



1 92046

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

192046

por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE MEDIOS FUNGISTATICOS",  
a favor de la firma suiza J. R. Geigy A.-G., domiciliada en  
Basilea (Suiza).

- . -

#### MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado que derivados de la 1,10-fenantrolina que contienen, a lo menos en una de las posiciones-2,9, un grupo metilo, particularmente la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina, poseen una excelente eficacia fungistática, pudiendo conver-  
5. tirse, por combinación con substancias de vehículo, en produc-  
tos fungistáticos para los más variados campos de aplicación.

La 2-metil- y la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina son ya conocidas.

10. La 2-metil-1,10-fenantrolina puede ser preparada por condensación con 8-aminoquinaldina con glicerina, acroleína o los acetales de la misma, así como por condensación de 8-amino-quinolina con aldehído crotónico. La 2,9-dimetil-1,10-  
-fenantrolina es obtenida por condensación de o-fenilendiami-  
15. na, o 8-amino-quinaldina, con 2, o, respectivamente, 1 mol. de aldehído crotónico.



1 92046

Como especies de hongos frente a los cuales se han mostrado como eficacísimas las combinaciones indicadas, se citan a título de ejemplo: *Chaetomium globosum*, *Myrothecium verrucaria*, *Trichophyton*, por ejemplo, *T. interdigitale*;

5. *Microsporum*, por ejemplo *M. canis*; *Epidermophyton*, por ejemplo, *E. floccosum*; *Candida*, por ejemplo, *C. albicans*; *Actinomyces* y especies de *Nocardia*, por ejemplo, *A. albus*; *Aspergillus*, por ejemplo, *As. fumigatus*; *Trichosporum Beigelii*; *Sporotrichum Schenckii*; *Piedraia sarmentoi*.

10. Forma un importante campo de aplicación la impregnación de materiales textiles, pieles, pieles curtidas, cueros, madera y otros materiales orgánicos con emulsiones de las sustancias activas, o disoluciones de las mismas en agua o en disolventes orgánicos, como por ejemplo, acetona, bencina e hidrocarburos clorados; o el rociado con soluciones de las sustancias activas, por ejemplo, soluciones de queroseno, con la finalidad de dotar de propiedades fungistáticas de una duración más o menos larga.

15. Las sustancias activas pueden incorporarse, asimismo, en producto que, de suyo, son empleados para el cubrimiento de superficies, por ejemplo, de madera, como barnices, lacas, etc. El tratamiento de los materiales antes citados y de los artículos terminados, fabricados a base de los mismos, puede tener lugar, por una parte, con la finalidad de proteger dichos objetos mismos de los hongos nocivos, pero, por la otra, asimismo, para impedir que se transmitan hongos a personas o animales que entren en contacto con los mismos.

20. Por razones higiénicas entra en consideración, particularmente, la desinfección e impregnación del calzado, así como de tablones y esteras de establecimientos de baños públi

25. 30.



1 92046

cos.

- La desinfección de objetos por medio de los cuales, como enseña la experiencia, pueden transmitirse los hongos, como por ejemplo, navajas de afeitarse, tijeras, cepillos del pelo, etc., puede lograrse también por inmersión más o menos prolongada en emulsiones o soluciones de las sustancias activas. Para estas finalidades de aplicación entra parcialmente en cuenta igualmente el empleo de sales de las sustancias activas con ácidos inorgánicos u orgánicos, en lugar de las bases libres.
- 5.
- 10.

- Las formas de aplicación adecuadas para la lucha para combatir hongos que vegetan en la piel humana y animal, o en/y sobre el cabello y uñas, son pomadas, libres de grasa y conteniendo grasas. Las pomadas del tipo de las emulsiones de aceite en el agua, forman una forma de aplicación particularmente ventajosa, puesto que en tales pomadas las sustancias activas lo son aún en diluciones particularmente grandes. Además, entran en consideración, por ejemplo, polvos que contienen la sustancia activa en materias de vehículo pulverulentas adecuadas, como talco, urea Bolus, lactosa, etc. Como formas de aplicación líquidas para el mismo terreno se citan, por ejemplo, emulsiones o disoluciones de las sustancias activas en agua, como son obtenidas por dilución de emulsiones madre concentradas o soluciones madre concentradas, y soluciones en disolventes orgánicos, de preferencia, miscibles con agua, como alcohol, acetona, propilenglicol, glicerina (tinturas).
- 15.
- 20.
- 25.

- Otras formas de aplicación son tinturas conteniendo agentes mojantes, así como tinturas conteniendo colodio, lacas para uñas, suspensiones, comprimidos vaginales, ovules,
- 30.



1 92046

pastillas para disolver en la boca. La concentración de la substancia activa importa en estos medios, con ventaja, aproximadamente un 0,1-0,5 por ciento, si bien pueden emplearse en determinados casos, asimismo, concentraciones más altas

5. o más bajas. Las substancias activas pueden ser llevadas a disolución, ante todo, en agua o en disolventes que contienen agua, asimismo, con ayuda de ácidos, como por ejemplo, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, llegando así a aplicación.

10. Especialmente para prevenir la invasión de hongos, o para impedir que vuelvan a anidarse, pueden combinarse las substancias activas, asimismo, con productos cosméticos o profilácticos. Se citan, como ejemplo, cremas para el cutis, ungüentos para los pies, aguas faciales, polvos faciales,

15. jabones sólido y líquido, champú, loción para el pelo, fijadores, brillantina, laca para uñas, pasta dentífrica, colutorio, etc.

20. A ambas substancias activas corresponde, asimismo, una considerable eficacia contra determinadas bacterias y protozoos. Para ampliar la eficacia, por otra parte, pueden éstas combinarse también con conocidos productos bactericidas desinfectantes, como por ejemplo, compuestos de amonio

25. cuaternarios, fenoles, derivados de la oxiquinolina, además con agentes acaricidas o insecticidas, como por ejemplo, la ácido crotónico-N-etil-o-toluidida, el dicloro-difenil-tricloroetano, u otros medios fungicidas, como por ejemplo, azufre, ácido salicílico, ácido propiónico, y sus sales, benzoato sódico, compuestos de mercurio orgánicos, pentaclorofenol, para la conservación de la madera, por ejemplo, igualmente

30. con carbólico .





1 92046

a base de un 2% de substancia activa, colocando en la misma tejidos de algodón durante unos cuantos minutos. Seguidamente se saca el tejido, exprimiéndolo y secándolo.

Esta aplicación protege la fibra celulósica de la descomposición, de la índole que, por ejemplo en el ensayo de laboratorio, puede ser producida por hongos de la especie *Chaetomium globosum*, o *Myrothecium verrucaria* (= *Metarrhizium glutinosum*) o de la índole que se manifiesta en el ensayo de entierro en tierras.

5.

10.

EJEMPLO 3

a) Grasa para cuero

Barniz de linaza .....	60 partes
Aceite de pescado.....	30 "
Aceite de trementina.....	9,5 "
Substancia activa .....	<u>0,5 "</u>
	100 - "

15.

La grasa para cuero obtenida por mezcla de los componentes, puede emplearse para el tratamiento de cueros sin trabajar o trabajados, como zapatos, botas, arreos, etc.

20.

b) Crema para zapatos

Cera montana .....	14 partes
Cera carnauba .....	3 partes
Parafina .....	6 partes
Cera amarilla .....	4 partes
Aceite de trementina ....	7 partes o hasta la consistencia deseada
Colorante a discreción...	
Substancia activa .....	0,1 "

25.

Los componentes sólidos son fundidos, y después del enfriamiento se adicionan substancia activa y colorante, disueltos en aceite de trementina.

30.



10

192046

EJEMPLO 4.

Comprobación de la eficacia.

La eficacia de la 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina fué determinada con arreglo al método de las zonas de difusión en agar, de E.J.Foley, y S.W. Lee, J. Amer. Pharm. Assoc. 1947, 198, el cual fué algo modificado a este efecto

5.

	Especie de hongos	Concentración de la sustancia activa		Diámetro de la zona de inhibición en m/m (valores medios)
		en solución	en pomada	
10.	Trichophyton interdigitale	1/50 Mol	.	65
		1/100 "		55
		--	0,5 %	65
		--	0,3 %	45
	Trichophyton asteroires	1/50 Mol		60
		1/100 "		50
15.	Trichophyton rubrum	1/50		50
		1/100		40
	Microsporum lanosum	1/50		65
		1/100		55
	Microsporum audouini	1/50		60
		1/100		50
20.	Candida albicans	1/50		45
		1/100		40
	Nocardia asteroides	1/10		60
		1/50		40
	Actinomyces madurae	1/10		45

EJEMPLO 5.

25.

Pomada conteniendo grasa del tipo de emulsión de agua en el aceite

30.

Substancia activa ..... 0,5 partes  
Vaselina ..... 35 "  
Lanolina ..... 30 "  
Aceite de parafina .... 14,5 "  
Agua ..... 20 "  
100 "



10 MAR

1 92046

Vaselina, lanolina y aceite de parafina son fundidos, emulsionando adicionalmente el agua. A la pomada enfriada se mezcla la substancia activa. Esta no obstante, puede incorporarse, asimismo, disuelta a la mezcla en una de sus fases.

5. Lo mismo es extensivo para los demás ejemplos.

EJEMPLO 6

Pomada conteniendo grasa del tipo: emulsión de aceite en el agua

	Mezcla de emulgente .....	15,0 partes
10.	Aceite de parafina .....	7,5 "
	Cera blanca .....	5,- "
	Agua destilada .....	72,0 "
	Substancia activa .....	0,5 "
		<u>100,0</u> "

15. Mezcla de emulgente (Mezcla de alcoholes superiores, sulfonatos de los mismos, y ésteres de ácidos grasos superiores), cera y aceite de parafina son fundidos y a 65° adicionada emulsionando el agua de la misma temperatura. Seguidamente se agita hasta el enfriamiento y se adiciona mezclando la substancia activa.

EJEMPLO 7

Pomada libre de grasa.

	Substancia activa ....	0,5 partes
	Celulosa de metilo ...	3,0 "
25.	Glicerina .....	10,0 "
	Agua .....	86,5 "
		<u>100,0</u> "

Se produce el hinchamiento de la celulosa de metilo en el agua, adicionando al mucílago terminado la substancia activa y la glicerina.

30. En lugar de metilcelulosa pueden emplearse, asimismo,



10MA

1 92046

otras materias hinchables, como por ejemplo, pectina, tragacanto, etc.

EJEMPLO 8.

Emulsión unguentosa

5.	Substancia activa .....	0,5 partes	
	Acido esteárico .....	15,0	"
	Trietanolamina .....	1,5	"
	Glicerina .....	10,0	"
	Agua .....	73,0	"
10.		100,0	"

Se funde el ácido esteárico, se calientan agua, glicerina, y trietanolamina a 70° y se emulsiona a fusión. Después del enfriamiento se añade la substancia activa.

EJEMPLO 9

15. Emulsión líquida.

	Substancia activa .....	0,5 partes	
	Cera blanca .....	1,0	"
	Esperma de ballena .....	5,0	"
	Aceite de almendras .....	4,0	"
20.	Estearato de dietilenglicol.....	2,7	"
	Bórax .....	2,0	"
	Glicerina .....	3,0	"
	Agua .....	81,8	"
		100,0	"

25. Cera, esperma de ballena, aceite de almendras y estearato de dietilenglicol, son fundidos y emulsionados a 70° con la solución a base de glicerina-bórax. La substancia activa es agregada a la emulsión fría.

EJEMPLO 10

30. Suspensión.

10M



192048

5.	Substancia activa .....	0,5 partes	
	Oxido de zinc .....	15,0	"
	Talco .....	15,0	"
	Glicerina .....	30,0	"
	Agua .....	39,5	"
		<u>100,0</u>	"

Substancia activa, óxido de zinc y talco son mezclados y amasados con la glicerina/agua.

10. En lugar de óxido de zinc puede emplearse, asimismo, dióxido de titanio.

EJEMPLO 11

Pasta

	Substancia activa .....	0,5 partes	
	Talco .....	5,0	"
15.	Oxido de titanio .....	5,0	"
	Acido esteárico .....	17,5	"
	Cera blanca .....	2,0	"
	Vaselina amarilla .....	3,0	"
	Lanolina .....	2,0	"
20.	Glicerina .....	10,0	"
	Trietanolamina .....	1,2	"
	Amoniaco .....	0,5	"
	Agua .....	<u>53,3</u>	"
		100 partes	

25. Acido esteárico, cera, vaselina y lanolina son fundidos y a élllo se adiciona emulsionando a 70° la solución a base de trietanolamina, amoniaco y glicerina/agua. A la base de la pasta enfriada se añade, mezclando, la mezcla a base de substancia activa, talco y óxido de titanio.

30. Pueden entrar en el empleo, asimismo, otras materias auxiliares, como en las pomadas.



10 MAR

1 92046

EJEMPLO 12.

Polvo

Substancia activa .....	0,5 partes	
Acido bórico .....	99,5	"
	<u>100,0</u>	"

5. Los componentes son mezclados. En vez del ácido bórico pueden emplearse, asimismo: lactosa, clases de almidón, talco, Bolus, bentonita, carbonato cálcico, sulfato cálcico, óxido de magnesio, o carbonato magnésico. Para el empleo como polvo para los pies, pueden adicionarse, por ejemplo, también, alumbre, trioximetileno o tanino.
- 10.

EJEMPLO 13.

Ovules

Substancia activa .....	0,5 partes	
Gelatina .....	12,0	"
Agua .....	26,0	"
Glicerina .....	61,5	"
	<u>100,0</u>	"

15. Se lleva la gelatina a hinchamiento en el agua, adicionando glicerina y substancia activa, y se mezcla-
20. En lugar de gelatina/agua puede usarse también otra base, como por ejemplo, jabón, manteca de cacao, o carbocera.

EJEMPLO 14.

Pastillas para disolver en la boca.

Substancia activa .....	0,1 partes	
Azúcar .....	95,3	"
Tragacanto .....	1,6	"
Goma arábica .....	2,0	"
Estearina .....	1,0	"
Aceites etéreos q.s.	<u>          </u>	
	100,0	"

30.



1 92046

5. Substancia activa, azúcar y tragacanto, son mezclados y convertidos con goma arábica en mucilago granuloso, pulverizando seguidamente con una solución etérea. Después del secado y cribado se adicionan los aceites etéreos, convirtiendo la mezcla, por compresión, en pastillas de a 0,5 gr. Se deja disolverse las pastillas paulatinamente en la boca.

Las pastillas pueden también colorearse, igualmente pueden proveerse las pastillas de un recubrimiento (grageas).

10. En lugar de azúcar, tragacanto, etc., pueden emplearse, asimismo, todas las demás materias auxiliares, como son usuales para la fabricación de pastillas, por ejemplo, lactosa, almidón, talco, etc.

EJEMPLO 15.

Comprimidos vaginales.

15.	Substancia activa	.....	2,5 partes
	Acido tártrico	.....	14,0 "
	Bicarbonato sódico	.....	15,0 "
	Lactosa	.....	46,3 "
	Estearina	.....	1,2 "
20.	Fecula de patatas	.....	15,0 "
	Pectina	.....	6,0 "
			<u>100,0</u> "

25. Se granula substancia activa, ácido tártrico y lactosa con alcohol diluido, se seca y se pulveriza con la solución etérea-estearina. Se adiciona mezclando fécula, pectina y bicarbonato sódico, transformando la mezcla, por compresión, en pastillas de 1,0 g. c/u.

30. En lugar de fécula, pectina, pueden emplearse, asimismo, otras materias hinchantes. Igualmente pueden prepararse las pastillas, en vez de a base de ácido carbónico, a base de oxígeno, por ejemplo, ácido bórico + perborato sódico.

10MA



1 92046

EJEMPLO 16.

Tintura.

Substancia áctiva 0,5 partes  
alcohol diluido ad 100,0 " en volumen

5. La substancia activa se disuelve en alcohol. Pueden emplearse también otros disolventes, como por ejemplo, glicerina, alcohol isopropílico, acetona, o mezclas de disolventes.

EJEMPLO 17.

10. Elixir para enjuagar la boca.

Substancia activa .... 0,1 partes  
Oleum Cinnamoni ..... 0,25 "  
Oleum Macidis ..... 0,25 "  
Oleum Caryophylli..... 0,5 "  
15. Oleum Citri ..... 0,5 "  
Oleum Menthae pip. ... 1,0 "  
Carmin ..... 0,5 "  
Alcohol puro ..... ad 100,0 " en volumen

Se disuelve los componentes en alcohol.

20. Otros correctivos gustativos, como por ejemplo, vainillina, sacarina, etc., pueden emplearse igualmente.

EJEMPLO 18.

Solución madre diluible con agua para baños de manos y pies, compresas, etc.

25. Sub. activa ..... 1,0 partes  
Aceite sulfurado.... 99,0 "  
(Tipo: aceite para rojo turce)-----  
100,0 "

La substancia activa es disuelta mediante ligero calentamiento en aceite sulfurado. 10 partes de esta solución madre diluidas con 90 partes de agua, dan para la aplicación una

- 30.



emulsión al 0,1 por ciento.

192046

EJEMPLO 19.

Loción para el cabello.

- 5. Substancia activa ..... 0,1 partes
- Aceite de ricino ..... 2,0 "
- Agua de colonia ..... 10,0 "
- Espíritu de vino .... ad 100,0 " en vol.

Al mezclar los componentes se va formando una solución clara. Pueden emplearse, igualmente, materias como agua, glicerina, jabón en polvo, etc.

10.

EJEMPLO 20.

Brillantina sólida

- 15. Substancia activa ..... 0,1 partes
- Perfume q.s. ....
- Esperma de ballena ..... 20,0 "
- Aceite de parafina puro 79,9 "
- 100,0 "

Esperma de ballena y aceite de parafina son fundidos conjuntamente; después del enfriamiento se adiciona mezclando la substancia activa y se perfuma.

20.

EJEMPLO 21.

Jabón sólido.

- 25. Substancia activa ..... 0,1 partes
- Jabón en polvo ..... 99,9 "
- Perfume q.s. ....
- 100 "

La substancia activa es incorporada, mezclando, al jabón en polvo, pudiendo moldearse a presión.



EJEMPLO 22.

1 92046

Champú líquido

	Substancia activa .....	0,1 partes	
	Potasa .....	1,0	"
	Solución alcohólica de ja-		
	bón	5,0	"
5.	" acuosa de amoniaco	1,0	"
	Aceite esencial de rosas	q.s.	
	Aceite de bergamota ....	q.s.	
	Alcohol .....	8,0	"
	Agua .....	84,9	"
10.		<u>100,0</u>	"

Los componentes, con excepción de la substancia activa, son mezclados, bien sacudidos a fondo y, finalmente, es adicionada la substancia activa.

EJEMPLO 23.

15. Pasta dentífrica.

	Substancia activa .....	0,1 partes	
	Carbonato cálcico .....	25,0	"
	Sapo medicat .....	33,0	"
	Glicerina .....	15,0	"
20.	Acido bórico .....	3,0	"
	Aceite de menta .....	2,0	"
	" de eucalipto ....	2,0	"
	Alcohol puro .....	20,0	"
	Agua .....	ad <u>100,0</u>	" en volumen

25. Los componentes son mezclados y triturados hasta la homogeneidad.

La invención, dentro de su esencialidad, podrá ser llevada a la práctica en otras variaciones, a las que alcanzará igualmente la protección que se recaba, Podrá, pues, realizarse, empleando los medios, tiempos y temperaturas más adecuadas a cada caso: por quedar todo élllo comprendido

30.



en el espíritu de las reivindicaciones.

1 92046

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente nº 42823, depositada en Suiza en fecha

5. 11 de marzo de 1949, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

10. 1ª.- Procedimiento para la obtención de medios fungistáticos, caracterizado porque se combina un derivado de la 1,10-fenantrolina que, a lo menos, en una de las posiciones -2,9 presenta un grupo metilo, con apropiadas materias de vehículo.

15. 2ª.- Procedimiento para la obtención de medios fungistáticos, caracterizado porque se dispersa un derivado de la 1,10-fenantrolina que, a lo menos, en una de las posiciones -2,9 presenta un grupo metilo, en materias de vehículo pastosas, sólidas o semisólidas, disolviendo en disolventes de elevado punto de ebullición hidrosolubles o insolubles en el agua, o emulsionando con ayuda de un emulgente en medio acuoso o aceitoso.

20. 3ª.- Procedimiento para la obtención de medios fungistáticos, en el que el medio fungistático está caracterizado por un contenido en un derivado de la 1,10-fenantrolina que, a lo menos, en una de las posiciones -2,9 presenta un grupo metilo, en combinación con materias de vehículo adecuadas.

25. 4ª.- Procedimiento para la obtención de medios fungis



10MA

192046

táticos, caracterizado por el hecho de que, para combatir hongos y para proteger material orgánico de la invasión por hongos, se emplea un derivado de la 1,10-fenantrolina, que presenta, a lo menos, en una de las posiciones-2,9 un grupo metilo.

5.

5ª.- Procedimiento para la obtención de medios fungistáticos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de diecisiete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a 10 de marzo de 1950.

J.R. GEIGY.- A.G.

P.a.

JAIME ISERN MIRALLES

P. P

