

355229

P.- 38.671

AB/JD-C de 12522
S. 54 + 76

Memoria descriptiva



20 JUN. 1968

para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de L'OREAL

~~entidad de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

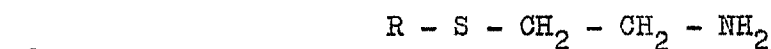
con domicilio en 14, rue Royale, París, Francia

por: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARAR UNA COMPOSICION ANTI-
SEBORREICA"(Clase Internacional A61k)



La presente invención se refiere a nuevas composiciones antiseborreicas a base de nuevos derivados S-sustituídos de la cisteamina.

5 La presente invención tiene por objeto una nueva composición antiseborreica que permite luchar contra el aspecto grasiento del cabello, caracterizada por el hecho de que la misma contiene como compuesto activo al menos un compuesto que tiene por fórmula:



fórmula en la cual R representa un radical hidrocarbunado que posee hasta 20 átomos de carbono, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que puede eventualmente tener uno o varios heteroátomos y una o varias funciones alcohol de las cuales una pueda ser terminal.

15 En una variante, la composición cosmética según la invención puede contener los compuestos previamente citados en forma de sal de un ácido mineral u orgánico.

20 Entre los ácidos que pueden utilizarse para salificar los compuestos precitados, se pueden mencionar --sin que esta enumeración sea limitativa-- el ácido clorhídrico, el ácido fenilacético, el ácido undecilénico y el ácido sórbico.

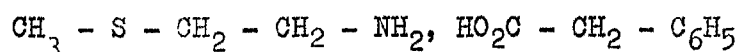
25 Según la invención, los compuestos activos pueden utilizarse igualmente después de haber sustituido uno de los átomos de hidrógeno de su función amina por un radical -COR ó -SO₂R en el cual R representa un radical alquílico inferior o un radical arílico.

30 Entre los compuestos que se pueden utilizar

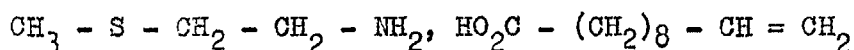


para preparar las composiciones cosméticas objeto de la invención, se pueden citar, a título de ejemplo:

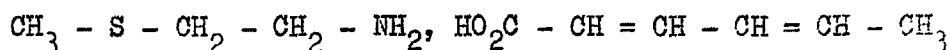
- el fenilacetato de S-metil-cisteamina, de fórmula:



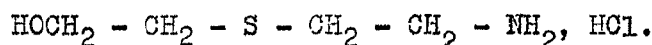
5 - el undecilenato de S-metil-cisteamina, de fórmula:



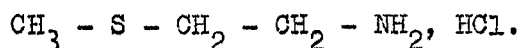
- el sorbato de S-metil-cisteamina, de fórmula:



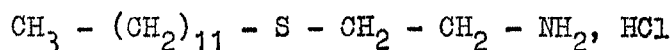
10 - el clorhidrato de S-(hidroxi-2-etil) cisteamina, de fórmula:



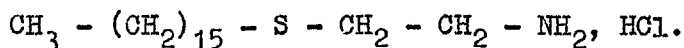
- El clorhidrato de S-metil-cisteamina, de fórmula:



15 - el clorhidrato de S-laurilcisteamina, de fórmula:



- y el clorhidrato de S-cetilcisteamina, de fórmula:



20 En un primer modo de realización, la composición antiseborreica objeto de la invención se presenta en forma de una composición cosmética destinada a ser aplicada directamente sobre el cuero cabelludo, que contiene al menos uno de los compuestos activos precitados

25 a una concentración comprendida entre 0,1 y 5% en peso y que se presenta en forma de solución acuosa o hidroal-



cohólica o bien en forma de gel, de crema, o de aerosol.

5 Las composiciones cosméticas aplicables sobre el cuero cabelludo pueden igualmente contener todos los aditivos convencionales en este tipo de composiciones, tales como perfumes, colorantes, agentes de penetración, etc...

10 En un segundo modo de preparación de los productos cosméticos según la invención, éstos se presentan en forma de composiciones líquidas o sólidas administrables por vía oral y que comprenden de 0,75 a 3% en peso de compuestos activos y con preferencia 1 a 1,5%, estando dosificadas estas composiciones de tal manera que contienen de 25 a 75 mg de compuesto activo por unidad administrable.

15 En un modo de preparación particular, estas composiciones administrables por vía oral se preparan en forma de ampollas, encontrándose el compuesto antiseborreico en solución acuosa o hidroalcohólica.

20 Según otro modo de realización, las composiciones antiseborreicas administrables por vía oral según la invención se presentan en forma sólida tal como de píldoras, comprimidos o granulados, estando incorporado el compuesto antiseborreico activo a un excipiente sólido administrable por vía oral.

25 Según otro modo de realización de estas composiciones antiseborreicas administrables por vía oral, el compuesto activo puede estar disuelto en un líquido alimenticio acondicionado en cápsulas administrables por vía oral.

30 La presente invención tiene igualmente por



objeto, a título de nuevos productos industriales, los compuestos antiseborreicos cuya fórmula se ha indicado arriba.

5 Los compuestos activos según la invención pueden prepararse haciendo reaccionar un mercaptano con una halógeno-amina, teniendo el mercaptano y la amina, bien entendido, una estructura cada uno que es función de la naturaleza del compuesto que se desea obtener.

10 La reacción puede efectuarse ventajosamente en una solución alcohólica de alcoholato de sodio.

Para obtener los compuestos activos que se encuentran en forma de sales, se disuelve en primer lugar el ácido correspondiente a la sal buscada en un disolvente adecuado, introduciendo a continuación en esta solución la base, que se presenta casi siempre en forma líquida, siendo introducida ésta, sea en estado puro, sea en forma disuelta en el mismo disolvente que ha servido para la disolución del ácido.

15 La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento para el tratamiento de la seborrea caracterizado por el hecho de que se aplica sobre el cuero cabelludo una composición cosmética tal como la definida arriba.

20 La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento de tratamiento de la seborrea, caracterizado por el hecho de que se administra por vía oral una composición antiseborreica tal como la descrita arriba.

25 La posología de la composición según la invención no supone estipulaciones rigurosas. No obstante,



es preferible tratar los casos de seborrea que presenten una intensidad corriente administrando al paciente, por vía oral, durante períodos sucesivos de 15 días con interrupciones de 15 días, dosis comprendidas entre 50 y 150 mg por 24 horas.

Los ensayos efectuados han demostrado que los compuestos activos según la invención no presentan toxicidad alguna, no habiendo permitido los ensayos sobre animales determinar la dosis letal por el hecho de que ésta última no se ha podido alcanzar pese a hacer ingerir a los animales tratados la cantidad máxima de producto que era materialmente posible administrar.

Con el fin de poner en evidencia las características de los productos objeto de la invención, se describirán a continuación ensayos biológicos que se han realizado sobre el clorhidrato de S-metilcisteamina, así como ejemplos de composiciones según la invención.

ENSAYOS DE TOXICIDAD

Estos ensayos se han efectuado sobre ratas procedentes de una misma cría, alimentadas constantemente con pastelillos para ratas (que contienen carne, hígado, pescado, legumbres), zanahorias y agua a discreción.

Estos ensayos se han efectuado igualmente sobre ratones cuya alimentación ha estado constituida por granulados para ratones (que contienen carne y diferentes harinas de legumbres), y, bien entendido, agua a discre-



ción.

Los ensayos se han efectuado sobre estas dos especies animales, haciendo todas las administraciones en ayunas.

5 Los ensayos sobre ratas se han efectuado con animales machos y hembras de raza Wistar, con pesos entre 80 y 120 g.

10 Un lote de 20 ratas macho se ha subdividido en dos grupos I y II, de 10 animales cada uno. Otro lote de 20 ratas hembra se ha subdividido en dos grupos III y IV.

Los ensayos sobre ratones se han efectuado sobre animales de raza Swiss con un peso de 25 gramos, con aproximación de 2 gramos.

15 Se ha subdividido igualmente un lote de 20 ratones macho en dos grupos I y II de 10 animales cada uno y un lote de 20 ratones hembra en dos grupos III y IV de 10 ratones cada uno.

20 Se han hecho ingerir por vía oral y en ayunas, con ayuda de una sonda esofágica, 200 mg/kg de animal, de clorhidrato de S-metil-cisteamina disuelto en agua, a cada uno de los animales del grupo I y del grupo III.

25 Los grupos de ratas y de ratones que llevaban los números II y IV se han utilizado como grupos testigo.

Al cabo de 72 horas, no se había registrado mortalidad alguna en ninguna de las dos especies de animales.

30 En la autopsia, no ha sido posible descubrir



perturbación, lesión o anomalía alguna, susceptible de diferenciar los animales tratados de los animales testigo.

5 Se han efectuado igualmente ensayos de toxicidad crónica sobre lotes de ratas y ratones, subdivididos en cuatro grupos, como se ha indicado anteriormente, siendo los animales machos y hembras hermanos y hermanas en todos los casos.

10 ENSAYOS CONCERNIENTES AL EFECTO ANTISEBORREICO

Los ensayos referentes a los efectos antiseborreicos se han llevado a cabo sobre cuatro grupos de 20 ratas Wistar procedentes de la misma cría y siendo todos ellos hermanos y hermanas, estando constituidos los grupos I y II por ratas macho, mientras que los grupos III y IV estaban constituidos por ratas hembra.

15 Cada uno de los animales macho de estos grupos tenía un peso de 220 g, con aproximación de 10 g, mientras que los animales hembra tenían un peso de 190 g, con aproximación de 10 g.

20 Todos estos animales se habían sometido previamente a un régimen carencial en biotina, a fin de provocar un estado seborreico: pelo pegajoso, hirsuto, en mechones y caída del pelo en diferentes puntos del cuerpo del animal.

25 Una vez que se ha comprobado de manera evidente el estado patológico debido a la seborrea, los animales de los grupos I y III se han tratado diariamente,



mediante administración por vía oral con ayuda de una sonda esofágica, en ayunas, con una dosis de 50 mg por kg de animal, de clorhidrato de S-metil-cisteamina. El tratamiento ha durado 15 días.

5 En el mismo tiempo, todos los animales de los grupos II y IV han recibido el volumen correspondiente de agua. El día decimosexto, se ha administrado a todos los animales de los cuatro grupos una dosis de 50 mg/kg, de clorhidrato de S-metil-cisteamina
10 marcado con S 35 y con una actividad de 36 μ Ci.

Cada uno de estos animales se ha aislado en una caja de metabolismo, habiéndose recogido sus orinas y sus excrementos a fin de determinar sobre ellos medidas de radiactividad.

15 Los animales se han sometido después a un examen clínico que ha permitido constatar que, en los animales de los grupos I y III, las lesiones seboreicas habían disminuído notablemente en intensidad y en extensión, encontrándose los pelos casi secos y no presentando estado aglutinado graso, ni hallándose tampoco
20 agrupados en mechones.

Por el contrario, los animales de los grupos II y IV no presentaban mejoría alguna y, para algunos de ellos, se había incluso agravado el estado.

25 Se observará que el régimen carencial de biotina se ha mantenido para todos los animales durante el transcurso del tratamiento.

30 En la autopsia, se ha comprobado que el hígado de los animales de los grupos I y III que se habían tratado conforme a la invención, se encontraba en un



estado sensiblemente normal, mientras que el hígado de los animales testigo tenía un aspecto hipertrófico y por algunas partes degenerativo.

5 Los exámenes histológicos efectuados sobre cortes de piel han puesto en evidencia una neta disminución del volumen de las glándulas sebáceas en el caso de los animales tratados, mientras que las glándulas sebáceas de los animales testigo tenían un gran volumen y presentaban señales de ruptura de la glándula.

10 Se ha efectuado igualmente una dosificación de los lípidos cutáneos en la casi-totalidad de la piel de cada animal y dicha dosificación ha demostrado una disminución aproximada del 20% del contenido de lípidos en el caso de los animales tratados con relación a los animales testigo.

15 Los exámenes de radiactividad efectuados han demostrado que la piel era dos veces más radiactiva en los animales testigo que en los animales tratados, lo que indica una avidéz importante del organismo para el clorhidrato de S-metilcisteamina en el caso de sujetos atacados de seborrea.

20 Con objeto de hacer comprender mejor la invención, se describirán a continuación, a título de ilustración y sin ningún carácter limitativo, varios modos de realización.

25

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES COSMETICAS ANTISEBORREICAS

Se puede tratar un cuero cabelludo atacado de



seborrea por aplicación, diaria de una cualquiera de las composiciones descritas en uno de los ejemplos 1 a 5 siguientes:

EJEMPLO 1

5 Se prepara una composición cosmética conforme a la invención introduciendo 1,5 g de clorhidrato de S-metil-cisteamina en 100 cm³ de una solución hidroalcohólica del 50%.

EJEMPLO 2

10 Se prepara una composición cosmética conforme a la invención disolviendo 1 g de fenilacetato de S-metil-cisteamina en 100 cm³ de agua destilada perfumada.

EJEMPLO 3

15 Se prepara una composición cosmética conforme a la invención introduciendo 0,8 g de clorhidrato de S-(hidroxi-2-etil) cisteamina en 100cm³ de agua destilada perfumada.

EJEMPLO 4

20 Se prepara una loción conforme a la invención introduciendo 1,8 g de clorhidrato de S-lauril-cisteamina en 100 cc de alcohol etílico al 50 % que contiene



0,2 % de colorante.

EJEMPLO 5

Se prepara una composición cosmética conforme a la invención, que tiene la composición siguiente:

- 5 - clorhidrato de S-cetil-cisteamina..... 1,25 g
- ácido poliacrílico reticulado conocido bajo la marca "Carbopol 940"..... 1,50 g
- trietanolamina, cantidad suficiente para..... pH 8
- 10 - perfume..... 0,1 g
- etanol..... 20 cm³
- agua, cantidad suficiente para 100 cm³

La composición se presenta en forma de un gel que se aplica fácilmente sobre el cuero cabelludo.

EJEMPLOS DE COMPOSICIONES ANTISEBORREICAS
ADMINISTRABLES POR VIA ORAL

Igualmente, se puede hacer retroceder la seborrea de modo eficaz administrando a una persona atacada por la enfermedad una de las composiciones descritas en alguno de los ejemplos 6 a 9 siguientes:

EJEMPLO 6

Se prepara la composición antiseborreica siguiente, destinada a ser administrada por vía oral en forma de gotas:



- clorhidrato de S-metil-cisteamina..... 10 g
- glicerina..... 40 g
- alcohol etílico..... 30 g
- agua, cantidad suficiente para 100 g
- 5 - alcoholatura de limón (cantidad suficiente para aroma-
tizar).

La administración por vía oral de esta composi-
ción a razón de 10 gotas por día durante 15 días a una
persona atacada de seborrea permite hacer retroceder no-
tablemente la secreción seborreica.

EJEMPLO 7

Se preparan ampollas conteniendo cada una la
composición siguiente:

- Sorbato de S-metil-cisteamina 50 mg
- 15 - glucosa 300 mg
- agua, cantidad suficiente para 5 ml
- zumo de naranja (cantidad suficiente para aromatizar).

La administración por vía oral de este producto
a razón de 2 ampollas durante 15 días a una persona que
presente un cabello graso debido a una hipersecreción de
sebo permite mejorar sensiblemente el estado del cuero
cabelludo y el aspecto de los cabellos.

EJEMPLO 8

Se prepara un jarabe antiseborreico que tenga
la composición siguiente:



- clorhidrato de (S-hidroxi-2-etil) cisteamina... 650 mg
- agua (cantidad suficiente para disolución)
- jarabe de frambuesa 250 ml

5 Este jarabe, tomado a razón de una cucharada
 sopera dos veces por día, permite luchar eficazmente
 contra la seborrea.

EJEMPLO 9

Se preparan granulados para masticar, que ten-
 gan la composición siguiente:

- 10 - clorhidrato de S-metil-cisteamina 2,5 g
- sacarosa 200 g
- jarabe de limón 50 g

15 Estos granulados, administrados a razón de una
 cucharada de café dos veces por día, permiten hacer re-
 troceder notablemente la seborrea.

20 Esta solicitud que corresponde a la presentada
 en Francia el 21 de Junio de 1967, bajo el número PV.
 111.396, 28 de Julio de 1967, bajo el número PV. 116.160,
 y en Luxemburgo el 20 de Febrero de 1968 se acoge a los
 beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre
 Propiedad Industrial.

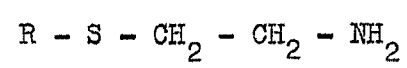
- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se
 presentan para que sean objeto de esta solicitud de Pa-



tente de Invención en España por veinte años son los siguientes:

5 1.- Procedimiento de preparación de una composición antiseborreica, caracterizado por el hecho de que se incorpora un compuesto activo que responde a la fórmula:



10 en la cual R representa un radical hidrocarburado que tiene hasta 20 átomos de carbono, saturado o no saturado, lineal o ramificado, pudiendo tener eventualmente uno o varios heteroátomos y una o varias funciones alcohol de las cuales una puede ser terminal, en un vehículo cosmético apropiado.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se utiliza un compuesto activo que es una sal de un ácido mineral u orgánico.

20 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que se utiliza un compuesto activo que es una sal de un ácido tomado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido fenilacético, ácido undecilénico y ácido sórbico.

25 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se utiliza un compuesto activo en el cual un átomo de hidrógeno de la función amina está reemplazado por un radical -COR o -SO₂R, en el cual R representa un radical alcohilo inferior o un radical arilo.

5.- Procedimiento según al menos una de las



reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de
que se elige el compuesto activo en el grupo que consiste
en fenilacetato de S-metilcisteamina, undecilenato de
S-metil-cisteamina, sorbato de S-metil-cisteamina, clor-
5 hidrato de (S-hidroxi-2-etil)-cisteamina, clorhidrato
de (S-hidroxi-2-etil)-cisteamina, clorhidrato de S-lau-
rincisteamina y el clorhidrato de S-cetilcisteamina, y
el clorhidrato de S-metil-cisteamina.

10 6.- Procedimiento según al menos una de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho
de que se introduce en el vehículo, al menos, un compues-
to activo de una concentración comprendida entre 0,1
y 5% en peso bajo la forma de una solución acuosa o hi-
droalcohólica.

15 7.- Procedimiento según al menos una de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho
de que se añaden a la composición ingredientes conven-
cionales para que se presente bajo forma de gel, de crema
o de aerosol.

20 8.- Procedimiento según al menos una de las
reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho
de que se añade a la composición cualquier aditivo con-
vencional, tal como perfume, colorante, agente de pene-
tración.

25 9.- Procedimiento según al menos una de las
reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por el hecho de
que se introduce en la composición entre 0,75 y 3% de
compuesto activo, y se prepara la composición de tal
manera que contenga de 25 a 75 mg de compuesto activo
30 por unidad ingerible por vía oral.



10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que se prepara la composición bajo forma de ampolla, poniendo el compuesto activo en solución acuosa o hidroalcohólica.

5 11.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que se prepara la composición bajo forma sólida tal como píldoras, comprimidos o gránulos incorporando el compuesto activo a un excipiente sólido ingerible.

10 12.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que se coloca el compuesto activo en solución en un líquido alimenticio y se prepara en cápsulas ingeribles.

15 13.- Procedimiento de tratamiento de la seborrea, caracterizado por el hecho de que se aplica sobre el cuero cabelludo una composición cosmética obtenida según al menos una de las reivindicaciones 1 a 8.

20 14.- Procedimiento de tratamiento de la seborrea caracterizado por el hecho de que se administra por vía oral una composición obtenida según una al menos de las reivindicaciones 9 a 12.

15.- Un procedimiento de preparar una composición antiseborreica.

20



Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y para los fines que se han especificado.

5

La presente memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P.A.

20 JUN. 1968

Alberto de Ezaburu
Por Poder.

19.6.1968
SAP/