



319817

P - 30.607

3206

20 NOV. 1965

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INTRODUCCION

en

ESPAÑA

por DIEZ años

a nombre de A/S DULLEX (DULLEX LTD), entidad danesa, establecida en Nº 37, Prags Boulevard, Copenhague, Dinamarca, por:

"UN METODO PARA LA PRODUCCION DE UNA COMPOSICION FUNGICIDA"

La presente invención se relaciona con preparaciones que se distinguen por un efecto fungicida, particularmente contra dermatomicosis tales como el pié de atleta (epidermofitosis) y culebrilla, y con la producción de dichas preparaciones.

5

Una de las finalidades de la presente invención es proveer preparaciones de dicha clase que se distinguen por un efecto fungicida que sobrepasa considerablemente el efecto de las preparaciones utilizadas hasta ahora para combatir el pié de atleta y la culebrilla, que son fáciles de

10

319817

20



usar, y que carecen de efecto tóxico para los seres de san
gre caliente en las dosis que se deben utilizar.

Las preparaciones de la presente invención contienen,
como componente fungicida activo, 2,4,6,-tribromo-3-hidroxi
5 tolueno disuelto o suspendido en un agente diluyente farma-
céuticamente aceptable, o mezclado con este último.

El 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno es una substancia
conocida, pero se ignoraba anteriormente que dicha substan-
cia tuviera propiedades que la hacen apropiada para comba-
10 tir las dermatomicosis y, en particular, resulta sorpren-
dente e inesperado que dicho efecto sobrepase considera-
blemente al efecto de las preparaciones conocidas para di-
cha finalidad y que además se combina con reducida toxicidad
que excluye cualquier riesgo de envenenamiento durante
15 el uso.

El efecto fungicida del 2,4,6-tribromo-3-hidroxito-
lueno (A) ha sido comparado con el efecto de fungicidas
conocidos Para dicha finalidad, a saber etil-p-hidroxiben-
zoato (B), 5,7-dicloro-8-hidroxiquinaldina (C), y 2-iodo-
20 4-cloro-hidroxiquinolína (D), determinando el efecto inhi-
bidor del crecimiento sobre los tres dermatofitos indica-
dos en los siguientes esquemas, de los cuales los dos pri-
meros causan el pié de atleta y el tercero es una especie
zoofilica que ataca la piel del gato y causa culebrilla
25 esporádica en el cuero cabelludo de los niños.

Dichos micro-organismos se cultivan en ágar de dex-
trosa de Sabauraud siendo el periodo de incubación de 1
semana, mientras que el efecto inhibitor del crecimiento
de los fungicidas a las concentraciones indicadas en pg/ml
30 en los esquemas se indica mediante símbolos, de los cuales

319817

20



+++ indica fuerte crecimiento de los micro-organismos, ++ indica crecimiento moderado, + indica crecimiento débil, y 0 indica inhibición total del crecimiento.

5

Erichopyton rosaceum

µg/ml	0	2,5	5	10	20	40
A	+++	++	+	(+)	0	0
B	+++	+++	+++	+++	++	++
C	+++	+++	+++	++	+	0
10 D	+++	++	++	+	0	0

Erichopyton rubrom

µg/ml	0	2,5	5	10	20	40
15 A	+++	++	(+)	0	0	0
B	+++	+++	+++	++	+	0
C	+++	+++	++	++	+	0
D	+++	+	+	(+)	0	0

20

Microsporium canis

µg/ml	0	2,5	5	10	20	40
A	+++	+++	+	(+)	0	0
B	+++	+++	+++	+++	+++	+++
C	+++	+++	++	+	(+)	0
25 D	+++	+++	+++	++	+++	+

30

De acuerdo con los precedentes esquemas, se puede ver que en todos los casos el efecto fungicida del 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno es 2 a 4 veces más enérgico que el más eficaz de los otros compuestos, y que el efecto es

319817

20 NOV 1968



substancialmente uniforme contra todos los tres micro-or-
ganismos ensayados, lo cual no es el caso para cualquiera
de los otros compuestos.

5 Se puede ver además que la inhibición total del creci-
miento se obtiene con certeza a una concentración de 20
pg/ml, es decir en solución al 0,002 %.

10 Sin embargo, en la práctica, se usa concentraciones
substancialmente mayores para asegurarse que las prepara-
ciones son infalibles en todos los casos, y en una forma
preferida de llevar a la práctica la presente invención se
usa por lo tanto el 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno en pro-
porciones tales que la concentración, en la preparación fi-
nal, alcanza a 0,1 a 10 %, y de preferencia 2 a 3 % por pe-
so.

15 Aún en estas grandes dosis, el compuesto es bastante
seguro, puesto que una determinación de la toxicidad, que
se lleva a cabo por inyección intraperitoneal en un grupo
de 40 ratones, demuestra que la DL₅₀, es decir la cantidad
de la substancia que mata al 50 % de los animales de ensayo,
20 es tan alta como 950 mg/kg de peso del cuerpo.

Mediante una elección apropiada del agente diluyente,
se puede producir las preparaciones de la presente inven-
ción en cualquier forma deseada para su administración.

25 Por ejemplo, si se desea una preparación bajo la for-
ma de una crema o un ungüento, el agente diluyente será de
preferencia una emulsión farmacéutica del tipo agua en acei-
te, en la cual se incorpora el 2,4,6-tribromo-3-hidroxito-
lueno tanto en la fase acuosa como en la fase de aceite.

30 Puesto que el compuesto activo es muy difícilmente
soluble en agua, se usará de preferencia una fase acuosa,



que contiene una substancia activadora de disolución, convenientemente un alcohol monobásico o polibásico inferior, tal como etanol o glicol propilénico.

5 Si se desea una preparación en forma disuelta, el agente diluyente de la presente invención podrá ser también un alcohol monobásico o polibásico inferior o una mezcla de alcoholes.

10 Además, se puede usar una substancia sólida pulverizada farmacéuticamente aceptable, tal como talco o harina de arroz, como agente diluyente que hace apropiada la preparación para espolvorear partes de la piel que han sido atacadas por hongos.

15 Finalmente, el agente diluyente puede consistir total o parcialmente en un gas licuable, con lo cual se logra que la preparación pueda administrarse como aerosol. Por lo tanto, la particularidad característica de una preparación para combatir trastornos de la piel producidos por hongos patógenos, es que contiene 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno juntamente con un agente diluyente farmacéuticamente aceptable, y se dará a continuación algunos ejemplos de composiciones apropiadas de esta clase de preparaciones como así también de su producción.

EJEMPLO I

25

Se funde entre sí sobre baño de vapor los siguientes componentes:

30	Etanol	60 g
	Estearato de glicol propilénico	40 g
	Lenolina	60 g.

319817

20



Miristato de isopropilo	100 g
"Span"	60 g

5 y se disuelve en la mezcla 15 g de 2,4,6-tribromo-3-hidroxi tolueno.

Se mezcla además las siguientes sustancias:

"Tween 60"	60 g
Glicol propilénico	100 g

10 por lento calentamiento sobre baño de vapor. En esta mezcla se disuelve 10 g de 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno, y se agrega agua destilada entre 40 y 50 °C hasta en peso total de 725 g. Se emulsiona la solución acuosa en la fase de
15 aceite mencionada más arriba, con lo cual se obtiene una crema con un contenido de aproximadamente 2,5 % del compues to activo.

"Span" es una denominación comercial para un emulsio-
nante que consiste en un éster de sorbitan de un ácido gra
20 so superior, mientras que "Tween" es una denominación comer cial para los correspondientes alquilados de polioxialqui len sorbitan.

EjemPlo II

25 Los ingrediente utilizados son:

2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno	25 g
Glicol propilénico	100 g
Etanol al 96 %	875 g

30 Se mezcla el etanol y el glicol propilénico, y se añ



suelve el compuesto tribromo en la mezcla a la cual se filtra luego. Se obtiene una solución alcohólica que contiene aproximadamente 2,5 % del compuesto activo.

EJEMPLO III

5

Los ingredientes utilizados son:

2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno	25 g
"Aerosil"	100 g
Talco	375 g

10

Se mezcla y se tamiza las sustancias a través de un tamiz de 50 mallas para producir un polvo que contiene 2,5 % del compuesto activo.

15

"Aerosil" es una denominación comercial para un polvo fino de ácido silícico químicamente puro.

EJEMPLO IV

Se mezcla:

20

2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno	1 g
Estearato de magnesio	1 g
Talco	9 g

con:

Aceite de pino	0,5 g
Aceite de enebro	0,5 g

25

y se introduce la mezcla en un recipiente para aerosol provisto de una válvula automática, y se introduce en el recipiente 110 cm³ de una carga impulsora del tipo freón.

319817

20



N O T A

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

10

1.- Un método para la producción de una composición fungicida, caracterizado porque se incorpora a la temperatura ambiente o alrededor de ella 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno a un agente diluyente farmacéuticamente aceptable.

15

2.- El método de la reivindicación 1, caracterizado porque el contenido de 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno es 0,1 a 10 % por peso.

20

3.- El método de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el contenido de 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno es 2 a 3 % por peso.

25

4.- El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se usa una emulsión farmacéuticamente aceptable, del tipo agua en aceite, como agente diluyente, incorporándose el 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno tanto en la fase acuosa como en la fase de aceite.

30

5.- El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha composición comprende una solución alcohólica de 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno en un alcohol alifático inferior o mezcla de alcoholes.

6.- El método de cualquiera de las reivindicaciones

319817

20



1 a 3, caracterizado porque se diluye el 2,4,6-tribromo-3-hidroxitolueno con una sustancia pulverizada farmacéuticamente aceptable.

5 7.- El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dicha composición contiene un gas inerte fácilmente licuable como impulsor.

8.- Un método para la producción de una composición fungicida.

tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines especificados.

Esta Memoria consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 20 NOV. 1965

P. A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder