

3 066 08



PATENTE DE INVENCION
=====

Cas LJ 303. HB-6066/26.

Memoria Descriptiva

sobre

"Procedimiento para la preparación de productos contra la fragilidad de las uñas."

Solicitante: RECHERCHES PHARMACEUTIQUES ET SCIENTIFIQUES,
entidad francesa, residente en: 6, rue Lincoln,
PARIS, Francia.

Esta invención se refiere a la preparación de productos contra la fragilidad de las uñas, que numerosas publicaciones permiten afirmar que la cisteína, ácido amino sulfhidrilado desempeña un papel importante en los

5. fenómenos de queratinización, tanto para el epitelio mal-

306608



pigiano como para las faneras.

Desgraciadamente, si la administración de cisteína, por vía general, a dosis terapéuticas, parece perfectamente tolerada y puede ejercer una influencia favorable sobre algunos desarreglos de estos órganos, es prácticamente imposible emplear localmente este ácido aminado, dado que su inestabilidad en fase acuosa es bien conocida, y su conservación, incluso en excipientes no-acuosos, es muy limitada en el tiempo.

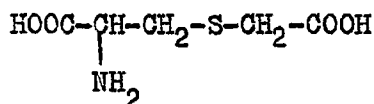
5.

10.

Parece desde luego que, en los desarreglos de las faneras y más especialmente en los casos de fragilidad de las uñas, la administración de cisteína por vía general, proporciona resultados muy inconstantes.

15.

El medicamento a que este invento se refiere, comprende, como sustancia activa, un compuesto químico conocido: la S-carboxi-metil-cisteína que responde a la fórmula:



20.

más especialmente en asociación con un excipiente para aplicación tópica.

25.

La Sociedad solicitante ha comprobado en efecto que, a causa de su estabilidad en solución acuosa, y de su actividad, la S-carboxi-metil-cisteína es capaz de ejercer una acción trófica sobre la uña verdadera, cuando se aplica localmente en la raíz de ésta, o sea una zona que determina el crecimiento y el impulso celular.

30.

La S-carboxi-metil-cisteína, se presenta en forma de un polvo blanco, soluble en el agua en ebullición, insoluble en el agua fría e insoluble en los disolventes orgá-



nicos corrientes. Acusa una reacción positiva con la ninhidrina y da una sal cúprica azul intenso insoluble en el agua, y una sal mercuríca blanca, insoluble en el agua y una reacción negativa con el nitroprusiato.

5. Su punto de fusión es de 249-250° (con descomposición) instantánea en bloque.

Los resultados del análisis son los siguientes:

10. Dosificación del carbono y del hidrogeno por microdosificación según la técnica de Zimmermann modificada por Levy, en una toma de ensayo del orden de 3 a 5 mg:

	<u>Teóricamente</u>	<u>Hallado</u>
C =	33,51 %	33,45 - 33,67 %
H =	5,06 %	5,06 - 5,24 %

15. Dosificación del nitrógeno por el método de Dumas (el método de Kjeldahl proporciona resultados deficientes):

	<u>Teóricamente</u>	<u>Hallado</u>
N =	7,80 %	7,62 - 7,67 %

20. Dosificación del azufre por el método de Zimmermann-Burger.

	<u>Teóricamente</u>	<u>Hallado</u>
S =	17,89 %	17,95 e 17,86 %

25. Puede prepararse la S-carboxi-metil-cisteina por alcoholación de la cisteína mediante un mono cloro acetato alcalino en presencia de un aceptador de protón, por ejemplo del modo siguiente:

30. En un matraz de cuatro bocas provisto de agitador, termómetro, ampolla de bromo y tubo abdutor de nitrógeno, se introduce una molécula-gramo de cloruro de cisteina (an-



hidro o hidratado) que se disuelve por adición de 515 cc de agua.

- Se enfría la solución entre 0 y +5°. Se hace barbotar en ella nitrógeno y se introducen 2 moléculas-gramo de sosa cáustica en solución 5M, manteniendo la temperatura entre 0 y +5°. La duración de introducción varía con los medios de refrigeración empleados. Es de unos 30 minutos cuando el matraz se sumerge en una mezcla de hielo y de cloruro sódico.
- 5.
10. Cuando toda la sosa se ha introducido, manteniendo la temperatura entre 0 y +5° se añade, con agitación y siempre en atmósfera de nitrógeno, 1,025 molécula-gramo de monocloro acetato de sodio en solución en 400 cc de agua.
- La introducción se realiza en 1 a 2 horas.
15. Cuando se ha terminado se eleva la mezcla de reacción a 50° y se la conserva a esta temperatura hasta que la reacción de la función SH al nitroprusiato de sodio se haga negativa (generalmente después de 15 a 30 minutos a 50°). Durante esta fase de la reacción, ha de comprobarse periódicamente que el pH permanece próximo a 8 y, en caso de necesidad, mantenerla a este valor por adición de sosa 5N.
20. Cuando la reacción al nitroprusiato se ha hecho negativa, se interrumpe la introducción de nitrógeno y se lleva el pH a 6 aproximadamente, por adición de ácido clorhídrico concentrado.
25. Se agita la mezcla de reacción durante 5 minutos con 5 g de carbón activo, se filtra para eliminar el carbón y se enfría la solución incolora, a la temperatura ambiente.
30. Para precipitar la S-carboxi-metil-cisteína, se agrega ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 2,8 (aproximada

306608



damente 1 molécula-gramo).

Se escurre el precipitado cristalino y luego se le lava en filtro hasta la ausencia de iones cloro en el filtrado.

5. Se puede purificar del modo siguiente:

Se coloca la S-carboxi-metil-cisteína impura, en suspensión en ácido clorhídrico 2N (exceso de 25 % de ClH), se eleva la ebullición durante 5 minutos, se enfría la solución a 30° y se le añade lentamente sosa caústica 2N hasta

10. un pH de 2,8, con agitación.

Se lava el producto con agua hasta la ausencia de iones Cl.

La titulación acidimétrica de los productos así purificados, indica una pureza superior al 99,5 %.

15. El producto se seca inmediatamente al aire.

El rendimiento es de 90 a 95 %.

Las propiedades farmacológicas principales de la S-carboxi-metil-cisteína, son las siguientes.

20. La toxicidad del compuesto es muy débil. La toxicidad aguda en el ratón (vía intravenosa; solución acuosa al 10 % y de pH 7) conduce a una dosis mitad, de 3,1 g/kg; la pequeñísima toxicidad, no ha permitido determinar la dosis letal mitad por las vías intraperitoneal, subcutánea y bucal en el ratón, ni para la vía intraperitoneal en la rata, el cobaya y el conejo.

25. El estudio de la intoxicación sub-aguda en la rata (dosis cotidiana 0,2 g/kg durante 21 días; controles hematológicos semanales; examen macroscópico e histológico de las vísceras al cabo de 3 semanas) no ha revelado signo desfavorable alguno y, en especial:

30.



5. - Ninguna anomalía en el comportamiento y la curva de crecimiento de las ratas y de los ratones que había recibido diariamente 0,075 g/kg de S-carboxi-metil-cisteína en solución acuosa al 10 % y a un pH de 7 (vía intraperitoneal en la rata, intragástrica en el ratón) durante 7 semanas y ninguna alteración en el examen histológico de las vísceras ha podido descubrirse por comparación con los testigos.

10. - Ninguna anomalía en el examen anatómico-patológico de un fragmento de piel de animales que había recibido una aplicación diaria (durante 15 días en una superficie de piel de 1 cm² correspondiente a la zona de detración) de una crema idéntica a la que se describirá a continuación en el Ejemplo 1.

15. La S-carboxi-metil-cisteína administrada a la dosis de 10 mg/kg (vía intravenosa) no ejerce acción en el conejo en la tensión carotidiana: a la dosis décupla se manifiesta una hipertensión, pero no existe acción sobre la hipotensión acetil-polínica ni sobre la hipertensión producida por la oclusión de las carótidas.

20. El compuesto no tiene acción acusada sobre el duodeno de la rata y no provoca diarrea acusada hasta la dosis de 1.10^{-3} . No modifica la contracción histamínica del ileón de cobaya pero provoca una acusada acción contractural sobre el ileón aislado, a la dosis de 1.10^{-4} .

25. Es preciso utilizar una dosis elevada de S-carboxi-metil-cisteína (1/20 cc de una solución al 0,005 %) para poner de relieve una acción vaso-constrictora en la oreja aislada de conejo "perfundida" con suero fisiológico.

30. Las acciones anti-histamínica, anti-inflamatoria y anti-colerética, son nulas.



La acción sobre la fragilidad de las uñas, se ha establecido por experiencias en el ser humano, como se indicará a continuación.

- Para obtener composiciones farmacéuticas satisfactorias, que contengan la S-carboxi-metil-cisteína, se ha comprobado que era preferible utilizar ésta en la forma de un derivado acusadamente más soluble en el agua que la sustancia madre, que es prácticamente insoluble en ella. Para este objeto, puede combinarse la S-carboxi-metil-cisteína que posee dos grupos carboxílicos, con un compuesto básico, con preferencia en cantidad tal que se neutralice uno sólo de los grupos carboxílicos para obtener una sal. Constituye compuestos básicos convenientes, los álcalis tales como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico y el amoníaco y las bases orgánicas tales como la colamina y la trietanolamina o también los aminoácidos básicos tales como la arginina, la lisina y la glicina.

- A título de ejemplo, para solubilizar 25 g de S-carboxi-metil-cisteína en suspensión en 500 cc de agua, se mezclan con ésta 10 cc de sosa caústica (NaOH) de una densidad de 1,33 (36° Bé) para formar una solución acuosa normal de hidróxido de sodio y se agrega suficiente solución de esta última para elevar hasta 6 el pH de la suspensión acuosa de S-carboxi-metil-cisteína; así se forma la sal soluble en el agua, en este caso la sal monosódica de la S-carboxi-metil-cisteína. Cuando en lugar de una base mineral se agrega una base orgánica monobásica o un aminoácido básico, es preciso introducir una molécula, por molécula de S-carboxi-metil-cisteína.

- Es preferible dispersar o emulsionar enseguida en un



medio lipídico o en alguna otra base análoga a una pomada, la solución acuosa así producida de sal de S-carboxi-metil-cisteína, para formar un unguento susceptible de aplicarse como tópico. Sin embargo, si se desea, puede incorporarse un derivado de cisteína a cualquier vehículo conveniente, acuoso o no, con vistas a una aplicación directa sobre las uñas.

5.

Es preferible utilizar por lo menos una substancia tenso-activa para dispersar finamente la solución acuosa en el medio lipídico. Constituyen substancias tenso-activas apropiadas, aquellas que poseen a la vez grupos hidrófilos y grupos lipófilos, siendo típico el Tween 80. Sin embargo pueden aprovecharse otros agentes, tales como el Tween 60, los laurilsulfonatos de metales alcalinos, y el estearato de trietanolamina.

10.

15.

El medio lipídico puede comprender constituyentes empleados en cosmética, en especial, excipientes llamados "penetrantes", o sea excipientes susceptibles de favorecer la penetración de una substancia terapéutica activa (en el caso presente la S-carboxi-metil-cisteína) en la raíz de la uña. Constituyen ejemplos típicos el monoestearato de glicerol, el monopalmitato de glicerol, la lanolina, la lanolina hidrogenada y el peridroscualeno. Otros ejemplos son el estearato de glicol propilénico, los aceites hidrogenados y los aceites esterificados. Pueden también figurar en el medio lipídico, glicoles polietilénicos tales como un carbowax.

20.

25.

Los aceites hidrogenados que antes se mencionan, son aceites en los que las uniones etilénicas presentes en los aceites naturales se ha saturado por hidrógeno. Industrialmente se realiza la hidrogenación a una presión superior

30.



a la atmosférica y a una temperatura elevada, en presencia de catalizadores. Por ejemplo, el ácido oleico, que es un ácido graso no saturado, de 18 átomos de carbono, se transforma así en ácido esteárico, que es el ácido graso saturado correspondiente.

5. correspondiente.

Por "aceites esterificados" se entienden esteres mixtos que se obtienen por alcoholisis de aceites vegetales naturales en presencia de glicol polioxietilénico de un peso molecular de 200 a 400, y por tanto, esteres mixtos derivados del glicerol y del glicol polioxietilénico.

10.

La forma farmacéutica adoptada con preferencia, es una crema que contenga de 0,5 a 10 % de S-carboxi-metil-cisteína, en forma de sal monosódica, en un excipiente acuoso graso, penetrante.

15.

Los ejemplos siguientes corresponden a fórmulas ventajosas posibles:

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--------|
| | 1. - S-carboxi-metil-cisteína | 2 g |
| | - Aceite de almendras esterificados | 10 g |
| | - Excipientes, lo necesario para | 100 g |
| 20. | 2. - S-carboxi-metil-cisteína | 2 g |
| | - Palmitato de colesterol | 10 g |
| | - Excipientes, lo necesario para | 100 g |
| | 3. - S-carboxi-metil-cisteína | 2 g |
| | - Palmitato de colesterol | 10 g |
| 25. | - Colesterol | 2 g |
| | - Excipientes, lo necesario para | 100 g |
| | 4. - S-carboxi-metil-cisteína | 2 g |
| | - Palmitato de colesterol. | 10 g |
| | - Colesterol | 2 g |
| 30. | - Tiroxina | 0,02 g |
| | - Excipientes, lo necesario para | 100 g |

306608

1

DIC



- 5. - S-carboxi-metil- cisteina 2 g
- Palmitato de colesterol 10 g
- Colesterol 2 g
- Tiroxina 0,02 g
- 5. - Vitamina A (palmitato) 50.000 unidades
- Excipientes, lo necesario para 100 g

El excipiente utilizado en este ejemplo es un excipiente emulsionado de tipo clásico que tiene la composición siguiente (abstacción hecha de las cantidades de colorante y de agente de conservación, suficientes para los fines buscados).

- 10. de conservación, suficientes para los fines buscados).
- Monoestearato de glicerina 10 á 15 %
- Lanolina hidrogenada 13 á 15 %
- Sorbitol 3 á 5 %
- Monoolilato sorbitol polioxietilenado
- 15. (Ween 80) 4 á 5 %
- Agua, la necesaria para 100 g

El colorante generalmente empleado, es un colorante rojo. Corrientemente se utilizan en asociación dos clases de colorantes: un primero, para colorear la fase acuosa (por ejemplo el " Ponceau Brillante 4N o la Coccine Nueva "), y un segundo la coloración de la fase oleaginoso (por ejemplo la eritrosina).

- 20. El conservador puede ser, bien un amonio cuaternario como el cloruro de benzalkonio, o bien otro conservador tal como el ácido sórbico. Los derivados mercuriales no pueden emplearse a causa de su reacción con la S-carboxi-metil-cisteína.
- 25.

El modo de preparación general de los productos que responden a las fórmulas anteriores es el siguiente:

- 30. a) Disolver la S-carboxi-metil-cisteína en el agua a 50º



y llevar la solución al pH 6, por adición de sosa; añadir el sorbitol y el Tween 80, y finalmente el conservador y el colorante;

- 5. b) fundir los componentes grasos a 50-60° aproximadamente.
- c) añadir acuosa a la fase oleaginosa, con agitación mecánica que se conserva hasta el enfriamiento.

EJEMPLO 3a

Fórmula:

10.	S-carboxi-metil-cisteína	2 g
	Palmitato de colesterol	10 g
	Colesterol	2 g
	Monoestearato de glicerina	10 g
15.	Lanolina hidrogenada	13 g
	Sorbitol	5 g
	Tween 80	4 g
	Agua destilada	54 g
	Ponceau Brillante 4N	0,005 g
20.	Colorantes	0,005 g
	Eritrosine	0,005 g
	Acido sórbico	0,20 g

25. Fabricación:

- a) Fase acuosa: en 54 cc de agua a 50°, se introduce la S-carboxi-metil-cisteína y, con agitación, se añade la sosa en pastilla hasta un pH 6. Se agrega inmediatamente el ácido sórbico, el sorbitol, el "Ponceau Brillante 4N y el Tween 80" mientras se mantiene la temperatura a 50°,



b) Fase oleaginosas: se hace fundir a 55-50°C el mono-estearato de glicerina y la lanolina hidrogenada, y luego se agrega el colesterol, el palmitato de colesterol y la eritrosina,

5. c) Se añade la fase acuosa a la fase oleaginosas manteniendo la agitación hasta el trabado de la crema.

La Sociedad solicitante ha experimentado clínicamente las preparaciones antes descritas, en el tratamiento de la fragilidad de las uñas, y en especial las mezclas correspondientes a los Ejemplos 3-3_a y 5. Para éstas dos preparaciones la posología y el modo de empleo han sido absolutamente idénticos: depósito sobre la base ó raíz de la uña, todas las tardes, una cantidad de crema correspondiente a 0,25 g aproximadamente y masaje de la matriz ó raíz de la uña.

15. La uña está formada por una variedad compacta de queratina, durqueratina dura. Es sabido que la maduración de ésta queratina dura, que no contiene grasas, se realiza sin intermedio de capa granulosa ni de queratohialina.

La queratinización resulta de la transformación de las proteínas globulosas de las células de Mapighi en proteínas fibrosas. Esta transformación reside especialmente en la oxidación de dos moléculas de cisteina (con agrupamiento SH) que produce por deshidrogenación, una molécula de cistina (radicales unidos por un puente disulfuro S-S-). Así, el paso de SH a S-S es un proceso determinante de la queratinización. La misión de la S-carboxi-metil-cisteina, es importante a éste respecto en el tratamiento de las alteraciones de las uñas, por el medicamento descrito en esta Memoria.

La fragilidad de las uñas es extremadamente frecuente en la mujer. Se admite que de cada tres mujeres, una está

306608



atacada de ella.

Las uñas pueden ser exfoliables (que se desdoblán o "escaman"), frágiles, (que ofrecen pedazos en forma de estirallas, o grietas) o blandas.

5. El inconveniente estético que resulta de la fragilidad de la lámina constituida por la uña, aumenta por la molestia en las menores operaciones manuales cotidianas.

- Las causas más frecuentes de estas alteraciones son: el efecto secante de determinados disolventes del barniz, el empleo de detergentes y productos químicos económicos, las lesiones de la cutícula abusivamente retirada.
- 10.

Las causas generales son habitualmente limitadas, Así pues, La Sociedad solicitante estima que el tratamiento susceptible de remediar estos inconvenientes ha de ser local.

15. Aplicada por masajes todas las noches en el engarce de las uñas alteradas, la preparación indicada suministra la S-carboxi-metil-cisteina necesaria para la vitalidad y la buena conservación de la queratina de las uñas.

- Bajo el efecto de éste tratamiento, puede comprobarse desde el octavo día de aplicación, que la superficie de la uña a menudo puntada o granulada, adquiere un aspecto más liso y más brillante. A partir del décimo quinto día, las uñas que se astillaban o se escamaban, toman una estructura más firme y se observa en especial un endurecimiento notable de las uñas blandas. Las astillas o hendiduras que tenían tendencia a producirse espontáneamente al menor contacto, desaparecen.
- 20.
- 25.

- La originalidad de este tratamiento se basa en el hecho de que la reorganización de la estructura de las uñas no se obtiene por los medios clásicos de fijación de proteínas, y adulteración (como son las preparaciones a base de formalde-
- 30.



hido) sino más bien por un verdadero enriquecimiento en ácido aminado azufrado de la zona mitótica de la uña.

Finalmente, el medicamento descrito en esta Memoria, no deteriora el barniz y el empleo de éste puede continuarse durante el tratamiento. Conviene señalar además que no provoca fenómeno alguno de irritación ó de sensibilización curánea, ni aún después de tratamientos prolongados.

N O T A

10. Describa suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Francia con fecha 2 de diciembre de 1963, nº 955.739, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre; "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE PRODUCTOS CONTRA LA FRAGILIDAD DE LAS UÑAS" caracterizándose por lo siguiente:

1º.- Procedimiento para la preparación de productos contra la fragilidad de las uñas, caracterizado porque se disuelve el elemento activo, S-carboxi-metil-cisteína en un vehículo acuoso que contenga un agente tenso-activo, se añade esta fase acuosa a una fase oleaginosa y a continuación se efectúa una agitación intensa, hasta la total dispersión de ambas fases una en otra para producir una crema.

2º.- Procedimiento según reivindicación 1, caracte-



rizado porque la S-carboxi-metil-cisteína se halla presente en forma de sal soluble en el agua.

5. 3ª.- Procedimiento según reivindicación 1, caracterizado porque la sal de S-carboxi-metil-cisteína se dispersa en la fase acuosa de una emulsión del tipo agua-en-aceite.

4ª.- Procedimiento según reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado porque la sal de S-carboxi-metil-cisteína se halla presente a razón de 0,5 a 10 % en peso.

10. 5ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el excipiente contiene un éster de ácido graso de sorbitol.

6ª.- Procedimiento según reivindicaciones 5, caracterizado porque el éster está polioxietilenado.

15. 7ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el excipiente contiene colesterol y/o palmitato de colesterol.

8ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, porque al producto obtenido se añade tiroxina.

20. 9ª.- Procedimiento para la preparación de productos contra la fragilidad de las uñas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.

DIC. 1964

Madrid,

RECHERCHES PHARMACIQUES ET SCIENTIFIQUES.

J. GOMEZ ACEROS Y MODESTO