



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8701853**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Preparaat voor het aanzetten tot en stimuleren van de haargroei en het verminderen van de uitval van het haar op basis van pyrimidine-derivaten.**

⑤1 Int.Cl.: A61K7/06, A61K31/505, C07D 239/50, C07D 405/04.

⑦1 Aanvrager: L'Oreal, Société Anonyme te Parijs, Frankrijk.

⑦4 Gem.: Ir. Th.A.H.J. Smulders c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8701853.

②2 Ingediend 6 augustus 1987.

③2 Voorrang vanaf 7 augustus 1986.

③3 Land van voorrang: Luxemburg (LU).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 86547 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 1 maart 1988.

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

Preparaat voor het aanzetten tot en stimuleren van de haargroei en het verminderen van de uitval van het haar op basis van pyrimidine-derivaten

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe preparaten voor het aanzetten en stimuleren van de haargroei en het verminderen van de uitval van het haar op basis van pyrimidinederivaten.

5 De mens heeft een totaal van 10.000 tot 150.000 haren en het is normaal dat hij dagelijks 50 tot 100 haren verliest. Het behoud van dat aantal is essentieel als gevolg van het feit dat de levensduur van een haar is onderworpen aan een zogenaamde haarcyclus in de loop waarvan het haar zich vormt, groeit en afvalt alvorens te worden vervangen door een nieuw element dat in hetzelfde haarzakje verschijnt.

10 Men neemt in de loop van een haarcyclus achtereenvolgens drie fasen waar: te weten de anagene fase, de catagene fase en de telogene fase.

15 In de loop van de eerste, de zogenaamde anagene fase, gaat het haar door een periode van actieve groei verbonden met een sterke metabolische activiteit ter hoogte van de bulbus pili.

De tweede, zogenaamde catagene fase, is een overgangsfase en zij wordt gekenmerkt door een vertraging van de mitotische activiteiten. In de loop van deze fase ondergaat het haar een evolutie, het haarzakje atrofieert en zijn inplanting in de huid verschijnt steeds hoger.

20 De eind-, zogenaamde telogene fase, komt overeen met een rustperiode van het haarzakje en het haar valt tenslotte af opgedrukt door een opkomend anageen haar.

25 Dat proces van permanente fysische vernieuwing ondergaat een natuurlijke ontwikkeling in de loop van de veroudering, de haren worden fijner en hun cycli korter.

30 De alopecia treedt op wanneer dat proces van fysische vernieuwing wordt versneld of verstoord, dat wil zeggen dat de fasen van groei worden verkort, het gaan van de haren door de telogene fase is vroegtijdiger en de haren vallen in groter aantal. De cycli van achtereenvolgende groei lopen uit op meer en meer fijne en meer en

meer korte haren, die geleidelijk in een dons worden omgezet. Dat verschijnsel kan leiden tot kaalhoofdigheid.

De haarcyclus is afhankelijk van talrijke factoren die een meer of minder uitgesproken alopecia kunnen veroorzaken. Onder die
5 factoren kunnen worden genoemd de factoren betreffende de voeding, het endocrine stelsel, de zenuwen,.... De variaties van de verschillende categorieën haren kunnen worden bepaald dank zij het trichogram.

Men streeft reeds sedert talrijke jaren in de cosmetische of farmaceutische industrie naar preparaten waarmee het mogelijk is
10 het effect van de alopecia op te heffen of te verminderen en met name de groei van de haren aan te zetten of te stimuleren.

In die optiek heeft men reeds verbindingen voorgesteld zoals het 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine en zijn derivaten . Dergelijke verbindingen zijn met name beschreven in
15 het Amerikaanse octrooischrift US-A-4 139 619.

Men heeft eveneens voorgesteld in octrooischrift WO-A-83 02 558 retinoïden met bovenvermelde verbindingen te verenigen.

De preparaten op basis van 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine bevatten gewoonlijk water, ethylalcohol
20 en propyleenglycol of mengsels van die verbindingen twee aan twee genomen. Dergelijke preparaten vertonen echter het nadeel dat zij de haren bezoedelen door hen te belasten onder vet en kleverig maken ervan. Dat nadeel is nog uitgesprokener na herhaalde topische applicaties. Ofschoon dergelijke preparaten werkzaam zijn op de groei van het haar
25 blijken zij niet geheel bevredigend uit een cosmetisch oogpunt.

Voorts zijn de oplosmiddelen toegepast voor het presenteren van de actieve stof in oplossing in grote hoeveelheden aanwezig en zij kunnen irriterend werken.

Aanvraagster heeft ontdekt dat het mogelijk is de doeltreffend-
30 heid van de pyrimidinen die een effect hebben op de groei van het haar te verbeteren door deze verbindingen toe te passen in concentraties die tenminste gelijk zijn aan hun oplosbaarheidsgrens in verdikte waterige milieus.

Zij heeft vastgesteld dat dat preparaat activiteit bezat
35 met betrekking tot het aanzetten tot en het stimuleren van de haar-groei en werking op de vermindering van de uitval.

In het bijzonder heeft zij opgemerkt dat de doeltreffendheid groter of tenminste gelijk was aan die van de eerdere preparaten voor mindere doses aan active stof en voor kleinere applicatiefrequenties.

5 Het preparaat overeenkomstig de uitvinding leidt tot een betere huid-biodisponibiliteit van de actieve stof.

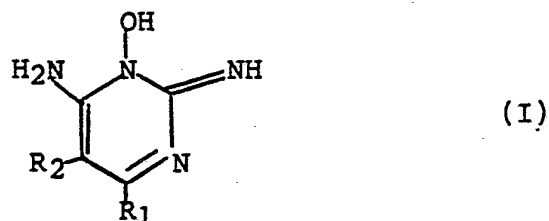
Voorts zijn die preparaten bijzonder stabiel bij opslag. Tenslotte maakt het gebruik in verdikte vorm eveneens een goede opslag ter hoogte van de hoornlaag mogelijk.

10 De in hoofdzaak waterige preparaten vertonen voorts ten opzichte van de preparaten van de stand van de techniek het voordeel dat zij niet irriterend zijn en vet en de haren niet bezoedelen.

De uitvinding heeft derhalve betrekking op een preparaat in stabiele verdikte vorm op basis van pyrimidinederivaten.

15 Andere doeleinden van de uitvinding zullen blijken bij lezing van de beschrijving en de navolgende voorbeelden.

Het prepaat voor het aanzetten tot en stimuleren van de haargroei en het verminderen van de uitval van het haar op basis van derivaten van pyrimidine, is essentieel hierdoor gekenmerkt dat het een stabiel verdikt waterig milieu omvat dat een verbinding bevat
20 beantwoordend aan de formule (I):



waarin R_1 een groep $\begin{array}{c} \diagup R_3 \\ -N \\ \diagdown R_4 \end{array}$ aanduidt waarin R_3 en R_4

kunnen worden gekozen uit waterstof, een alkyl-groep, bij voorkeur met 1 tot 4 koolstofatomen, alkenyl, alkylaryl of lager cycloalkyl, R_3 en R_4 eveneens een heteroring kunnen vormen met het stikstofatoom
25 waaraan zij zijn verbonden o.a. gekozen uit de groepen aziridiny1, azetidiny1, pyrrolidiny1, piperidiny1, hexahydro-azepiny1, heptamethyleenimine, octamethyleenimine, morfoline en 4-lager alkyl piperazidiny1, terwijl de heterocyclische groepen kunnen zijn gesubstitueerd op de koolstofatomen door één tot drie groepen lager

alkyl, hydroxy of alcoxy; de groep R_2 is gekozen uit waterstof, een
alkyl, alkenyl, alkylalcoxy, cycloalkyl, aryl, alkylaryl, aryalkyl,
alkylarylalanyl, alcoxyarylalanyl of lager haloarylalanyl-groep alsmede
5 een concentratie tenminste gelijk aan de oplosbaarheidsgrens van de
verbinding met formule (I) in het milieu.

In formule I duidt alkyl of alcoxy bij voorkeur groepen aan
met 1-4 C-atomen, alkenyl een groep met 2-5 C-atomen en aryl bij
10 voorkeur fenyl.

Volgens een geprefereerde uitvoeringsvorm is de concentratie
van de verbinding met formule (I) groter dan zijn oplosbaarheidsgrens
zodat het verdikte waterige milieu tenminste een deel van de
verbindingen met formule (I) in suspensie, in de vorm van deeltjes
bevat.

15 De verbinding met formule (I) bevindt zich in het bijzonder
in suspensie in de vorm van deeltjes met een granulometrie kleiner
dan 80 μm , bij voorkeur kleiner dan 20 μm en meer in het bijzonder
kleiner dan 5 μm .

De geprefereerde uitvoeringsvorm bestaat uit het gebruik van
20 de verbinding I in gemicroniseerde vorm.

De actieve stof die overeenkomstig de uitvinding wordt
gebruikt vertoont zich in de vorm van kristallijn poeder in het
bijzonder verkregen door droog vermalen in een mechanisch mortier
totdat de deeltjes bij voorkeur een gemiddelde diameter kleiner dan
25 20 μm en bij voorkeur kleiner dan 5 μm hebben verkregen of door
microniseren door middel van een luchtstroom.

Men noemt een milieu in hoofdzaak waterig gebruikt overeen-
komstig de uitvinding, een milieu dat minder dan 20% oplosmiddel en
bij voorkeur tussen 1 en 10% oplosmiddel bevat.

30 Het oplosmiddel wordt gekozen uit de lagere alcoholen, de
alkyleenglycolen en de alkyleenglycol- of dialkyleenglycol-alkylethers.

De verbindingen met de formule (I) die meer in het bijzonder
worden geprefereerd zijn gekozen uit de verbindingen waarin R_2 water-

stof aanduidt en R_1 een groep $\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}_4 \end{array}$ voorstelt,

35 in welke groep R_3 en R_4 een piperidinyling vormen alsmede hun zouten
zoals bijvoorbeeld het sulfaat.

8701853

De speciaal geprefereerde verbinding bestaat uit het 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine ook "Minoxidil" genoemd.

Men noemt een milieu verdikt als het een viscositeit heeft
5 groter dan 0,4 Pa.s. en bij voorkeur ligt tussen 15, Pa.s. en 10 Pa.s.

Het waterige suspensiemilieu bevat verdikkingsmiddelen die
geen agglomeratie geven van de deeltjes van de actieve stof. Die
verdikkingsmiddelen zijn bij voorkeur gekozen uit de polyacryluren
verknoot door een polyfunctioneel middel, zoals meer in het bijzonder
10 de produkten verkocht onder de naam "CARBOPOL" door de firma GOODRICH
zoals Carbopol 910, 934, 934 P, 940, 941 en 1342, of verdikkingsmiddelen
die voortvloeiën uit de ionische reactie van een kationisch polymeer
bestaande uit een copolymeer van cellulose of van een cellulose-
derivaat geënt met een zout van in water oplosbaar quarternair ammonium-
15 monomeer en een anionisch carboxyl-polymeer met een absolute capillaire
viscositeit in dimethylformamide of methanol bij een concentratie van
5% en bij 30°C kleiner of gelijk aan 30×10^{-3} Pa.s., terwijl het
verdikkingsmiddel zelf een Epprecht-Drage viscositeit, module 3, als
1%'-oplossing in water bij 25°C groter of gelijk aan 0,50 Pa.s. heeft.

20 Het kationisch polymeer dat men met het anionische polymeer
doet reageren wordt bij voorkeur gekozen uit de copolymeren van
hydroxyalkyl-cellulose, geënt langs radicale weg met een zout van in
water oplosbaar quarternair ammonium monomeer gekozen uit de zouten
van methacryloylethyltrimethylammonium, methacrylamidopropyltrimethyl-
25 ammonium en dimethyldiallylammonium. Het anionische carboxyl-polymeer
wordt bij voorkeur gekozen uit de homopolymeren van methacrylzuur die
een molecuulgewicht, bepaald door lichtverstrooiing, groter dan 20.000
bezitten, de copolymeren van methacrylzuur met een monomeer gekozen
uit de C_1 - C_4 alkylacrylaten of methacrylaten, de derivaten van
30 acrylamide, maleinezuur, een mono C_1 - C_4 alkylmaleaat N-vinylpyrrolidon
en de copolymeren van etheen en maleinezuuranhydride. De gewichts-
verhouding tussen het kationische polymeer en het anionische
carboxyl-polymeer ligt tussen 1/5 en 5/1.

De speciaal geprefereerde verdikkingsmiddelen worden gekozen
35 uit de produkten die voortvloeiën uit de ionische reactie van een
hydroxyethylcellulose-copolymeer, dat langs radicale weg is geënt met

8701853

diallyldimethylammoniumchloride, zoals de produkten verkocht onder de naam "CELQUAT L 200" door de firma NATIONAL STARCH met:

5 een copolymeer van methacrylzuur en methylmethacrylaat met een capillaire viscositeit gemeten als 5%-oplossing in dimethylformamide bij 30°C van de orde van 15×10^{-3} Pa.s;

een copolymeer van methacrylzuur met ethylmonomaleaat met een absolute capillaire viscositeit gemeten als 5%-oplossing in dimethylformamide bij 30°C van de orde van 13×10^{-3} Pa.s;

10 een copolymeer van methacrylzuur met butylmethacrylaat waarvan de absolute capillaire viscositeit gemeten als 5%-oplossing in methanol van de orde van 10×10^{-3} Pa.s. bedraagt;

een copolymeer van methacrylzuur met maleinezuur waarvan de absolute capillaire viscositeit gemeten als 5%-oplossing in dimethylformamide van de orde van 16×10^{-3} Pa.s. bedraagt.

15 De verbindingen met de formule (I) overeenkomstig de uitvinding zijn in het preparaat aanwezig in hoeveelheden tussen 0,2 en 5 gew.% betrokken tot op het totaalgewicht van het preparaat, en bij voorkeur tussen 0,3 en 3 gew.%.

20 Het verdikkingsmiddel wordt toegepast in de preparaten in hoeveelheden tussen 0,4 en 2% en bij voorkeur tussen 0,4 en 1,5 gew.% betrokken op het totaalgewicht van het preparaat.

25 Die preparaten kunnen eventueel bovendien oplosmiddelen bevatten in de boven aangegeven hoeveelheden, conserveermiddelen, complexerende middelen, kleurstoffen, alkalisch of zuurmakende middelen en reukstoffen.

De pH van die preparaten kan variëren tussen 4 en 9 en bij voorkeur tussen 7 en 8,5.

30 Het speciaal geprefereerde preparaat bevat 0,3 tot 3% 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino pyrimidine in water dat 0,4 tot 1,5% verknoopt polyacrylzuur bevat met een molecuulgewicht van 3.000.000 of wel een verdikkingsmiddel bestaande uit het copolymeer van hydroxyethylcellulose, langs radicale weg geënt met diallyldimethylammoniumchloride en het copolymeer van methacrylzuur met methylmethacrylaat en maximaal 10 vol% ethylalcohol.

35 De preparaten overeenkomstig de uitvinding kunnen worden bereid door inbrengen in het verdikte milieu van de verbindingen met

formule (I) in de vorm van poeder waarvan de deeltjes zijn als boven omschreven in hoeveelheden voldoende dat alle of een deel van de verbindingen met formule (I) in oplossing gaat in het milieu, in concentraties die tenminste de oplosbaarheidsgrens bedragen, terwijl
5 de niet-opgeloste deeltjes in dat milieu in suspensie blijven.

Een andere uitvoeringsvorm kan bestaan in het bereiden van een verzadigde oplossing van de verbindingen met de formule (I) en het inbrengen in de vorm van deeltjes zoals boven omschreven van een ander deel van de verbindingen met formule (I) om een suspensie te
10 vormen.

De aangegeven hoeveelheden zijn de hoeveelheden aan verbinding met formule (I) aanwezig in het totale preparaat in opgeloste vorm of in suspensie in het verdikte waterige milieu.

De behandelingswijze ter bestrijding van de haaruitval
15 bestaat in hoofdzaak in het aanbrengen op de zones van haaruitval van de hoofdhuid en de haren van een individu, van een preparaat als boven omschreven, bijvoorbeeld na wassen van de hoofdhuid en de haren met behulp van een shampoo of weinig tijd na een behandeling met shampoo.

20 De werkwijze overeenkomstig de uitvinding vertoont met name kenmerken van een cosmetische werkwijze voor zover zij een verzorging van de haren of de hoofdhuid veroorlooft in cosmetische zin van de term, d.w.z. dat daaraan de stoffen worden geleverd die hun ontbreken en hen verfraaien.

25 Zij vertoont voorts kenmerken van een therapeutische behandeling voor zover zij inwerkt op de biologische functies en mechanismen.

Onderstaande voorbeelden dienen ter illustratie van de uitvinding zonder echter een beperkend karakter te hebben.

VOORBEELD 1

30 Men bereidt het suspensiemilieu van onderstaande samenstelling:

8701853

	Verknoopt polyacrylzuur; mol.gew 3.000.000,	
	verkocht onder de naam "CARBOPOL 934" door	
	de firma GOODRICH	1,0 g
	2-butoxy ethanol	4,5 g
5	2-amino 2-methyl + propanol-1	qs pH 8,5
	conserveringsmiddel	qs
	water	qsp 100,0 g

Aan dat suspensiemilieu voegt men vervolgens toe 3 g
gemicroniseerde 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-
10 pyrimidine, met een gemiddelde deeltjesdiameter van 4 µm en men
homogeniseert vervolgens op een drie-wals.

De Epprecht-Drage viscositeit van het preparaat bij 25°C,
module 4, bedraagt 7,2 Pa.s.

VOORBEELD 2

Men bereidt het suspensiemilieu van onderstaande samenstelling:

15	Celquat L 200	0,7 g MA
	Copolymeer van methacrylzuur en methylmethacrylaat	
	50/50	0,7 g MA
	ethylalcohol	10vol.%
	ethyleendiaminotetra-azijnzuur	0,02 g
20	2-amino 2-methyl-propanol-1	qs pH 7,5
	water	qsp .100,0 g

Vervolgens voegt men aan dat suspensiemilieu 3 g gemicro-
niseerde 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino pyrimidine
toe, met een gemiddelde deeltjesdiameter van 4 µm en homogeniseert
25 op een drie-wals.

De Epprecht-Drage viscositeit van het preparaat bij 25°C,
module 3, bedraagt 2,15 Pa.s.

8701853

VOORBEELD 3

Men bereidt onderstaand preparaat:

	Verknoopt polyacrylzuur, mol.gew. 3.000.000	
	verkocht onder de naam "CARBOPOL 934" door	
	de firma GOODRICH	1 g
5	propyleenglycol	4,5 g
	2-amino 2-methyl-propanol-1	q.s. pH 7
	conserveringsmiddel	q.s.
	water	q.s.p. 100 g

10 Aan dat milieu voegt men vervolgens toe 1 g gemicroniseerde
6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine, met
een gemiddelde deeltjesdiameter kleiner dan 2 μ m en men homogeniseert
vervolgens op een drie-wals.

Men constateert dat een deel van de deeltjes is opgelost in
het milieu (ongeveer 0,25 g), terwijl de rest in suspensie is.

15 Dit preparaat aangebracht op de hoofdhuid gedurende drie
maanden à raison van één behandeling per dag, stelt in staat tot het
constateren van een duidelijke toename van het aantal en de dichtheid
van de haren in de anagene fase van de orde van 28%.

20 De Epprecht-Drage viscositeit van het preparaat bij 25°C,
module 4 bedraagt 7,8 Pa.s.

VOORBEELD 4

Aan het milieu van voorbeeld 3 voegt men toe 2 g gemicro-
niseerde 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine
met een deeltjesdiameter kleiner dan 2 μ m en men homogeniseert op de
drie-wals.

25 Men constateert na een behandeling van drie maanden een
duidelijke toename van het aantal haren in de anagene fase (van de
orde van 30%).

De Epprecht-Drage viscositeit van het preparaat bij 25°C,
module 4 bedraagt 7,5 Pa.s.

6701853

VOORBEELD 5

Aan het milieu van voorbeeld 4 voegt men toe 0,5 g gemicroniseerde 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine met een deeltjesdiameter kleiner dan 2 μm en men homogeniseert op de drie-wals.

- 5 Men constateert geheel in overeenstemming met het voorgaande een toename van de haren in de anagene fase.

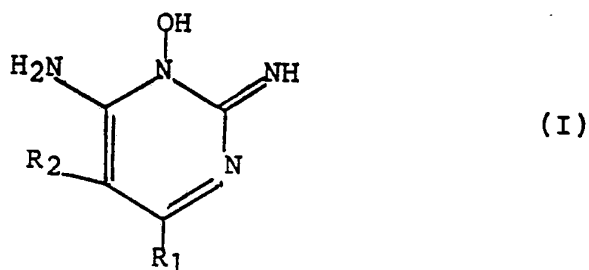
De Epprecht-Drage viscositeit van het preparaat bij 25°C, module 4 bedraagt 7,5 Pa.s.

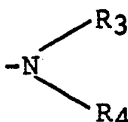
VOORBEELDEN MET RECEPTUREN 6 - 15

VOORBEELD N°	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
6-Amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine ; g	0,5	2	2	1	1,5	3	1	1,5	0,5	0,3
Verknoopt polyacrylzuur, g Mol.gew. = 3.000.000 "Carbopol 934" Mol.gew. = 4.000.000 "Carbopol 940" Mol.gew. = 1.250.000 "Carbopol 941" "Carbopol 1342"	0,5	1	1	1	1	1	1	1	1	1
* verkocht door de firma GOODRICH							1		1	
Ethanol g		4,5								4,5
Propyleenglycol g	4,5		4,5	8	15					
Dipropyleenglycolmethylether g						18				
Buffer q.s.p. pH	7	8,5	8,5	7	7	7	7	7	7	7
Conserveringsmiddel	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs	qs
Water q.s.p. g	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Epprecht-Drage viscositeit bij 25°C in Pa.s. module 2 module 3 module 4					10,2					
									1,6	
	4,4	8,0	8,0	3,4		4,7	2,5	2,0		7,5
Granulometrie van de actieve stof in µm	<2	<20	<2	25-60	60-80	25-60	<2	25-60	60-80	<2

C O N C L U S I E S

1. Preparaat voor het aanzetten tot en stimuleren van de
haargroei en het verminderen van de uitval van het haar op basis van
pyrimidinederivaten, met het kenmerk dat het in een verdikt in
hoofdzaak waterig milieu omvat tenminste één verbinding beantwoordend
aan de formule (I):



waarin R₁ een groep  R₃
R₄ aanduidt waarin R₃ en R₄

kunnen zijn gekozen uit . waterstof, een alkylgroep, met bij voor-
keur 1 tot 4 koolstofatomen, alkenyl, alkylaryl of lager cycloalkyl,
R₃ en R₄ eveneens een heteroring kunnen vormen met het stikstofatoom
waaraan zij zijn verbonden, o.a. gekozen uit de groepen aziridinyll,
azetidinyll, pyrrolidinyll, piperidinyll, hexahydro-azepinyll,
heptamethyleenimine, octamethyleenimine, morfoline en 4-lager alkyl
piperazidinyll, welke heterocyclische groepen kunnen zijn gesubstitueerd
op de koolstofatomen door een of drie lagere alkylgroepen, hydroxy of
alcoxy; de groep R₂ is gekozen uit waterstof, een groep alkyl, alkenyl,
alkylalcoxy, cycloalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, alkylarylalkyl,
alcoxyarylalkyl en lager haloarylalkyl alsmede de additiezouten van uit
cosmetisch of farmaceutisch oogpunt aanvaardbare zuren in concentraties
tenminste gelijk aan de oplosbaarheidsgrens van de verbinding met
formule (I) in het milieu.

2. Preparaat volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de
concentratie van de verbindingen met formule (I) groter is dan de
oplosbaarheidsgrens, zodat het verdikte waterige milieu tenminste
een deel van de verbindingen met formule (I) in suspensie in de vorm
van deeltjes bevat.

3. Preparaat volgens conclusie 1 of 2 , met het kenmerk, dat de verbindingen met formule (I) voor het niet-opgeloste deel aanwezig zijn in de vorm van deeltjes met een gemiddelde granulometrie kleiner dan 80 μm , en bij voorkeur kleiner dan 20 μm .
- 5 4. Preparaat volgens een der conclusies 1-3, met het kenmerk, dat de verbinding met formule (I) aanwezig is in gemicroniseerde vorm.
5. Preparaat volgens een der conclusies 1-4, met het kenmerk, dat de verbinding met de formule (I) 6-amino 1,2-dihydro 1-hydroxy 2-imino 4-piperidino-pyrimidine is.
- 10 6. Preparaat volgens een der conclusies 1-5, met het kenmerk, dat de verbinding met formule (I) in het preparaat aanwezig is in de vorm van deeltjes met een gemiddelde granulometrie kleiner dan 5 μm .
7. Preparaat volgens een der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat het verdikkingsmiddel is gekozen uit met een polyfunctioneel
- 15 middel verknoopte polyacrylzuren.
8. Preparaat volgens een der conclusies 1-6, met het kenmerk, dat het verdikkingsmiddel bestaat uit een produkt voortvloeiend uit de ionische reactie van een kationisch polymeer bestaande uit een copolymeer van cellulose of cellulosederivaat geënt met een monomeer
- 20 in water oplosbaar quaternair ammoniumzout en een anionisch carboxylpolymeër met een absolute capillaire viscositeit als 5%-oplossing in dimethylformamide of methanol bij 30°C kleiner of gelijk aan 30×10^{-3} Pa.s., terwijl het verdikkingsmiddel een Epprecht-Drage viscositeit, module 3, als 1%-oplossing in water bij 25°C groter
- 25 of gelijk aan 0,5 Pa.s. bezit.
9. Preparaat volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat het verdikkingsmiddel is gekozen uit de produkten voortvloeiend uit de ionische reactie van copolymeren van hydroxyalkylcellulose, langs radicale weg geënt met een in water oplosbaar monomeer quaternair
- 30 ammoniumzout gekozen uit de zouten van methacryloylethyltrimethylammonium, methacrylamidopropyltrimethylammonium en dimethyldiallylammonium en van een anionisch carboxylpolymeër gekozen uit de homopolymeren van methacrylzuur met een molecuulgewicht bepaald door lichtverstrooiing groter dan 20.000, de copolymeren van methacrylzuur
- 35 met een monomeer gekozen uit de C_1 - C_4 acrylaten of methacrylaten, de derivaten van acrylamide, maleinezuur, een mono C_1 - C_4 alkylmaleaat

N-vinylpyrrolidon en de copolymeren van etheen en maleinezuur anhydride.

10. Preparaat volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk,
dat het tenminste 20% oplosmiddel bevat gekozen uit de C₁-C₄ lagere
alcoholen, de alkyleenglycolen en de alkyleenglycol-of dialkyleen-
5 glycolalkylethers.
11. Preparaat volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat het
oplosmiddel aanwezig is in hoeveelheden kleiner dan 10 gew.%.
12. Preparaat volgens een der conclusies 1-11, met het kenmerk,
dat de actieve stof aanwezig is in hoeveelheden tussen 0,2 en 5 gew.%
10 betrokken op het totaalgewicht van het preparaat en bij voorkeur
tussen 0,3 en 3 gew.%.
13. Preparaat volgens een der conclusies 1-12, met het kenmerk,
dat het verdikkingsmiddel aanwezig is in hoeveelheden tussen 0,4
en 2 gew.% betrokken op het totaalgewicht van het preparaat en bij
15 voorkeur in hoeveelheden tussen 0,4 en 1,5 gew.%.
14. Preparaat volgens een der conclusies 1-13 voor applicatie
als geneesmiddel ter bestrijding van de haaruitval, en het aanzetten
en stimuleren van de haargroei.
15. Werkwijze voor cosmetische behandeling van de hoofdhuid
20 en de haren, met het kenmerk, dat men op de hoofdhuid of de haren
tenminste een preparaat aanbrengt zoals omschreven in een der
conclusies 1-13.
16. Toepassing van het preparaat volgens een der conclusies 1-13
voor de bereiding van een geneesmiddel bestemd voor het bestrijden
25 van de haaruitval en het aanzetten tot of stimuleren van de haargroei.