

434,124

CONCEDIDA

11 NOV. 1976

INSTR. 61K

PATENTE DE INVENCION
por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional, a favor del Patronato de Investigación Científica y Técnica "Juan de la Cierva" del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, con domicilio calle de Serrano, 150, Madrid, y de Antonio Puig S.A. con domicilio calle de Travesera de Gracia9, Barcelona (Inventores: D. Juan José García Domínguez, D. Carlos Pelejero Cabruja, Dña. Francisca Reig Isart y D. Francisco Serra Coll), por un "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NUEVA FAMILIA DE TIODERIVADOS, COMO AGENTES ANTISEBORREICOS, ANTICASPAS Y ANTIACNE" según la siguiente

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de

unos nuevos derivados basados en la fórmula que a continuación se describe, cuya actuación es la de controlar y regular la excesiva secreción de las glándulas sebáceas y así mismo evitar la proliferación excesiva de células corneocíticas típicas de la pitiriasis sicca.

Es bien conocido que existe una relación directa entre la excesiva secreción grasa de la epidermis, así como la esfoliación del cuero cabelludo, formando pequeñas escamas de células queratínicas muertas y sin núcleo, denominadas como "caspa", y alteraciones metabólicas cuyas causas todavía no han sido completamente elucidadas.

Desde hace muchos años se vienen utilizando composiciones cosméticas, particularmente lociones y champús, conteniendo derivados químicos en cuya molécula existen elementos del grupo oxígeno, azufre, selenio, bien con función germicídica o como reguladores de las mencionadas alteraciones metabólicas.

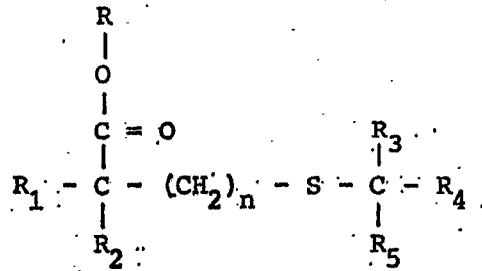
Composiciones cosméticas conteniendo aminoácidos tipo metionina, cisteína, cisteamina, etc., muestran actividad pero presentan el inconveniente de ser inestables en medio acuoso en función del tiempo. Dado que la actividad de estos productos exige su presencia en la zona donde se aplica durante un cierto período de tiempo, es de desear que por su estructura y la naturaleza de sus grupos, presenten una afinidad tal por la queratina, que se fijen a ella de modo estable el mayor tiempo posible, en las condiciones normales de humectación epidérmica.

Basados en estas premisas se han desarrollado una nueva familia de tioderivados que además de presentar una gran actividad como reguladores de la hipersecreción sebácea y de las caspas,

30 presentan una gran estabilidad química y una buena fijación vía enlace iónico e hidrofóbico sobre la epidermis cutánea y sobre la queratina capilar.

La nueva familia de tioderivados objeto de la presente patente corresponde a la fórmula general:

35



40

En la cual:

R representa un átomo de hidrógeno, un -NH₂, un radical alquílico lineal o ramificado o cationes del tipo Zn, Al, Ca, Na, Se.

R₁ y R₂ pueden ser -NH₂, -OH, un radical bencilo, un radical fenilo, un átomo de hidrógeno o un radical alquílico lineal o ramificado. R₁ y R₂ pueden ser idénticos o diferentes.

45

R₃, R₄ y R₅ pueden representar un átomo de hidrógeno, un radical alquílico lineal o ramificado preferentemente de 0 a 5 carbonos, o un radical arilo con o sin sustituciones halogenadas o un radical -NHCOCH₃; R₃, R₄ y R₅ pueden ser idénticos o diferentes.

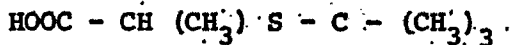
50

n = está comprendido entre 0 y 14.

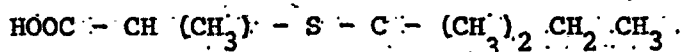
Presentan una actividad antiseborreica y anticaspa particularmente buena los siguientes productos, pertenecientes a dicha familia:

55

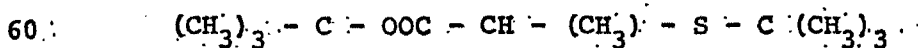
S-terbutiltioláctico



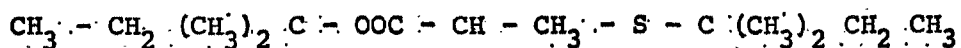
S-teramiltioláctico



S,O, terbutiltioláctico



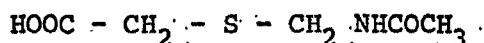
S,O, teramiltioláctico



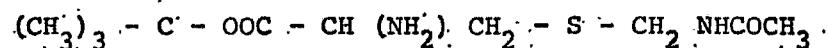
S-acetamidometiltioláctico



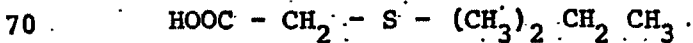
65. S-acetamidometiltioglicólico



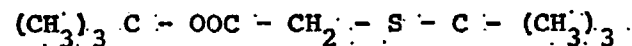
O-terbutilester del ácido S-acetamidometilcisteína



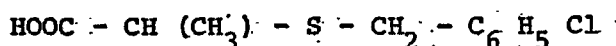
S-teramiltioglicólico



S,O, terbutiltioglicólico



2-clorobenciltioláctico



75

Las composiciones preparadas según los compuestos descritos de acuerdo con la invención presentan una concentración en producto activo, comprendida entre 0,5 y 5%, de modo particular del orden del 1,5 al 2% en peso.

80

Las formas cosméticas aptas para aplicar la materia activa pueden ser: acuosas o hidroalcohólicas, bajo forma de champús (conteniendo o no proteínas), gel loción, suspensión o aerosol. Se recomienda la utilización de dichos productos acabados, no tan sólo en afecciones capilares, sino en alteraciones acnéicas.

Se han efectuado pruebas clínicas y parches epicutáneos,

85 . habiendose puesto de manifiesto la total carencia de irritaciones primarias o sensibilizaciones.

En una serie de ensayos efectuados "in vivo" con los productos objeto de la presente patente, se ha podido comprobar una notable regresión de la secreción sebácea y de la formación de caspa en sujetos afectados por ambas alteraciones. El período de tratamiento ha sido de 2 a 3 semanas (en el caso de lociones con la aplicación diaria del producto acabado).

90 . Dado que los productos descritos presentan en su estructura grupos hidrófobos e iónicos, le permite una fijación estable en aquellos grupos hidrófobos o iónicos presentes en la epidermis o en la queratina del pelo. En los ensayos realizados con lociones se ha observado la presencia del producto activo en la piel durante varios días.

Los métodos de síntesis son:

100 . 1) Obtención de tioeteres de ácidos orgánicos

Se hacen reaccionar en medio ácido anhídrido, cantidades equimoleculares del mercaptoderivado y del alcohol cuyo radical alquílico se desea unir al grupo tiol. Como disolvente y catalizador se emplea una mezcla de ácido perclórico al 70%, ácido acético y anhídrido acético exento de humedad en la relación volumétrica (4,1 : 30 : 10,2).

La mezcla de reacción se agita durante un período de tiempo que oscila entre 24 - 48 horas, a temperatura ambiente.

110 . El punto final de la reacción se alcanza cuando una gota del medio reaccionante da coloración negativa frente al nitroprusiato.

Seguidamente, la mezcla de reacción se vierte en un re

115 cipiente que contiene una solución saturada de cloruro sódico, con lo que se separa un aceite; el aceite sobrenadante se extrae con éter etílico, los extractos etéreos se lavan sucesivamente con agua, bicarbonato sódico y agua; concentrándose a vacío el extracto etéreo hasta aproximadamente la mitad del volumen inicial.

120 Después de que el extracto concentrado se ha mantenido a 5°C durante 4 - 6 horas, aparecen unos cristales, los cuales se filtran y se lavan con agua destilada a fin de eliminar las trazas del mercapto derivado que lo impurifican. El precipitado se seca a vacío en presencia de pentóxido de fósforo, presentando una vez seco el aspecto de escamas cristalinas.

125 Ejemplos: Para el caso del ácido S-terbutiltioláctico el rendimiento fue de 75% y el producto obtenido fundió a 92 - 93°C.

Para el caso del ácido S-teramiltioláctico el rendimiento fue de 70% y el producto obtenido fundió a 63 - 65°C.

2) Obtención de ésteres alquílicos de tioésteres de ácidos orgánicos.

130 Se trata el correspondiente tioéter, obtenido según se describe en el apartado anterior, con el alcohol cuyo radical alquílico se desea esterifique el grupo carboxilo del mercapto derivado. Como disolvente se emplea el cloruro de metileno y como agente esterificante la Diciclohexilcarbomida.

135 Tras cuatro horas de agitación a temperatura ambiente se filtra la Diciclohexilurea formada como subproducto y el líquido del filtrado se concentra a mitad de su volumen.

140 Después que el extracto concentrado se ha mantenido a 5°C durante 4 - 6 horas, aparece un producto sólido el cual se filtra y se lava con éter etílico, a fin de eliminar las trazas de

tioéter no esterificado. Los cristales se secan a vacío en presencia de pentóxido de fósforo.

Ejemplo : Para el caso del ester terbutílico del ácido S-terbutiltioláctico el rendimiento fue del 60% y el producto obtenido fundió a 148 - 150°C.

Para el caso del ester teramílico del ácido S-teramiltioláctico el rendimiento fue del 55% y el producto obtenido fundió a 128 - 130°C.

3) Obtención del derivado acetamidometílico de un mercapto derivado.

Se hace reaccionar el mercapto derivado con un ligero exceso (sobre la cantidad equimolecular) de acetamidometanol, en solución acuosa a pH 0,5. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas a temperatura ambiente y se comprueba el avance de la síntesis por la reacción del grupo tiol con el nitroprusiato, considerándose el punto final de la condensación cuando da reacción negativa con nitroprusiato. La mezcla de reacción se concentra hasta la mitad de su volumen. El jarabe obtenido se disuelve en metanol añadiéndose éter gota a gota hasta turbidez.

La solución se mantiene a 5°C hasta que el acetamidometil derivado del mercaptano cristaliza. El rendimiento oscila entre el 40 - 50%, dependiendo del mercapto derivado.

Ejemplo : Para el caso de la S-acetamidometilcisteína el rendimiento fue del 45% y el sólido obtenido fundió a 165 - 175°C.

Con el fin de ilustrar el invento y hacerlo más comprensible se dan a continuación varios ejemplos de composiciones sin carácter limitativo.

Ejemplo 1

Loción antiseborreica

170	Alcohol etílico 96% vol.	: 50,000 grs.
	Acido terbutiltioláctico	: 2,000 "
	Perfume	: 0,700 "
	Agua	: 47,300 "

Ejemplo 2

175 Loción con efecto anticaspa

	Alcohol etílico 96% vol.	: 40,000 grs.
	N-triclorometilmercapto-4-ciclohexeno	
	1,2-dicarboximida	: 0,500 "
	S,O, terbutiltioglicólico	: 2,000 "
180	Adipato de isopropilo	: 2,000 "
	Perfume	: 0,700 "
	Agua	: 54,800 "

Ejemplo 3

Champú con efecto antiseborreico

185	Alcoholes de lanolina etoxilados	: 3,000 grs.
	Dietanolamida de coco	: 5,000 "
	Laurilsulfato de trietanolamina 40%	: 30,000 "
	Agua desionizada	: 49,750 "
	Propilenglicol	: 5,000 "
190	Trietanolamina	: 1,700 "
	Acido oleico	: 3,300 "
	S-teramiltiolactato de cinc	: 2,000 "
	Perfume	: 0,250 "

Ejemplo 4

195	<u>Champú anticaspa</u>	
	Hidrolizado de proteínas (WSP-X.250)	: 9,000 grs.
	Laurilsulfato de trietanolamina 40%	: 25,000 "
	Agua desionizada	: 41,000 "
	Dietanolaminda de coco	: 5,000 "
200	Acido cítrico al 10%	: 1,800 "
	Formalina	: 0,200 "
	Tegobetain C	: 16,000 "
	2-clorobenziltiolactato de cinc	: 2,000 "
	Perfume	: c.s.

205 Ejemplo 5

Gel Facial Antiacné

	Polímero carboxivinílico (1)	: 1,000 grs.
	Propilenglicol	: 3,000 "
	Agua desionizada	: 90,670 "
210	Dowicil 200	: 0,150 "
	Diisopropanolamina al 50%	: 2,180 "
	Acido salicílico	: 1,000 "
	S-acetamidometilcisteina	: 2,000 "
	Perfume	: c.s.

215 (1) Carbopol 940

Ejemplo 6

Suspensión Facial Antiacné

	m-dihidroxibenzoato	: 2,000 grs.
	Polioxietilan-polioxipropilen derivado	: 1,800 "
220	Propilenglicol	: 20,000 "
	Alcohol etílico 95%	: 25,000 "

	Hidroxipropil metilcelulosa (1)	0,300 grs.
	Oxido de hierro (Cosmetic Brown)	0,400 "
	Anhídrido silícico (2)	2,000 "
225	S,O, terbutiltioglicolico	2,000 "
	Agua desionizada	46,500 "
	(1) Methocel 65 HG	
	(2) Aerosil 200	
	<u>Ejemplo 7</u>	
230	<u>Aerosol con efecto antiseborreico</u>	
	Alcohol absoluto	37,190 grs.
	Dicrylan 325-50 (Ciba-Geigy)	1,600 "
	Silicona 556 (Dow)	0,010 "
	Perfume	0,200 "
235	Terbutiltiolactato de terbutilo	1,000 "
	Propelente 11/12 (65:35)	60,000 "

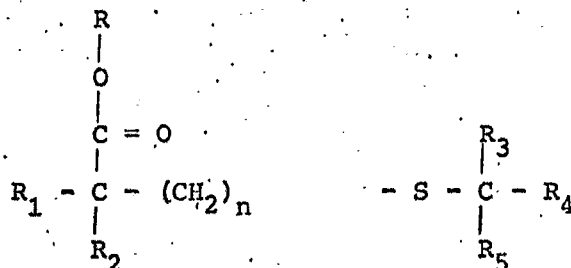
REIVINDICACIONES

240

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

1) "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NUEVA FAMILIA DE TIODERIVADOS CON ACTIVIDAD ANTISEBORREICA, ANTICASPA Y ANTI-ACNE" de fórmula general.

245



250

En la que R representa un átomo de hidrógeno, un $-NH_2$, un radical alquilico lineal o ramificado o cationes del tipo Zn, Al, Ca, Na, Se.

255

R_1 y R_2 pueden ser $-NH_2$, $-OH$, un radical bencilo, un radical fenilo, un átomo de hidrógeno o un radical alquilico lineal o ramificado, R_1 y R_2 pueden ser idénticos o diferentes.

260

R_3 , R_4 y R_5 pueden representar un átomo de hidrógeno, un radical alquilico lineal o ramificado preferentemente de 0 a 5 carbonos, o un radical arilo con o sin sustituciones halogenadas o un radical $-NHCOCH_3$; R_3 , R_4 y R_5 pueden ser idénticos o diferentes.

265

n está comprendido entre 0 y 14, caracterizado porque se hace reaccionar en una primera etapa cantidades equimoleculares de un mercaptoderivado y del alcohol cuyo radical se desea unir al grupo tiol. Posteriormente, en una segunda etapa, puede esterificarse el ácido así obtenido con el alcohol cuyo radical alquilo interese incorporar al mercapto derivado.

270

2) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado por hacer reaccionar a temperatura ambiente el mercapto derivado con un alcohol alquilico, empleando como disolvente y catalizador una mezcla de ácido perclórico al 70%, ácido aceti-

co y anhídrido acético exento de humedad en la relación volumétrica (4,1:30:10,2).

275 3) Un procedimiento, según reivindicaciones 1 y 2, y caracterizado porque los tioéteres de ácidos orgánicos obtenidos según la reivindicación anterior se esterifican con un alcohol empleando como disolvente cloruro de metileno y como agente esterificante diciclohexilcarbomida. La reacción transcurre a temperatura ambiente.

280 4) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado por hacer reaccionar a temperatura ambiente el mercaptoderivado con acetamidometanol en solución acuosa a pH 0,5.

285 5) Un procedimiento, según al menos una de las precedentes reivindicaciones caracterizado por el hecho de que se realiza una concentración de productos activos comprendida entre 0,5 y 5%.

6) Un procedimiento, según al menos una de las precedentes reivindicaciones caracterizado por el hecho de que el vehículo cosmético se presenta bajo forma de loción acuosa o hidroalcohólica, gel, crema o aerosol.

290 7) Un procedimiento, según al menos una de las precedentes reivindicaciones caracterizado por el hecho de que se añade igualmente a la composición un detergente susceptible de conferir carácter de champú, en presencia o no de proteínas.

295 8) "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA NUEVA FAMILIA DE TIODERIVADOS, COMO AGENTES ANTISEBORREICOS, ANTICASPAS Y ANTI ACNE", tal y como se describe en el cuerpo de esta memoria y rei

vindicaciones que consta de 13 páginas escritas por una sola ca
ra.

Juan Lugo