

RAN 6402/4



374570

| | |
|-------------------|---------------|
| SECCION | CLASIFICACION |
| CLASE <u>A-61</u> | |
| SUBCLASE <u>K</u> | |

P A T E N T E

D E

I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA COMPONER AGENTES ANTIAC TINICOS",
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.,
residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a agentes antiactinicos.

5. La acción protectora de los agentes antiactinicos conocidos se debe al hecho de que mantienen apartados de las células epidérmicas vivientes los rayos ultravioleta del sol que causan el eritema (entre 290 y 320 milimicras), por absorción específica, como en el caso de los propios filtros ultravioleta B o por dispersión o reflexión, como en el caso de las preparaciones cubrientes, como el óxido de zinc.

10. Sorprendentemente se ha descubierto ahora, de acuerdo con este invento, que la citosina, el uracilo, la guanina y el 5-cloro-uracilo tienen marcada acción antiactinica, aunque no actúan cubriendo de la misma manera que un polvo ni tienen el máximo de absorción entre las 290 y



374570

las 320 milimicras. Además, la acción antiactínica es más marcada con un eritema intenso que con un eritema débil o sin eritema. Tal como no ocurre con los agentes antiactínicos convencionales, que actúan por absorción.

5. En consecuencia, los agentes antiactínicos proporcionados por este invento contienen como ingrediente activo esencial citosina, uracilo, guanina y/o 5-cloro-uracilo, en asociación con un material compatible de vehículo.

10. El material de vehículo utilizado en los agentes antiactínicos de este invento es un material de soporte que se usa como base para las preparaciones cosméticas; por ejemplo, un material de soporte para cremas, pomadas, geles, aceites, soluciones, sprays, etc. No obstante, debe tenerse cuidado en elegir el material de vehículo, dado que con los vehículos utilizados para los agentes antiactínicos existentes (por ejemplo, los preparados con filtros específicamente absorbentes) la acción antiactínica depende del material de vehículo que se emplea. Además, debe tenerse en cuenta que la concentración del ingrediente activo tiene influencia sobre el grado de actividad del agente. Concentraciones idóneas son, por ejemplo, las de 1% a 30%, y preferentemente de 2% a 5%.

20. Los ingredientes activos esenciales mencionados antes pueden combinarse con otras sustancias antiactínicas convencionales, en cuyo caso se produce una potenciación de la acción antiactínica (es decir, un efecto sinérgico). Por sustancias antiactínicas convencionales se significan los compuestos orgánicos cuyo máximo de absorción se halla entre unas 290 y 320 milimicras. Dado que esta propiedad filtrante es característica de muchos compuestos orgánicos, pueden
- 25.
- 30.



374570

incorporarse a los agentes antiactínicos de este invento compuestos de diversas clases (de los cuales solo se citan unos cuantos a continuación). Ejemplos de tales compuestos son:

5. 1) Derivados de ácidos p-aminobenzoicos, como, por ejemplo, el p-aminobenzoato de etilo y otros ésteres, como p-aminobenzoato de propilo, de butilo y de isobutilo, p-dimetilaminobenzoato de etilo, p-aminobenzoato de glicerilo y p-dimetilaminobenzoato de amilo.
10. 2) Derivados del ácido cinámico, como, por ejemplo, el p-metoxicinamato de 2-etoxietilo, el p-metoxicinamato de etil-hexilo, las mezclas de ésteres de ácido p-metoxicinámico y las mezclas de ésteres de ácido cinámico.
3) Las dibenzalhidracinas.
15. 4) Los derivados de 2-fenilbencimidazol, como, por ejemplo, el ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico.
5) Los derivados de ácido salicílico, como, por ejemplo, el éster mentílico de ácido salicílico, el éster homomentílico de ácido salicílico y el éster fenílico de ácido salicílico.
20. 6) Los derivados de benzofenona, como, por ejemplo, la 4-fenilbenzofenona, el éster isoetílico de ácido 4-fenilbenzofenon-2-carboxílico y la 5-cloro-2-hidroxi-benzofenona.
7) Los derivados de cumarina, como, por ejemplo, la 7-hidroxi-cumarina, el ácido beta-umbeliferon-acético y la
25. 6,7-dihidroxicumarina.
8) Los derivados de ácido gálico, como, por ejemplo, el trioleato de digaloilo.
9) El ácido dehidroacético (3-acetil-6-metil-1,2-piran-
30. -2,4-diona).



374570

- 10) Los derivados de quinolina, como, por ejemplo, la sal sódica del ácido 8-oxiquinolin-5-sulfónico.
- 11) Los derivados del ácido antranílico, como, por ejemplo, el éster metílico de ácido antranílico.
5. 12) El hidroxifenilbenzotriazol.

El ejemplo que sigue ilustra el invento.

EJEMPLO

(a) Se preparó de la manera que sigue un agente en forma de pomada que contenía guanina como ingrediente activo:

10.

Se disolvieron 5,80 g (0,0385 moles) de guanina (2-amino-6-hidroxipurina) en una mezcla caliente de 56,7 g de agua destilada, 11,5 g de propilenglicol y 1 cc de solución de amoníaco concentrada. A 75°C y agitando, se añadió la solución resultante a una mezcla caliente (75°C) de 15,0 g de alcohol estearílico, 5,0 g de jalea de petróleo blanca y 5 g de un éter polioxietileno-estearílico ("Brij J"). Después del enfriamiento, se refinó todavía la crema resultante utilizando una calandria de tres rodillos y se la envasó en tubos.

15.

20.

De manera análoga se obtuvieron agentes en forma de pomada que contenían, respectivamente, citosina, 5-cloro-uracilo y uracilo como ingredientes activos, a partir de:

25.

1) una solución de 4,27 g (0,0385 moles) de citosina y 6,0 g de ácido láctico en 53,23 g de agua destilada y 11,5 g de propilenglicol; 2) una solución de 5,62 g (0,0385 moles) de 5-cloro-uracilo y 1,53 g de hidróxido sódico en 56,35 g de agua destilada y 11,5 g de propilenglicol; y 3) una solución de 4,51 g (0,0385 moles) de uracilo y 3 g de ácido láctico en 56,19 g de agua destilada y 11,5 g de

30.



374570

propilonglicol.

(b) Se preparó, de la manera que a continuación se expone, un agente en forma de pomada que contonía guanina como ingrediente activo, lo mismo que la substancia antiactínica convencional p-metoxicinamato de 2-ctoxietilo:

5. Se disolvieron 2,0 g (0,0133 moles) de guanina en una mezcla caliente de 60,7 g de agua destilada, 11,5 g de propilonglicol y 0,8 g de hidróxido sódico. A 75°C y agitando se añadió la solución resultante a una mezcla caliente (75°C) de 13,0 g de alcohol estearílico, 5,0 g de jalea de petróleo blanca, 5,0 g de éter polioxiétilen-estearílico y 2,0 g de p-metoxicinamato de 2-ctoxietilo. Después del enfriamiento, se refinó todavía la crema resultante utilizando una calandria de tres rodillos y se la envasó en tubos.

15. (c) Los agentes preparados tal como se ha descrito antes en este ejemplo, se ensayaron para comprobar su acción antiactínica por la determinación del "factor productor medio" según el método de SCHULZE (Parfümerie und Kosmetik, 1956, 37, 310-365). Se ensayó también una base para pomada (constituida por 5,0 g de éter polioxiétilen-estearílico, 5,0 g de jalea de petróleo blanca, 15,0 g de alcohol estearílico, 11,5 g de propilonglicol y 63,5 g de agua) que no contenía ningún ingrediente activo.

20. Para efectuar el ensayo, se dividió en tiras horizontales, utilizando osparadrappo, la piel del dorso de cada sujeto de experimentación. A cada segunda fira de piel de cada sujeto se aplicó un agente (o la base de pomada), cambiando el orden de aplicación a cada segundo sujeto, y se dejaron las otras tiras como controles no tratados. Luego



374570

so dividió cada tira horizontal de piel en ocho casillas de 1 cm² aproximadamente de superficie, por medio de tiras verticales de esparadrapo, y se cubrió con paños el resto de la piel. A continuación se iluminó la zona de ensayo con un

- 5. grupo de cuatro lámparas Osram "Ultravitalux" (que ya habían estado encendidas por 5 minutos a lo menos), desde una distancia de 40 cm, y sucesivamente se fueron cubriendo las series verticales de casillas, de izquierda a derecha, después de aumentar los tiempos de irradiación tomados de la serie geométrica 1, 1,4, 2, 2,8, etc., minutos. Se terminó la iluminación al cabo de 11,2 o 16 minutos.

Luego se quitaron todos los esparadrapos y al cabo de 24 horas se procedió a evaluar los tiempos de hinchazón del eritema (es decir, el tiempo de irradiación necesario para producir eritema). La evaluación se realizó por dos personas: se numeraron las hileras verticales y la primera persona determinó en que punto de cada hilera horizontal era justamente discernible un eritema y luego dictó el resultado para que la segunda persona lo transcribiera en el informe de la prueba.

- 15.
- 20. A base del informe de la prueba se estableció luego el factor protector de un agente particular sobre un sujeto determinado, utilizando la relación

25.
$$\text{factor protector} = \frac{\text{tiempo de hinchazón del eritema en la piel protegida}}{\text{tiempo de hinchazón del eritema de la piel no protegida}}$$

- 30. Cada agente se ensayó en 20 personas adultas de edad, sexo y tipo cutáneo diferentes. Calculado luego la media aritmética de los 20 índices individuales resultantes, se obtuvo el factor protector medio para el agente particu-



374570

lar.

Resultados

| 5. | Ingrediente activo | Concentración (%) | Factor protector medio (a base de 20 índices individuales) |
|-----|---|-------------------|--|
| | Citosina | 4,27 | 2,85 |
| | Uracilo | 4,31 | 2,30 |
| 10. | Guanina | 5,8 | 2,91 |
| | 5-cloro-uracilo | 5,62 | 2,63 |
| | Guanina + p-metoxicinamato de 2-otoxi-otilo | 2,05 | 7,46 |
| | Ninguno (base de pomada solamente) | - | 1,41 |

15.

= . =

N O T A

20. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 18694/68 del 16.12.68.

25. 1.- Un procedimiento para componer agentes antiactínicos, caracterizado por mezclarse, como ingrediente activo esencial, citosina, uracilo, guanina y/o 5-cloro-uracilo con un material compatible de vehículo.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por usarse, como ingrediente activo esencial, la citosina o la guanina.

30. 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por usarse el ingrediente activo

374570



esencial en concentración de 1% a 30%.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por usarse el ingrediente activo esencial en concentración de 2% a 5%.

5. 5.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por usarse también sustancias antiactínicas convencionales.

6.- Un procedimiento para componer agentes antiactínicos.

10. Según se describo y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 15 de diciembre de 1969

p. a.

JAIMÉ ISERN

Firmados JOSÉ RODRIGUEZ