glukoosin mononikotinaattia (vastaa 6,0 g (ts. 0,05 moolia) nikotiinihappoa), 9 g liuennutta d-glukoosia ja n. 3,0 g natriumkloridia. Mainittu 74 g dioksaania muodostaa liuoksen liuottimen.

Esimerkki 2

18,2 g (0,1 moolia) mannitolia tai sorbitolia liuotetaan 74,0 g:aan dioksaania varovasti kuumentaen ja 7,08 g (0,05 moolia) nikotinoyylikloridia lisätään liuokseen. Seos kuumennetaan 70-80°C:een, 4,2 g aniliinia lisätään ja reaktiota suoritetaan samassa lämpötilassa tunnin ajan. Sen jälkeen seoksen annetaan jäähtyä. Saadaan 100 g liuosta, joka sisältää 14,3 g liuennutta mannitoli- tai sorbitolimonomononikotinaattia (vastaa 6,0 g (ts. 0,05 moolia) nikotiinihappoa) ja 9,1 g (0,05 moolia) mannitolia tai sorbitolia.

Esimerkki 3

Liuoksen valmistus, joka sisältää 2-deoksi-2-aminogluukoosinikotinaattia (glukosamiinin nikotiinihapposuola)

10,7 g (0,05 moolia) glukosamiinin hydrokloridia liuotetaan 52 ml:aan vettä. 6,3 g (0,051 moolia) nikotiinihappoa suspendoidaan 20 ml:aan vettä, joka sisältää yhden tipan alkoholia, ja liuos, jossa on 2 g (0,05 moolia) natriumhydroksidia 10 ml:ssa vettä, lisätään tipoittain suspensioon, minkä jälkeen nikotiinihappo liukenee. Tuloksena oleva liuos sekoitetaan glukosamiinin hydrokloridin vesiliuokseen. Saadaan 100 g hieman kellertävää liuosta, joka sisältää 15 g glukosamiinin nikotiinihapposuolaa (vastaa 6 g nikotiinihappoa) ja 3 g natriumkloridia. Saadun liuoksen optinen kiertokyky on $\left[\frac{\alpha}{D}\right] = + 35,8^{\circ}$.

Esimerkki 4

Etyleeniglykolin mononikotiinihappoesterin etyleeniglykoliliuoksen valmistus

6 g nikotiinihappoa lisätään 94 g:aan glykolia ja kiinteät aineet liuotetaan kuumentamalla. Saatu liuos kuumennetaan $170-190^{\circ}\text{C}$:een ja 0,1 g p-tolueenisulfonihappoa lisätään. Seosta sekoitetaan tässä lämpötilassa, kunnes sen happoluku laskee alle 3. Saadaan 100 g liuosta, joka sisältää 8,35 % etyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä (vastaa 6 % nikotiinihappoa).

Esimerkki 5

6 g nikotiinihappoa lisätään 94 g:aan polyetyleeniglykolia, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 400. Tämän jälkeen jatketaan esimerkissä 4 kuvatulla tavalla. Saadaan 100 g liuosta, joka sisältää n. 25,2 % polyetyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä (vastaa 6 % nikotiinihappoa).

Esimerkki 6

6 g nikotiinihappoa lisätään 94 g:aan dipropyleeniglykolia. Tämän jälkeen jatketaan esimerkissä 4 kuvatulla tavalla. Saadaan 100 g liuosta, joka sisältää n. 12 % dipropyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä (vastaa 6 % nikotiinihappoa).

Esimerkki 7

6 g nikotiinihappoa lisätään 94 g:aan propyleeniglykolia. Tämän jälkeen jatketaan esimerkissä 4 kuvatulla tavalla. Saadaan 100 g liuosta, joka sisältää n. 9 % propyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä (vastaa 6 % nikotiinihappoa).

Esimerkki 8

15,2 g (0,1 moolia) arabitolia liuotetaan 60,6 g:aan dioksaania varovasti kuumentaen. Liuokseen lisätään 14,1 g (0,1 moolia) nikotinoyylikloridia, seos kuumennetaan 60-100°C:een ja 10 g pyridiiniä lisätään. Reaktiota suoritetaan samassa lämpötilassa tunnin ajan ja seoksen annetaan sitten jäähtyä. Saadaan 100 g liuosta, joka sisältää n. 25,7 g (0,1 moolia) arabitolin mononikotiinihappoesteriä (vastaa 12,3 g nikotiinihappoa).

Esimerkki 9

1-0-nikotinoyyli-4,6-0-bentsylideeni-β-D-glykopyranoosin valmistus

2,9 g 4,6-0-bentsylideeni-D-glykopyranoosin natriumsuolaa suspendoidaan 30 ml:aan kuivaa dikloorimetaania ja 1,39 g (0,98 mmoolia) nikotinoyylikloridia lisätään. Seosta ravistellaan huoneenlämpötilassa 9 tuntia ja haihdutetaan sitten kuiviin tyhjössä. Saatua kiinteää aine poistetaan 10 ml:aan tislattua vettä, seos neutraloidaan natriumbikarbonaattiliuoksella ja sitä pidetään 0 - -5°C:ssa tunnin ajan. Erottuneet valkoiset kiteet suodatetaan pois imulla, pestään kylmällä vedellä ja kuivataan eksikaattorissa. Tuloksena oleva 3,3 g (88 %) epäpuhdasta tuotetta kiteytetään kolmasti uudelleen kiehuvaan alkoholista. Koska saatua tuote yhä sisältää hajaantumisesta johtuvia sivutuotteita, se kiteytetään vielä kahdesti uudelleen kuivasta asetoninitriilistä. Tällä tavoin saadaan 0,35 g (10 %) otsikon yhdistettä täysin puhtaana aineena; sp. 208-211°C, $\frac{[\alpha]_D}{c} = -27,4^\circ$ (c = 1 % asetonissa).

Analyysi:

laskemalla kaavasta $C_{19}H_{19}NO_7$ (M = 373,37):

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

kokeellisesti:

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

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

^1H NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 9,29 (d), 8,81 (dd), 8,36 (dt) (3x1 H, pyridiini-ArH); 7,35-7,58 (m) (6 H, ArH ja pyridiini-ArH); 5,95 (d) (1 H, H-1, $J_{1,2}$ = 8 Hz); 5,57 (s) (1H, H-7), 3,40-4,44 (m) (7 H, runkoprotonit) ppm.

Esimerkki 10

12,3 g (0,1 moolia) nikotiinihappoa lisätään 88 g:aan propyleeniglykolia ja seos kuumennetaan 150-160°C:een. Seokseen lisätään 0,1 g p-tolueenisulfonihappoa ja esteröintiä suoritetaan korotetussa lämpötilassa, kunnes seoksen happoluku, joka alun perin on 56, laskee noin puoleen (ts. arvoon n. 28). Tämä vaatii n. 12-36 tunnin kuumennuksen. Tämän jälkeen seos jäähdytetään huoneenlämpötilaan.

Natriumhydroksidia vastaten yllä olevan seoksen happolukua liuotetaan veteen niin, että saadaan 50 g alkaalista liuosta. Kun seoksen happoluku on 28, vaaditaan 2 g (0,05 moolia) natriumhydroksidia ja 48 g vettä. Glukosamiinin hydrokloridia vastaten edellisen liuoksen natriumkloridisisältöä, liuotetaan veteen niin, että saadaan 50 g vesiliuosta. 5,39 g glukosamiinin hydrokloridia vastaa 1 g natriumhydroksidia; näin ollen jos yllä olevan seoksen happoluku on 28, vaaditaan 10,78 g (0,05 moolia) glukosamiinin hydrokloridia ja n. 39,22 g vettä.

Natriumhydroksidiliuos lisätään ensin sekoitettuun propyleeniglykoliliuokseen, joka on ensin jäähdytetty huoneenlämpötilaan ja sen jälkeen glukosamiinin hydrokloridin vesiliuos lisätään.

Saadaan 200 g liuosta. 100 g saadusta liuoksesta sisältää jonkin verran natriumkloridia, 7,5 g (0,025 moolia, 7,5 %) glukosamiinin nikotiinihapposuolaa, 4,5 g (0,025 moolia, 4,5 %) propyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä (yhteensä vastaavat 6 g (0,05 moolia, 6 %) nikotiinihappoa), sitä paitsi vettä ja propyleeniglykolin ylimäärän inerttinä liuottimena.

Esimerkki 11

Hiusshampoo, joka sisältää 2-deoksi-2-aminogluukoosinikotinaattia (glukosamiinin nikotiinihapposuola)

22 paino-osaa (C_{12-14} -alkyyli)diglykdieetterisulfaatin natrium-suolaa (30-%:inen liuos), 22 paino-osaa rasvahapposarkosidin

natriumsuolaa (30-%:inen liuos), 2 paino-osaa esimerkissä 3 esitetyllä tavalla valmistettua 2-deoksi-2-aminoglukoosin nikotinaatin liuosta, 0,5 paino-osaa mannitolia, 0,1 paino-osaa polybromisalisyylihapoanilidia, 0,5 paino-osaa polyvinyylipyrrolidonia, 0,1 paino-osaa väkevää kamomillaliuosta ja sopivaa hajusteainetta sekoitetaan keskenään ja seos liuotetaan veteen niin, että saadaan 100 paino-osaa hiussampoota.

Esimerkki 12

Alkoholipitoinen öljyvoide päänahan ja hiustupprien elvyttämiseen

1 paino-osa esimerkissä 1 kuvatulla tavalla valmistettua glukosimononikotiinihappoesterin liuosta ja 1 paino-osa esimerkissä 6 kuvatulla tavalla valmistettua propyleeniglykolimononikotiinihappoesterin liuosta lisätään 50 paino-osaan isopropanolia. Tämän jälkeen lisätään hajusteainetta, 0,5 paino-osaa sorbitolia ja väkevää kamomillan vesiliuosta niin, että saadaan 100 paino-osaa öljyvoidetta.

Esimerkki 13

Öljyvoide reumatismia vastaan

10 paino-osaa esimerkissä 2 kuvatulla tavalla valmistettua manitolimononikotiinihappoesterin liuosta, 3 paino-osaa etyyliaseptaattia ja 0,5 paino-osaa mentolia lisätään 55 paino-osaan 96-%:ista etanolia ja sen jälkeen riittävä määrä vettä lisätään niin, että saadaan 100 paino-osaa öljyvoidetta.

Esimerkki 14

Hammastahna hampaan vierustulehdusta vastaan

35 paino-osaa kalsiumdivetyfosfaattia, 10 paino-osaa sorbitolimononikotiinihappoesterin liuosta, joka on valmistettu esimerkissä 2 kuvatulla tavalla, 5 paino-osaa sakkaroosia, 2 paino-osaa natriumlauryylisarkosinaattia ja 1,5 paino-osaa Tylose-yhdistettä lisätään 15 paino-osaan glyserolia ja sitten lisätään riittävä määrä (n. 25 paino-osaa) vettä niin, että saadaan 100 paino-osaa hammastahnaa.

Esimerkki 15

5 g kamomillaa keitetään 50 g:ssa vettä 3 minuuttia. Uute suodatetaan, suodoksen paino säädetään 50 g:ksi lämpimällä vedellä ja sen jälkeen lisätään 10 g affinaattia ja 40 g glukosia.

Tämän jälkeen 2 % missä tahansa esimerkissä 1-10 valmistettua yhdistettä lisätään seokseen. Saatua seosta pidetään 80°C:ssa 20 minuuttia ja se täytetään kolviin. Kolvi suljetaan tiiviisti.

Esimerkki 16

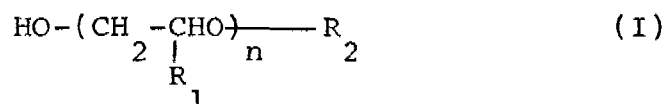
2 g koivunlehtiä keitetään 35 g:ssa vettä 5 minuuttia. Seos suodatetaan pois, suodoksen paino säädetään 35 g:aan lämpimällä vedellä ja sen jälkeen siihen liuotetaan 10 g affinaattia, 25 g glukosia ja 30 g sakkaroosia. 5 % missä tahansa esimerkissä 1-10 valmistettua yhdistettä lisätään seokseen, saatua liuosta pidetään 85°C:ssa 15 minuuttia, se täytetään sitten kolviin ja kolvi suljetaan tiiviisti.

Esimerkki 17

3 g kamomillaa keitetään 40 g:ssa vettä 3 minuuttia. Seos suodatetaan ja 10 g affinaattia ja 50 g sakkaroosia lisätään suodokseen. Kiinteät aineet liukenevat hämmennettäessä. 1 g biotiini-D:tä sekoitetaan 100 ml:aan vettä, yksi pisara indikaattoria lisätään seokseen ja seoksen pH säädetään arvoon 7,5 0,1-N natriumhydroksidin vesiliuoksella, jolloin biotiini-D liukenee. Saatu liuos laimennetaan vedellä 1000 ml:n lopputilavuuteen. 1 ml laimennettua liuosta lisätään kasvivesiuutteeseen ja 8 % missä tahansa esimerkissä 1-10 valmistettua yhdistettä lisätään saatuun seokseen. Saatua liuosta pidetään 70°C:ssa 30 minuuttia, minkä jälkeen se täytetään kolviin ja kolvi suljetaan tiiviisti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä nikotiinihapon tai nikotiinihappojohdannaisen ja polyhydroksiyhdisteen reaktiotuotteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, jolla on yleinen kaava (I)



jossa n on kokonaisluku 1-15 ja R_1 ja R_2 ovat molemmat vetyatomeja, tai R_1 esittää vetyatomia ja R_2 on alkyyli-ryhmä, tai R_1 on hydroksialkyyli-ryhmä ja R_2 on alkyyli-ryhmä tai kun n on 1, R_1 ja R_2 voivat myös muodostaa yhdessä ryhmän, jolla on yleinen kaava $-(\text{CHOH})_m-$, jossa m on kokonaisluku 1-4, tai ryhmän, jolla on yleinen kaava $-(\text{CHOH})_q-\text{CHNH}_2-(\text{CHOH})_p-$, jossa q on kokonaisluku 0-2 ja p on kokonaisluku 1-3, tai R_1 voi esittää ryhmää, jolla on yleinen kaava $-(\text{CHOH})_m-\text{H}$, jossa m on kokonaisluku 1-4 ja samanaikaisesti R_2 esittää vetyatomia, tai sen bentsylideenijohdannaisen annetaan reagoida kuumentaen noin yhden moolin kanssa nikotiinihappoa, nikotiinihapposuolaa tai nikotiinihappohalogenidia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reaktio suoritetaan p-tolueenisulfonihapon ja/tai rikkihapon tai natriumetoksidin läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan (I) reagenssin ylimäärä, inerttiä liuotinta tai vettä käytetään reaktioväliaineena.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on d-glukoosi, jolloin saadaan d-glukoosimononikotiinihappoesteriä.

5. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on mannitoli tai sorbitoli, jolloin saadaan mannitolin tai sorbitolin mononikotiinihappoesteriä.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on glukosamiinin hydrokloridi, jolloin saadaan 2-deoksi-2-aminoglukosinikotinaattia.

7. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on etyleeniglykoli, jolloin saadaan etyleeniglykolinikotiinihappoesteriä.

8. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on polyetyleeniglykoli, jolloin saadaan polyetyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä.

9. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on dipropyleeniglykoli, jolloin saadaan dipropyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä.

10. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on propyleeniglykoli, jolloin saadaan propyleeniglykolin mononikotiinihappoesteriä.

11. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen seos, t u n n e t t u siitä, että polyhydroksiyhdiste on arabitoli, jolloin saadaan arabitolin mononikotiinihappoesteriä.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar.

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE H 1752133 (A 61 K 7/16)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE K 324860 (A 61 K 7/06)

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksan- . Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Diana Karcmar

Allekirjoitus