



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES	11 NÚMERO	10 A1
	463.419	
	12 FECHA DE PRESENTACION	
	21-10-1977	

463419

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NÚMERO		

37 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A01K	Nº 457.396

34 TITULO DE LA INVENCION

"METODO PARA PREPARAR ESTERES DEL ACIDO AMINOSALICILICO"

71 SOLICITANTE (S)

MUNDIPHARMA AG 323 Div. I

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

St. Alban-Vorstadt 94, Postfach, CH 4006 Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

Alfred Halpern y Ernest J. Sasmor

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ (P.- 66.933)

MLF/.

1 Esta invención se refiere a un método para el
uso de ciertos derivados de ácido aminosalicílico y compo-
siciones que contienen los mismos para lograr una acción
preventiva contra las quemaduras producidas por el sol. En
5 particular, la invención concierne a la actividad protecto-
ra ultravioleta de los alcoholésteres del ácido aminosali-
cílico, teniendo dicho grupo alcohol una longitud de cade-
na comprendida entre 1 y 18 átomos de carbono; alquenilés-
teres del ácido aminosalicílico, seleccionándose dicho gru-
10 po alquenilo de entre el conjunto constituido por los gru-
pos vinilo, alilo, undecenilo, oleílo y linolenilo, y és-
teres cíclicos del ácido aminosalicílico, siendo dicho gru-
po cíclico grupos ciclohexilo, fenilo y mentilo como agen-
tes de protección ultravioleta. La invención comprende tam-
15 bién la descripción de composiciones farmacéuticas tales
como barras de cera, ungüentos, lociones y soluciones que
contienen los compuestos antes citados, y el uso de dichos
compuestos farmacéuticos para lograr una acción de broncea-
do de la piel de los seres humanos y los animales, pero sin
20 acompañamiento de quemaduras solares.

Es bien sabido que las radiaciones comprendidas
dentro del espectro ultravioleta, que tienen una longitud
de onda que va desde 2950 a 3850 unidades Angstrom, pue-
den dar como resultado una hiperpigmentación o bronceado
25 de la piel de los seres humanos y los animales debido a una
estimulación de las células capaces de producir melanina.
Dentro de esta porción del espectro luminoso se ha determi-
nado ulteriormente que la longitud de onda comprendida entre
2950 Å y 3150 Å es particularmente potente en lo referente
30 a causar una reacción eritematosa en la piel, y generalmen-

1 te se hace referencia a esta gama de longitudes de onda de
la luz como la "gama quemante". En cambio, las radiaciones
luminosas comprendidas dentro de la gama que va desde
3300 Å a 3850 Å son capaces de causar una estimulación de-
5 seable del sistema productor de melanina en los tejidos,
dando como resultado un bronceado directo de la piel sin
el concomitante eritema o quemadura. Así, ha llegado a acep-
tarse que un compuesto satisfactorio de protección contra
el sol tiene que bloquear eficazmente la luz ultravioleta
10 dentro de la gama de longitudes de onda de 2950 Å a 3150
Å, en tanto que transmitirá las radiaciones luminosas cuya
longitud de onda sea superior a los 3150 Å. Preferiblemente,
la capacidad filtrante del agente de protección ultravioleta
debe estar comprendida entre 3460 Å y 3650 Å, de tal mo-
15 do que el bronceado de la piel se consiga sin la aparición
de eritema y los consiguientes dolores y padecimientos que
acompañan a las quemaduras solares.

Para lograr este objetivo, se han propuesto li-
teralmente centenares de compuestos como agentes de protec-
20 ción contra el sol, todos y cada uno de los cuales se des-
criben como capaces de absorber la luz ultravioleta com-
prendida dentro de la "gama quemante" siendo en cambio
transmisores de las radiaciones bronceadoras fisiológica-
mente deseables y cosméticamente preferidas. Por ejemplo,
25 agentes tales como compuestos de salicilato, que incluyen
salicilato de bencilo, salicilato de mentilo, monosalicila-
to de glicerilo; derivados del ácido benzoico, que inclu-
yen los ésteres etílico, propílico y butílico del ácido
para-aminobenzoico e incluso el propio ácido para-aminoben-
30 zoico; pirimidinas, compuestos de ácido sulfónico, productos

1 naturales, tales como umbiliferona y toda una multitud de
diversos agentes químicos sintéticos, diseñados todos ellos
para producir un tipo particular de efecto de protección
dentro de la gama de luz bronceadora. Virtualmente la tota-
5 lidad de los compuestos sugeridos tienen alguna limitación
que restringe su empleo. Por ejemplo, la clase de los deri-
vados del ácido salicílico utilizados como compuestos de
protección contra el sol son derivados solubles en agua que
resultan fácilmente eliminados por el agua. Los compuestos
10 de salicilato insolubles se secan para dar un sólido inde-
seable sobre la piel formando una película agrietada y poro-
sa que reduce la efectividad de la preparación como protec-
ción contra el sol. Los ésteres del ácido benzoico ejercen
un efecto anestésico local siendo al mismo tiempo agentes
15 fuertemente sensibilizadores, por lo que se consideran fi-
siológicamente indeseables. Los compuestos orgánicos más
complejos, si bien son efectivos para fines especiales,
tienen olores desagradables y pueden inducir una foto-sensi-
bilidad que generalmente no es reversible. Además, es bien
20 sabido que muchos de los agentes de protección contra el
sol son capaces de provocar reacciones alérgicas que exigen
que el usuario interrumpa su empleo y busque otro compues-
to, o en caso contrario sufrirá dolores agudos y enfermará
debido a las quemaduras producidas por el sol. Son éstas
25 las razones por las cuales la investigación en busca de nue-
vos y efectivos compuestos de protección contra el sol con-
tinúa y es necesaria a pesar del número tan grande de com-
puestos descubiertos y que, según se alega, tienen estas
propiedades.

1 ésteres del ácido aminosalicílico, en los que dicho grupo
alcohilo tiene una longitud de cadena comprendida entre 1
y 18 átomos de carbono; alquenilésteres del ácido aminosa-
licílico, seleccionándose dicho grupo alqueno de entre el
5 conjunto constituido por grupos vinilo, alilo, undecenilo,
oleilo y linolenilo, y ésteres cíclicos del ácido aminosa-
licílico, seleccionándose dicho grupo cíclico de entre el
conjunto constituido por los grupos ciclohexilo, fenilo y
mentilo, tienen propiedades de protección ultravioleta be-
10 neficiosas al absorber las radiaciones luminosas compendi-
das en el intervalo de longitudes de onda de $2950 \overset{\circ}{\text{Å}}$ a $3150 \overset{\circ}{\text{Å}}$,
en tanto que transmiten las radiaciones de longitudes de
onda mayores de la gama de $3200 \overset{\circ}{\text{Å}}$, permitiendo así un desea-
ble bronceado de la piel sin quemaduras solares. Además, la
15 gama de absorción óptima de los ésteres del ácido aminosa-
licílico antes citados es tal que permite una transmisión
máxima dentro de las longitudes de onda comprendidas entre
 $3460 \overset{\circ}{\text{Å}}$ y $3800 \overset{\circ}{\text{Å}}$, filtrando así preferiblemente la luz ul-
travioleta para eliminar las radiaciones que producen que-
20 maduras.

El ácido p-aminosalicílico es un compuesto bien conocido que tiene una utilización terapéutica extendida como agente tuberculostático y es capaz de formar sales metálicas y ésteres que se emplean similarmente en la terapia
25 de la tuberculosis. El éster fenílico del ácido para-amino-
salicílico se describe en la Patente de los EE.UU. Nº
2604488 (expedida el 22 de julio de 1952).

Los ésteres del ácido aminosalicílico se pueden preparar por la reducción del correspondiente éster del
30 ácido nitrosalicílico, disuelto en acetato de etilo, utili-

1 zando níquel Raney como catalizador e hidrógeno a presión.
El rendimiento resultante del respectivo éster del ácido
aminosalicílico es excelente y los respectivos compuestos
se obtienen como aceites o sustancias cristalinas blancas,
5 y se pueden purificar por destilación a presión reducida o
cristalización. Los ésteres respectivos del ácido aminosalicílico son insolubles en agua pero solubles en alcoholes,
acetona, benceno, cloroformo y aceites vegetales.

Cuando se desea un alcohol- o alqueniléster del
10 ácido aminosalicílico, éstos se pueden preparar a partir
de cualquiera de los alcohol-orto, -meta ó -para-nitro-
salicilatos, y dicho grupo alcohol o alqueno puede tener una longitud de cadena comprendida entre 1 y 18 átomos
de carbono. El alcoholaminosalicilato resultante, en el que
15 dicho grupo alcohol tiene de 1 a 18 átomos de carbono en
longitud de cadena, puede purificarse por destilación a vacío (presión inferior a 2 mm Hg) o por cristalización.

Aquellos ésteres en los que el grupo alcohol o
alqueno tiene una longitud de cadena comprendida entre 1
20 y 6 átomos de carbono son de carácter aceitoso o céreo, y
destilan dentro del intervalo de temperatura inferior a
180°C a 2 mm Hg. Aquellos ésteres en los que dicho grupo
alcohol es de 6 a 18 átomos de carbono en longitud de
cadena se obtienen como sólidos, cristalizados a partir de
25 soluciones alcohol-agua. Los ésteres de aminosalicilato sólidos son sustancias blancas cristalinas o céricas, insolubles en agua pero solubles en los disolventes grasos usuales y en alcohol.

Se encontró que los compuestos de ésteres de
30 ácidos alcohol- y alquenil-aminosalicílicos arriba descri-

1 tos poseen propiedades de protección ultravioleta excepcio-
nales por el método espectroscópico bien conocido para de-
terminar la capacidad de absorción en ultravioleta de los
compuestos. Una referencia clásica a este método es: "Or-
5 ganic Chemistry", por H. Gilman, Volumen III, pág. 127 y
siguientes, John Wiley and Sons, Nueva York, 1953. En la
evaluación de la capacidad de absorción en ultravioleta de
los compuestos, la longitud de onda de la banda de máxima
absorción es el factor importante en la determinación de
10 si un compuesto es adecuado como sustancia de protección ul-
travioleta. Un método útil de expresar el grado de absorción
de luz es el coeficiente de absorción. Las selecciones de
absorción en ultravioleta se determinan espectrofotométri-
camente utilizando el espectrómetro ultravioleta convencio-
15 nal y una solución apropiada del compuesto a ensayar. El
coeficiente de absorción para la longitud de onda de máxi-
ma absorción designado como un máximo es una expresión de
la longitud de onda de máxima absorción y se calcula a par-
tir de la relación dada por la fórmula siguiente:

20

$$a = - \frac{1}{bc} \log \frac{T}{T_0}$$

25

en la que a es el coeficiente de absorción
b es el espesor de la cubeta espectrofotomé-
trica en centímetros
c es la concentración en gramos/litro
T es la cantidad de luz que pasa a través de
30 la solución

T_0 es la cantidad de luz que pasa a través del disolvente contenido exclusivamente en la misma cubeta.

Cuando se aplicó este ensayo a los compuestos antes citados, se encontró que los rayos ultravioleta de longitud de onda comprendida entre 2950 Å y 3200 Å, que según se ha demostrado causan las quemaduras solares, evidenciadas por eritema, dolor y edema en la piel, eran absorbidos o bloqueados eficazmente, mientras que aquellos rayos de luz ultravioleta comprendidos dentro de la gama de longitudes de onda de 3300 Å a 3800 Å (que causan, según se ha demostrado, un bronceado deseable y beneficioso de la piel) pasaban libremente a través de los compuestos. Además, una gama preferida de filtración ultravioleta tenía lugar entre las longitudes de onda de 3460 Å y 3800 Å, filtrándose así selectivamente los rayos bronceadores de los rayos que producen las quemaduras solares en el espectro ultravioleta. Se encontró que los nuevos compuestos antes citados tenían una gama de absorbancia comprendida entre 0,6 y 1 para los rayos ultravioleta quemantes dañinos dentro de la longitud de onda que va desde 2850 Å a 3150 Å, mientras que no había prácticamente absorbancia alguna de los rayos ultravioleta comprendidos en la gama de longitudes de onda de 3460 Å a 3800 Å.

Las composiciones que comprenden los compuestos protectores contra el sol descritos arriba, se pueden preparar en la forma de soluciones, lociones, cremas, ungüentos, y barras de cera. Las soluciones se pueden envasar en forma de pulverizaciones aerosol para comodidad de aplicación. Cualquiera que sea la forma de dosificación selec-

1 cionada, la concentración de la sustancia respectiva de
protección contra el sol es de 0,5 por ciento a 25 por cien-
to en peso. Se encontrará que las composiciones son estables
y poseen ciertas propiedades excepcionales ventajosas y
5 deseables en lo tocante a la prevención de las quemaduras
solares y a causar un bronceado de la piel en los seres hu-
manos y los animales.

10 Cuando se desea filtrar efectivamente la luz ul-
travioleta para conseguir una acción bronceadora sin quema-
duras solares, las preparaciones antes citadas se aplican
a la piel antes de exponer ésta a la luz ultravioleta en
una cantidad terapéuticamente suficiente para proporcionar
un revestimiento uniforme. Pueden emplearse vehículos tanto
15 solubles en agua como insolubles en agua, dependiendo de
la preferencia individual.

20 Si bien se sabe que el ácido para-aminosalicíli-
co libre y sus sales metálicas causan irritaciones en la
piel y erupciones dérmicas, tales acciones alérgicas e irri-
tantes de la piel están notablemente ausentes en el caso
de los ésteres alcohol- y alquenil-aminosalicílicos arriba
descritos, y los nuevos compuestos están singularmente exen-
tos de cualquiera de las reacciones nocivas para la piel
arriba citadas asociadas con el ácido p-aminosalicílico y
sus sales metálicas. Se encontró, adicionalmente, que cuan-
25 do los compuestos arriba descritos y las composiciones que
contienen los mismos, se aplicaron a una piel quemada por
el sol o a una piel expuesta a una cantidad excesiva de
irradiación ultravioleta, se producía un efecto calmante y
sedante, con una desaparición rápida consiguiente del dolor
30 local, delicadeza y sensibilidad. Así, la acción de los res-

1 pectivos compuestos activos antes citados y composiciones
que contienen los mismos se extiende más allá del efecto de
protección ultravioleta, llegando hasta causar una acción
curativa sobre la piel quemada por el sol así como sobre la
5 piel que exhibe los efectos de un exceso de radiación ultra-
violeta. Puede postularse que el mecanismo de este efecto
dérmico deseable e inesperado ocurre por una acción tópica
analgésica y anestésica. Cuando se desea contrarrestar el
eritema, el dolor, la sensibilidad y otras reacciones dérmicas
10 micas tópicas locales a las quemaduras solares o al exceso
de irradiación ultravioleta, entonces los compuestos acti-
vos antes citados y las composiciones que contienen los mis-
mos se aplican a la parte afectada de la piel de 1 a 6 ve-
ces al día. Se observará una inmediata respuesta local re-
15 frigerante y sedante, y el dolor y la sensibilidad serán
eliminados prontamente. El eritema se paliará dentro de un
período de tiempo razonable y será reemplazado por un bron-
ceado convencional.

Los ejemplos que siguen ilustran el alcance de
20 la presente invención, pero no se tiene la intención de que
la invención se vea limitada por ellos.

EJEMPLO I

En un recipiente adecuado que contiene 1 mol-
25 gramo de ácido meta-aminosalicílico se añade 1 mol-gramo
de fenol y 0,5 moles de ácido tetrafosfórico. La mezcla se
agita y se mantiene en un autoclave durante 1 hora, pasado
cuyo tiempo se vierte aquélla en agua. El material sólido
se filtra, se suspende en acetona y se neutraliza con hidró-
30 xido de sodio a pH 6. Se añade solución diluida de amoniaco

1 para precipitar el p-aminosalicilato de fenilo, que se se-
para por filtración y se seca. El polvo cristalino blanco
es m-aminosalicilato de fenilo y funde entre 158°C y 163°C.

5 En lugar del ácido meta-aminosalicílico arriba
descrito, puede sustituirse éste por una cantidad equimo-
lar de ácido orto-aminosalicílico. El resto de las etapas
son iguales, y el compuesto resultante es el respectivo
orto-aminosalicilato de fenilo.

10

EJEMPLO 2

Se disuelve 0,1 mol de m-nitrosalicilato de me-
tilo en 250 ml de acetato de etilo y se añaden 10 g de ní-
quel Raney. La mezcla se pone en un recipiente adecuado que
permita la hidrogenación a presión, y se hace pasar hidró-
15 geno gaseoso a través de la solución. Cuando la presión
del gas alcanza 0,703 kg/cm² a 80°C, se agita la mezcla,
y cuando la absorción de hidrógeno ha alcanzado el equili-
brio, se agita aquélla durante cuatro horas y se enfría.
Se filtra la mezcla y se aísla por destilación el m-amino-
20 salicilato de metilo formado, que se obtiene como un com-
puesto aceitoso que destila a 126°C a la presión de 2 mm de
Hg.

EJEMPLO 3

25

En lugar del m-nitrosalicilato de metilo del
Ejemplo 2, puede emplearse, en proporciones equimolares,
un éster de alcohol-nitrosalicilato apropiado seleccionado
del grupo constituido por compuestos de alcohol-orto-nitro-
salicilato en los que dicho grupo alcoholo tiene una longi-
30 tud de cadena comprendida entre 1 y 18 átomos de carbono.

1 compuestos de alcohol-meta-nitrosalicilato, en los que dicho
grupo alcohol tiene una longitud de cadena comprendida en-
tre 2 y 18 átomos de carbono, y compuestos de alcohol-p-
nitrosalicilato en los que dicho grupo alcohol tiene una
5 longitud de cadena comprendida entre 1 y 18 átomos de car-
bono. El resto de las etapas son las mismas y se obtiene
el alcohol-éster respectivo de orto, meta ó para-aminosali-
cilato.

10 EJEMPLO 4

Se disuelve 0,1 mol de una sal de metal alcalino
de ácido para-aminosalicílico, como por ejemplo, p-aminosa-
licilato de sodio, p-aminosalicilato de potasio ó p-amino-
salicilato de litio, en 300 ml de alcohol, y se añade a
15 ello exactamente 0,1 mol de una sal halogenada de mentilo
como por ejemplo cloruro de mentilo, bromuro de mentilo o
yoduro de mentilo. Se agita la mezcla y se añaden, como ca-
talizador 0,5 g de hidróxido de plata recientemente prepa-
rado. La mezcla se calienta a 50°C durante un período de
20 al menos dos horas, se enfría a la temperatura ambiente y
se filtra. Se deja aparte el filtrado para que cristalice
en una nevera y se obtiene para-aminosalicilato de mentilo
como una sustancia cristalina blanca que funde a 187°C-
189°C. El compuesto es insoluble en agua pero soluble en
25 alcohol, benceno y cloroformo.

En sustitución de la sal de para-aminosalicilato
de metal alcalino descrita arriba, se puede emplear, en
cantidades molares equivalentes, un orto-aminosalicilato de
metal alcalino o un meta-aminosalicilato de metal alcalino.
30 El resto de las etapas son iguales, y el compuesto formado.

1 obtenido es el respectivo orto-aminosalicilato de mentilo
(p.f. 201°C-206°C) ó meta-aminosalicilato de mentilo (p.f.
173°C-178°C).

5 EJEMPLO 5

En sustitución del cloruro de mentilo descrito
en el Ejemplo 4, se pueden emplear cantidades equimolares
de cloruro de ciclohexilo, bromuro de ciclohexilo o yoduro
de ciclohexilo. El resto de las etapas son iguales, y el
10 compuesto resultante formado es el respectivo para-aminosa-
licilato de ciclohexilo, meta-aminosalicilato de ciclohexi-
lo y orto-aminosalicilato de ciclohexilo.

15 EJEMPLO 6

La capacidad de filtración ultravioleta de los
compuestos respectivos obtenidos en los Ejemplos 1 a 5 an-
teriores, se determinó con el Espectrómetro Beckman, de la
manera siguiente:

20 Se disolvieron 100 mg del compuesto selecciona-
do en 100 ml de etanol y 10 ml de esta solución se diluye-
ron con agua para completar un volumen de 1 litro. La con-
centración de compuesto activo en la solución diluida es
0,001 por ciento, en peso. Una cubeta espectrofotométrica
de un centímetro se llena con la solución diluida del com-
25 puesto activo seleccionado que contiene 0,001 por ciento
en peso de compuesto activo, y se determina el espectro ul-
travioleta de la solución. Se prepara un testigo de disol-
vente o solución en blanco, disolviendo 10 ml de etanol en
1 litro de agua destilada y se determina el espectro ultra-
30 violeta de la misma manera para la solución en blanco o

1 solución testigo de disolvente. Se calcula el coeficiente
de absorción del compuesto respectivo a partir de la fór-
mula:

5
$$a = - \frac{l}{bc} \log \frac{T}{T_0}$$

en la que a es el coeficiente de absorción

b es el espesor de la cubeta espectrofotomé-
trica en centímetros

10 c es la concentración en gramos por litro

T es la cantidad de luz que pasa a través de
la solución

T₀ es la cantidad de luz que pasa a través del
disolvente contenido exclusivamente en la
15 misma cubeta.

Se verá que cuanto mayor es el valor de absor-
bancia para una longitud de onda particular, tanto menor es
la cantidad de luz transmitida. Así, cuanto más alto sea
el valor de la absorbancia para la gama de longitudes de
20 onda comprendida entre 2950 Å y 3150 Å, será tanto menor
la tendencia a la producción de quemaduras solares, mientras
que se desea el efecto opuesto para la gama beneficiosa de
longitudes de onda bronceadoras comprendidas entre 3460 Å
y 3800 Å, y en particular para la gama de 3460 Å a 3650 Å,
25 en las que se desea una baja absorbancia. Se encontró que
la capacidad de absorción ultravioleta para los respecti-
vos compuestos formados era la siguiente:

TABLA 1

Capacidad filtrante de Ciertos Esteres del Acido Aminosalicílico

Compuesto (concentración de 0,001%)	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 2950 A°.-3150 A°	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 3460 A°.-3650A°
p-aminosalicilato de metilo	0,80 - 0,93	nula
p-aminosalicilato de etilo	0,81 - 0,93	"
p-aminosalicilato de propilo	0,81 - 0,91	"
p-aminosalicilato de isopropilo	0,82 - 0,92	"
p-aminosalicilato de butilo	0,86 - 0,94	"
p-aminosalicilato de isobutilo	0,85 - 0,91	"
p-aminosalicilato de amilo	0,87 - 0,97	"
p-aminosalicilato de hexilo	0,83 - 0,92	"
p-aminosalicilato de heptilo	0,81 - 0,89	"
p-aminosalicilato de octilo	0,82 - 0,95	"
p-aminosalicilato de nonilo	0,87 - 1,00	"
p-aminosalicilato de decilo	0,82 - 0,93	"
p-aminosalicilato de laurilo	0,87 - 1,00	"
p-aminosalicilato de miristilo	0,81 - 0,97	"
p-aminosalicilato de cetilo	0,82 - 0,98	"
p-aminosalicilato de estearilo	0,82 - 0,97	"
p-aminosalicilato de fenilo	0,95 - 1,00	"
p-aminosalicilato de ciclohexilo	0,93 - 1,00	"
p-aminosalicilato de mentilo	0,98 - 1,00	"
m-aminosalicilato de metilo	0,81 - 0,92	"
m-aminosalicilato de etilo	0,78 - 0,91	"

TABLA 1 (Continuación)

Capacidad filtrante de Ciertos Esteres del Acido Aminosalicílico

Compuesto (concentración de 0,001%)	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 2950 A°.-3150A°	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 3460 A°.-3650A°
m-aminosalicilato de propilo	0,79 - 0,89	nula
m-aminosalicilato de isopropilo	0,84 - 0,91	"
m-aminosalicilato de butilo	0,86 - 0,95	"
m-aminosalicilato de isobutilo	0,83 - 0,92	"
m-aminosalicilato de amilo	0,88 - 0,98	"
m-aminosalicilato de hexilo	0,80 - 0,96	"
m-aminosalicilato de heptilo	0,83 - 0,94	"
m-aminosalicilato de octilo	0,87 - 0,96	"
m-aminosalicilato de nonilo	0,86 - 0,97	"
m-aminosalicilato de decilo	0,85 - 0,94	"
m-aminosalicilato de laurilo	0,85 - 0,95	"
m-aminosalicilato de miristilo	0,87 - 0,97	"
m-aminosalicilato de cetilo	0,83 - 0,92	"
m-aminosalicilato de estearilo	0,84 - 0,94	"
m-aminosalicilato de fenilo	0,92 - 0,99	"
m-aminosalicilato de ciclohexilo	0,87 - 0,91	"
m-aminosalicilato de mentilo	0,96 - 1,00	"
o-aminosalicilato de metilo	0,83 - 0,91	"
o-aminosalicilato de etilo	0,81 - 0,89	"
o-aminosalicilato de propilo	0,84 - 0,92	"
o-aminosalicilato de isopropilo	0,83 - 0,91	"
o-aminosalicilato de butilo	0,84 - 0,92	"
o-aminosalicilato de isobutilo	0,86 - 0,94	"
o-aminosalicilato de amilo	0,84 - 0,91	"

- 17 -

TABLA 1 (Continuación)

Capacidad filtrante de Ciertos Esteres del Acido Aminosalicílico

Compuesto (concentración de 0,001%)	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 2950 Å ^o .-3150Å ^o	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 3460 Å ^o .-3650Å ^o
o-aminosalicilato de hexilo	0,83 - 0,93	nula
o-aminosalicilato de heptilo	0,81 - 0,91	"
o-aminosalicilato de octilo	0,80 - 0,94	"
o-aminosalicilato de nonilo	0,84 - 0,96	"
o-aminosalicilato de decilo	0,87 - 0,97	"
o-aminosalicilato de laurilo	0,83 - 0,92	"
o-aminosalicilato de miristilo	0,85 - 0,94	"
o-aminosalicilato de cetilo	0,83 - 0,95	"
o-aminosalicilato de estearilo	0,84 - 0,96	"
o-aminosalicilato de fenilo	0,93 - 1,00	"
o-aminosalicilato de ciclohexilo	0,92 - 0,98	"
o-aminosalicilato de mentilo	1,00 - 1,00	"

1 Se observará que los compuestos respectivos poseen un alto valor de absorbanza comprendido dentro de las longitudes de onda de luz ultravioleta productoras de quemaduras solares comprendidas entre 2950 Å y 3150 Å, en tanto que permiten que las radiaciones bronceadoras beneficiosas pasen virtualmente inafectadas. La gama de absorción de los rayos ultravioleta dañinos productores de quemaduras solares estaba comprendida entre 0,6 y 0,9 para el ácido aminosalicílico y sus sales, y se producía una filtración más completa con valores de absorbanza que se aproximaban a la unidad para los ésteres de aminosalicilato. Los compuestos no exhibían virtualmente interrupción alguna de los rayos bronceadores benéficos en toda la gama de longitudes de onda comprendida entre 3400 Å y 3800 Å. Estos valores de absorbanza demuestran que los nuevos compuestos son efectivos como agentes de protección ultravioleta.

EJEMPLO 7

20 A una solución de 0,5 mol-gramo de sal de para-aminosalicilato de metal alcalino, como por ejemplo las respectivas sales de sodio, potasio o litio, disuelta en 500 ml de etanol, se añaden 0,5 mol-gramo de cloruro de undecenilo. Se agita la mezcla y se calienta moderadamente a aproximadamente 60°C durante al menos 4 horas. Se filtra el cloruro de sodio separado, y la solución alcohólica se deja aparte para cristalizar. Se obtiene un sólido céreo blanco que funde entre 80°C y 85°C, y que es para-aminosalicilato de undecenilo.

30 De una manera similar, pueden utilizarse concentraciones equimolares de cloruro de vinilo, cloruro de ali-

1 lo, cloruro de oleílo, cloruro de linolenilo, bromuro de vi-
nilo, bromuro de alilo, bromuro de undecenilo, bromuro de
oleílo, bromuro de linolenilo, yoduro de vinilo, yoduro
de alilo, yoduro de undecenilo, yoduro de oleílo o yoduro
5 de linolenilo, en sustitución del cloruro de undecenilo
arriba descrito, y se obtiene el respectivo éster de p-ami-
nosalicilato de alquenilo.

En sustitución de la sal de para-aminosalicilato
metálico arriba descrita se puede emplear en proporciones
10 equimolares una sal de meta-aminosalicilato metálico o una
sal de orto-aminosalicilato metálico, siendo dicho metal
sodio, potasio, litio o amonio. El resto de las etapas son
las mismas, y se obtiene el respectivo éster de meta-amino-
salicilato de alquenilo o éster de orto-aminosalicilato de
15 alquenilo formado, arriba descritos.

Cuando se determina la absorbancia ultravioleta
para los alquenil-ésteres anteriores, se obtienen los valo-
res siguientes:

20

25

30

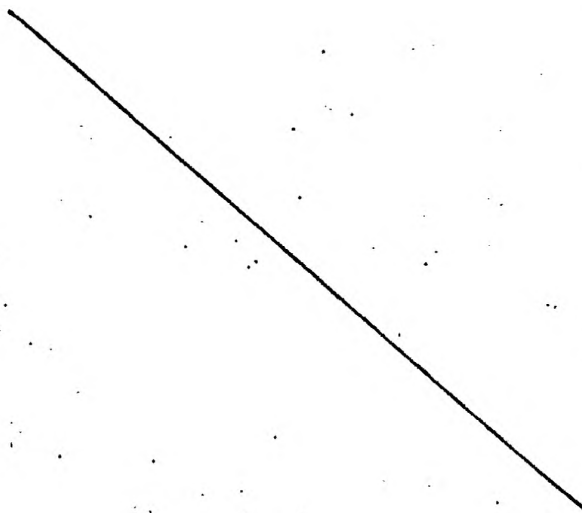


TABLA 2

Compuesto (concentración de 0,001%)	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 2950 Å - 3150 Å	Absorbancia en la gama de longitudes de onda de 3460 Å - 3650 Å
p-aminosalicilato de vinilo	0,94 - 1,00	nula
p-aminosalicilato de alilo	0,95 - 1,00	"
p-aminosalicilato de undecenilo	0,95 - 1,00	"
p-aminosalicilato de oleílo	0,97 - 1,00	"
p-aminosalicilato de linólenilo	0,97 - 1,00	"
m-aminosalicilato de vinilo	0,92 - 1,00	"
m-aminosalicilato de alilo	0,91 - 1,00	"
m-aminosalicilato de undecénilo	0,95 - 1,00	"
m-aminosalicilato de oleílo	0,95 - 1,00	"
m-aminosalicilato de linolenilo	0,96 - 1,00	"
o-aminosalicilato de vinilo	0,92 - 1,00	"
o-aminosalicilato de alilo	0,93 - 1,00	"
o-aminosalicilato de undecenilo	0,93 - 1,00	"
o-aminosalicilato de oleílo	0,95 - 1,00	"
o-aminosalicilato de linolenilo	0,96 - 1,00	"

EJEMPLO 8

1
2
3
4
5 Cuando se desea utilizar una solución del compuesto de protección contra el sol apropiado descrito en los Ejemplos 1 a 7 anteriores, entonces puede utilizarse una solución acuosa, alcohólica o aceitosa. Las soluciones acuosas se preparan con sales metálicas solubles en agua del ácido aminosalicílico como por ejemplo, las respectivas sales de sodio, potasio, litio y amonio del ácido aminosalicílico. La cantidad apropiada del compuesto seleccionado se disuelve en 90% del volumen final deseado de agua con una concentración de compuesto activo de protección contra el sol comprendida entre 0,5% y 25% en peso, con una condensación preferida comprendida entre 3% y 10% en peso del compuesto de protección contra el sol. La solución puede clarificarse por tratamiento con carbón vegetal y filtración. Puede ser deseable ajustar el pH a entre pH 6 y pH 8. Esto puede realizarse fácilmente mediante el uso de fosfato ácido de sodio u otro agente tampón adecuado. La solución se lleva luego al volumen final y se envase en formas de dosificación de tamaño y forma apropiadas.

15
20
25 Las soluciones alcohólicas se preparan de una manera similar, y como disolventes se prefieren alcoholes tales como etanol, e isopropanol. Puede encontrarse deseable diluir el disolvente alcohólico con agua formando así una solución hidroalcohólica, en cuyo caso la concentración de agua puede estar comprendida entre partes iguales de agua y alcohol y 10 partes de agua para 90 partes de alcohol.

30 Las soluciones aceitosas se pueden preparar disolviendo el éster alcohólico, alquénílico o cíclico apropiado del ácido orto-aminosalicílico, ácido meta-aminosalí-

1 cíclico y ácido para-aminosalicílico como se han descrito
arriba o utilizando ácido orto-, meta-, ó para-aminosalicí-
lico. La gama de concentración, bien sea del éster de ácido
aminosalicílico o del ácido aminosalicílico seleccionado
5 como se ha descrito arriba, es de 0,5% a 25% en peso, con
una concentración preferida comprendida entre 3% y 10% en
peso del compuesto de protección contra el sol.

Para preparar una solución aceitosa de protec-
ción contra el sol, la cantidad apropiada del éster cícli-
10 co, alcohólico o alquenílico seleccionado del ácido amino-
salicílico arriba descrito se disuelve en un vehículo acei-
toso adecuado, como por ejemplo, aceite de semilla de algo-
dón, aceite de semilla de adormidera, aceite de cacahuete,
aceite de maíz y petroloato líquido. Pueden añadirse anti-
15 oxidantes adecuados y otros agentes conservadores de las
grasas, así como agentes perfumantes, y la solución en acei-
te se lleva al volumen apropiado. La solución aceitosa de
protección contra el sol acabada, se filtra y se envasa en
recipientes unitarios de tamaño y forma adecuados.

20

EJEMPLO 9

Cuando se desea preparar un unguento, entonces
pueden utilizarse como vehículo bien sea un vehículo olea-
ginoso, como por ejemplo petroloato y bases para unguentos
25 en emulsión hidrófilas o lipófilas, así como base para un-
guentos solubles en agua. Tales preparaciones de unguentos
contienen desde 0,5% a 25% en peso del respectivo compuesto
activo de protección contra el sol descrito arriba, con una
gama preferida de concentraciones del compuesto activo de
30 protección contra el sol comprendida entre 3% y 10% en peso.

1 Ungüentos típicos de los tipos arriba indicados se pueden preparar como sigue:

(a) Ungüentos Oleaginosos

5 Para-aminosalicilato de fenilo 10 gramos
 Petrolato, Farmacopea EE.UU., cant.
 50 sufic. para 100 gramos

10 Se funden aproximadamente 80 g del petrolato, teniendo cuidado de no sobrecalentar. Se añade el para-aminosalicilato de fenilo, y se agita hasta que se disuelve, después de cuyo tiempo se lleva la mezcla al volumen final y se deja enfriar a la temperatura ambiente. La preparación puede envasarse bien sea en estado fundido o en forma solidificada, en recipientes unitarios de tamaño y forma
 15 adecuados. En caso de que se prefiera añadir agentes perfumantes, entonces éstos se añaden inmediatamente antes de la solidificación de la masa fundida.

(b) Base para Emulsiones de Agua en Aceite

20 Para-aminosalicilato de mentilo 3 gramos
 Colesterol 3 gramos
 Alcohol estearílico 3 gramos
 Cera blanca 8 gramos
 Petrolato blanco, cant. suficiente
 25 para 100 gramos

30 Se funden el alcohol estearílico, la cera blanca y aproximadamente 70 gramos del petrolato blanco, en un baño de vapor de agua. Se añade el colesterol y se agita hasta que se ha disuelto todo. En un recipiente separado se funden aproximadamente 3 gramos de petrolato blanco, y

1 se añade a esto el para-aminosalicilato de mentilo, se agi-
ta hasta disolver y se añade a la mezcla de alcohol estea-
rílico, cera blanca y petrolato. Se mezcla bien, y se lleva
al peso correcto (100 gramos) con petrolato blanco fundido
5 adicional; se retira del calor y se agita hasta solidifi-
cación.

El ungüento resultante de protección contra el
sol puede utilizarse en forma anhidra o mezclado con agua
para formar una base de emulsión de agua en aceite. Si se
10 desea preparar la base de agua en aceite, entonces se aña-
de la cantidad apropiada de agua antes que se solidifique
la mezcla, y se homogeniza el ungüento hidratado. La can-
tidad de agua que se incluirá en tales preparaciones varia-
rá con el grado deseado de dureza. Una gama preferida de
15 hidratación para tales bases de emulsiones de agua en acei-
te es de 10% a 30% en peso de agua.

(c) Base para Emulsiones de Aceite en Agua

Meta-aminosalicilato de etilo	25 gramos
Alcohol cetílico	15 gramos
20 Cera blanca	1,5 gramos
Propilenglicol	10 gramos
Laurilsulfato de sodio	2 gramos
Agua, cant. suficiente para	100 gramos

25 Se funden el alcohol cetílico y la cera blanca
con la mitad del peso del propilenglicol, evitando calentar
por encima de 60°C. Al resto del propilenglicol se añade
el meta-aminosalicilato de etilo y se agita hasta que se
obtiene una mezcla homogénea. Se añade la solución en pro-
30 pilenglicol del compuesto de protección contra el sol se-

1 leccionado a la mezcla fundida de alcohol cetílico-cera
blanca, y se agita bien. Se disuelve el laurilsulfato de
sodio en aproximadamente 45 gramos de agua con ayuda de ca-
lentamiento, evitando temperaturas superiores a 60°C. Se
5 añade lentamente la fase de aceite a la fase de agua, con
agitación rápida mientras que se mantiene el calentamiento.
Después de aproximadamente 5 minutos de agitación rápida,
se lleva al peso correcto con agua templada adicional, y se
agita hasta que se produce la solidificación. El ungüento
10 de protección contra el sol a base de emulsión de aceite en
agua se muele después o se homogeniza, y se envasa en reci-
pientes unitarios adecuados.

Puede prepararse también una crema evanescente
de protección contra el sol por mezcla del compuesto acti-
15 vo seleccionado con un vehículo para cremas evanescentes
farmacéuticamente aceptable. Así, se añade 0,5% en peso de
orto-aminosalicilato de ciclohexilo a una cantidad suficien-
te de crema fría y la mezcla se somete a levigación hasta
que se obtiene una preparación uniforme.

20 (d) Basas para Ungüentos Solubles en Agua

Un ungüento típico de protección contra el sol
soluble en agua es como sigue:

	Agente de protección contra el sol	
	de aminosalicilato seleccionado	100 g
25	Polietilenglicol 400	500 g
	Polietilenglicol 4000	600 g

Se calientan los dos ingredientes de glicol (en un baño
de agua) a aproximadamente 60°C, se retira del calor y se
agita. Se añade el compuesto activo seleccionado a la base
30 antes que se endurezca, y se agita para obtener una mezcla

1 uniforme.

Puede obtenerse una preparación de ungüento más consistente reemplazando una parte del polietilenglicol 400 con polietilenglicol 4000. Se puede incorporar a la base entre 5% y 25% de agua, en cuyo caso aproximadamente 5 10% del peso de polietilenglicol 4000 utilizado se reemplaza con un peso igual de alcohol estearílico.

Puede encontrarse deseable utilizar otros compuestos de polietilenglicol en la preparación de la base, como por ejemplo un compuesto de polietilenglicol que tenga 10 un peso molecular comprendido entre 200 y 800, en lugar del polietilenglicol 400, y un compuesto de polietilenglicol que tenga un peso molecular comprendido entre 1000 y 6000 en lugar del polietilenglicol 4000. Tal modificación 15 de la fórmula dará como resultado diferentes grados de consistencia del ungüento para la preparación acabada, pero influirá sólo en sus propiedades cosméticas y no en su capacidad de protección contra el sol.

En sustitución de cualquiera de los agentes activos de protección contra el sol utilizados como se ha 20 descrito arriba, se puede emplear cualquiera de los compuestos arriba descritos en una concentración de compuesto activo seleccionado de protección contra el sol comprendida entre 0,5% y 25% en peso. Un ajuste apropiado en la cantidad de base para el ungüento se hace en caso de concentración 25 mayor o menor del compuesto activo. Las formulaciones base para ungüentos arriba descritas tienen únicamente por objeto ilustrar la clase de composiciones de ungüentos farmacéuticamente aceptables para preparar las nuevas preparaciones de protección contra el sol, y otras bases de un- 30

1 güentos del tipo oleaginoso, bases de emulsión de agua en
 aceite, bases de emulsión de aceite en agua y bases de un-
 güentos solubles en agua pueden utilizarse de manera inter-
 5 cambiable sin que ello afecte a las propiedades de protec-
 ción contra el sol de la composición resultante.

EJEMPLO 10

Las lociones son suspensiones o dispersiones lí-
 quidas destinadas a aplicación externa al cuerpo, y se pre-
 10 paran por trituración de los ingredientes hasta obtener
 una pasta suave con una porción de la fase líquida, y adic-
 ción posterior del resto del líquido. Se empleen mezclado-
 res y homogenizadores de alta velocidad para obtener una
 dispersión uniforme. Un ejemplo de lociones de protección
 15 contra el sol que comprende el compuesto activo de protec-
 ción contra el sol antes citado arriba descrito y un vehí-
 culo de loción, es como sigue:

Para-aminosalicilato de fenilo	5 gramos
Glicerina	2 ml
20 Celulosa microcristalina hidra- tada	2 gramos
Carboximetilcelulosa	2 gramos
Agua de rosas, cant. suficiente para	100 gramos

25 Se mezcla el aminosalicilato de fenilo con la
 glicerina, la celulosa microcristalina hidratada y aproxi-
 madamente 20 ml de agua de rosas para preparar una pasta
 suave. La carboximetilcelulosa se añade separadamente a
 30 20 ml de agua de rosas y se calienta hasta que se produce

una dispersión uniforme, añadiéndose el todo a la pasta preparada anteriormente. La mezcla se agita rápidamente, mientras que se añade suficiente agua de rosas para llevar al volumen final.

En sustitución de la glicerina arriba descrita se puede emplear cualquier vehículo acuoso como por ejemplo agua destilada, una solución hidroalcohólica que contiene desde 60 a 80 partes de agua y 20 a 40 partes de alcohol, agua aromática farmacéuticamente aceptable, o mezclas de éstas.

En lugar de la glicerina arriba descrita, se puede añadir propilenglicol y/o un polietilenglicol líquido que tenga un peso molecular comprendido entre 200 y 800 en la misma concentración o en concentración variable comprendida entre 1% y 5%, en peso.

EJEMPLO 11

En caso de que se desee obtener una preparación de protección contra el sol del tipo de las barras de cera, entonces ésta puede prepararse por combinación del compuesto de protección contra el sol seleccionado como se ha descrito en los Ejemplos 1 a 7 anteriores en concentración de desde 0,5% a 25% en peso, con una concentración preferida de 3% a 10% en peso de una base de cera adecuada, la cual se conforma después en una barra y se corta al tamaño deseado. Una base adecuada para este propósito es como sigue:

Cera blanca	3 partes
Espermaceti	3 partes
Alcohol cetílico	3 partes
Petrolato blanco	5 partes

1 Se funden los ingredientes en un baño de agua
mientras que se agita, y se retira del calor. Se incorpora
entonces la cantidad apropiada del agente de protección
contra el sol seleccionado a la mezcla fundida y se agita,
5 y se vierte el todo en un molde adecuado, dejándose solidi-
ficar en barras de tamaño y forma apropiados.

Tales barras de cera de protección contra el
sol son útiles para proteger los labios y los párpados con-
tra las quemaduras solares. Tienen la ventaja particular
10 de permitir la aplicación localizada a un área sin que se
extienda el producto.

EJEMPLO 12

 Cuando se desea bloquear los rayos solares que-
15 mantes nocivos o prevenir las quemaduras provocadas por la
luz ultravioleta, entonces se aplica a la superficie de la
piel de un ser humano o un animal cualquiera de los com-
puestos arriba descritos o de las composiciones que con-
tienen los mismos, antes de la exposición de la superficie
20 de la piel a la luz solar o la luz ultra-violeta. La pro-
tección ultravioleta se aplica en cantidad suficiente para
proporcionar una película continua en la superficie de la
piel de al menos 0,1 mm de espesor, estando comprendido el
espesor preferido de dicha película superficial entre 0,3
25 mm y 0,5 mm. La presencia de la película superficial sobre
la piel que contiene el nuevo compuesto filtrante de pro-
tección contra el sol protegerá eficazmente el área trata-
da contra las quemaduras solares al mismo tiempo que permi-
tirá que los rayos ultravioleta bronceadores beneficiosos
30 y deseables pasen a su través. La frecuencia de la aplica-

ción de la composición de protección filtrante contra el sol dependerá de su eliminación de la superficie externa por el baño u otras causas, y la preparación puede volver a aplicarse siempre que sea preciso.

Después de la exposición de la piel de los seres humanos o los animales que previamente se ha tratado con los compuestos de protección contra el sol arriba descritos o las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos a la luz ultravioleta o la irradiación solar, se observará un rápido efecto de bronceado sin que se produzcan quemaduras solares y sus consiguientes dolores y lesiones. Los compuestos de protección contra el sol arriba descritos y las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos son no irritantes y no sensibilizan la piel de los seres humanos y los animales, no ocasionando erupciones en la piel.

EJEMPLO 13

Cuando se desea calmar o aliviar el dolor y la angustia que acompañan a las quemaduras solares, pueden aplicarse composiciones farmacéuticas adecuadas que contienen cualquiera de los ingredientes activos descritos arriba a la superficie afectada de 1 a 4 veces al día. Aunque las composiciones farmacéuticas descritas arriba ejercen un efecto beneficioso igual a un área quemada por el sol, los ungüentos son una forma de dosificación preferida para cubrir las áreas mayores de la superficie del cuerpo, mientras que la loción acuosa es preferible para tratar un área que esté cubierta de ampollas. Después de la aplicación apropiada de las composiciones descritas arriba

al área de la superficie de la piel afectada de los seres humanos o los animales, se obtiene una pronta acción calmante con alivio del dolor, la sensibilidad y el malestar local. Se reduce el edema de la piel de la quemadura solar, y el eritema palidecerá para ser reemplazado por un bronceado beneficioso deseado.

5

10

REIVINDICACIONES

15

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Método para preparar ésteres del ácido aminosalicílico que tienen propiedades preventivas contra las quemaduras solares que comprende las etapas de: a) disolver en acetato de etilo, un alcoholéster de ácido nitro-salicílico, seleccionándose dicho grupo alcohol de entre el grupo constituido por una longitud de cadena de 1 a 18 átomos de carbono; b) añadir catalizador de hidrogenación de níquel Raney; c) hidrogenar a una presión de hidrógeno gaseoso de $0,7 \text{ kg/cm}^2$ a 80°C ; d) enfriar, filtrar, y recuperar de la mezcla el éster de aminosalicilato de alcohol respectivo, teniendo dicho grupo alcohol una longitud de cadena de 1 a 19 átomos de carbono.

25

30

2ª.- Método para preparar ésteres del ácido amino salicílico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

5

Esta Memoria consta de treinta y dos hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 11. AGO. 1978

P.A.

10

Oscar de El
Por F. de El
