

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	482.723/6		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			20.7.79		



ESPAÑA

**PATENTE DE INVENCION**

Concedido al Registro de acuerdo con la Ley de Patentes de 1984 y con el contenido de la memoria adjunta.

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
53/89787/1978	22.7.78	Japón
51/89788/1978	22.7.78	Japón
53/89789/1978	22.7.78	Japón
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61K 31/415	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION DE CLOTRI-MAZOL.		
71 SOLICITANTE (S)		
TOKO YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
12-23, Honjonishi 2-chome, Ooyodo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu - JAPON		
72 INVENTOR (ES)		
Takuzo Kamishita y Kazuhiko Kamishita, ambos de nacionalidad japonesa.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 NUEVA PREPARACION DE CLOTRIMAZOL

5 La presente invención se refiere a nuevo tipo de preparación de clotrimazol, más particularmente a una nueva preparación en forma de gel, una preparación cremosa y una preparación líquida, útiles para uso externo, y un procedimiento para la preparación de las mismas.

10 Es bien conocido que el clotrimazol, es decir, 1-((2-clorofenil)difenilmetil)-1H-imidazol (fórmula molecular:  $C_{22}H_{17}ClN_2$ , peso molecular: 344,85, punto de fusión: 142-145°C), tiene una excelentes actividades antifúngicas y es útil para el tratamiento de varios tricofitosis, tales como tricofitia pompoliformis, tinea tricofitina, y tricofitia maculovesiculosa. Ya que el clotrimazol es insoluble en agua, normalmente se usa en forma de tintura o unguento. Sin embargo, en el caso de una tintura, el disolvente se  
15 evapora fácilmente cuando se aplica sobre la piel, y por tanto, el clotrimazol precipita en la piel, resultando una absorción insuficiente y efecto terapéutico insuficiente. Además, ya que la tintura no contiene agua, produce una fuerte irritación en la piel, y además, debido a la elevada  
20 fluidez es más difícil de extender y se escurre de la piel, lo que produce precipitación y absorción insuficiente del ingrediente activo.

25 Por otra parte, los unguentos son grasientos y no son agradables cuando se aplican en la piel, y además, el ingrediente activo se absorbe insuficientemente. Además, la superficie aplicada se roza con las ropas, lo que produce una pérdida del ingrediente activo y también ensucia la ropa.

30 Con vistas a superar las desventajas de las tinturas y unguentos convencionales, los inventores han estudiado intensamente para encontrar un nuevo tipo de preparación del

1 clotrimazol. Como resultado, se ha encontrado que el clotri-  
mazol es facilmente soluble en crotamiton (es decir, N-cro-  
tonil-N-etil-o-toluidina) y la disolucion de clotrimazol en  
5 crotamiton es muy util para la preparacion de un nuevo tipo  
de preparacion de clotrimazol, tal como una preparacion en  
forma de gel, preparacion cremosa y una preparacion liquida.

Aunque el clotrimazol es un polvo blanco cristala-  
lino y es facilmente soluble en etanol, cloroformo y tetra-  
cloruro de carbono, es insoluble en agua y eter, y el cloro-  
formo y el tetracloruro de carbono no pueden usarse como di-  
10 solventes en medicina, desde el punto de vista de la toxici-  
dad. El etanol puede usarse como disolvente, pero la tintura  
en la que se utiliza etanol tiene las desventajas que se han  
mencionado anteriormente. Por el contrario, el crotamiton  
es un disolvente excelente para el clotrimazol, debido a  
15 que el crotamiton es tambien util como medicina y por lo  
tanto no hay problema de toxicidad. La disolucion de clotri-  
mazol en crotamiton esta mezclada, con transportadores o di-  
luyentes farmacologicamente aceptables para proporcionar las  
preparaciones deseadas. La disolucion, sola, no puede usar-  
se, porque no contiene agua y penetra menos en la piel, lo  
20 que da una menor absorcion del ingrediente activo.

Un objeto de la presente invencion es proporcio-  
nar un nuevo tipo de preparacion de clotrimazol util para  
uso externo. Otro objeto de la invencion es proporcionar  
una preparacion en forma de gel de clotrimazol. Otro objeto  
25 mas de la invencion es proporcionar una preparacion cremosa  
de clotrimazol. Otro objeto mas de la invencion es proporci-  
onar una preparacion liquida de clotrimazol. Todavia otro  
objeto mas de la invencion es proporcionar un procedimiento  
para la preparacion de preparaciones como se han indicado  
anteriormente. Estos y otros objetos de la invencion se es-  
30 pecifican claramente en la siguiente descripcion:

1 Las preparaciones de la presente invención pueden prepararse por disolución de clotrimazol en crotamiton, y mezcla de la disolución de clotrimazol en crotamiton con transportadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 La preparación en forma de gel externo es una preparación transparente que tiene un pH de 4 a 10 y una viscosidad de 2.000 a 10.000 cps a 20°C, que se prepara mediante mezcla de una disolución de clotrimazol en crotamiton con etanol, que puede contener menos de un 40% en peso, preferiblemente de 5 a 30% en peso, de propilen glicol y una disolución acuosa de un polímero de carboxivinilo, y además mezclando una sustancia básica, con agitación. El contenido de crotamiton en la preparación en forma de gel es del 2 al 10% en peso, con respecto a la cantidad total de la preparación. Se añade etanol o propilen glicol, que contiene etanol, de forma que la disolución de clotrimazol en crotamiton puede mezclarse con agua, manteniendo su transparencia.

15 El etanol incluye, también, etanol desnaturalizado. Se añade etanol o propilen glicol, que contiene etanol, en una cantidad del 30 al 70% en peso, preferiblemente del 40 a 60% en peso, con respecto al peso total de la preparación. Cuando la cantidad de etanol es inferior al 30% en peso, el crotamiton no se mezcla suficientemente con el agua y, por lo tanto, la preparación se separa en dos fases y se pierde la transparencia. Por otra parte, cuando la cantidad es superior al 70% en peso, el etanol tiende a evaporarse y la preparación se hace inestable, y además la preparación produce una irritación no deseada en la piel cuando se aplica. Cuando el propilen glicol se usa junta con el etanol, se inhibe la evaporación de etanol, y por lo tanto se mejora la estabilidad de la preparación. Además, el propilen glicol tiene un efecto mejorador de la retención de humedad cuando se aplica y favorece la penetración

1 del ingrediente activo en la piel. El propilen glicol se  
mezcla con etanol en una cantidad inferior al 40% en peso.  
La cantidad de propilen glicol en la preparación está com-  
prendida, preferiblemente, en el intervalo del 5 al 30% en  
5 peso, con respecto al peso total de la preparación.

A la preparación con forma de gel se le añade  
un polímero de carboxivinilo con vistas a proporcionar una  
viscosidad adecuada a la preparación. El polímero de carbo-  
xivinilo es un polímero de vinilo hidrofílico, con grupos  
carboxilo activos, que se prepara por polimerización de mo-  
10 nómeros que comprenden, predominantemente, ácido acrílico  
(vease: Chem. & Eng. News, Vol. 36, página 64 (Sept. 29,  
1958)). Todos los polímeros de carboxivinilo comerciales  
pueden usarse en la presente invención. Ejemplos adecuados  
son: Carbopol 934, Carbopol 940 y Carbopol 941, que son nom-  
bres comerciales de los productos de Goodrich Chemical. El  
15 polímero de carboxivinilo tiene grupos carboxilo libres y  
su disolución acuosa es ácida. Cuando el polímero de carbo-  
xivinilo se neutraliza con una sustancia básica, se forma  
un gel pegajoso.

La sustancia básica que se usa para la neutraliza-  
20 ción del polímero de carboxivinilo incluye aminas orgánicas,  
tales como una alquilamina, que tiene de 1 a 4 átomos de  
carbono (por ejemplo, metilamina, etilamina, o propilamina),  
una dialquilamina que tiene de 1 a 4 átomos de carbono  
en cada resto alquilo (por ejemplo, dimetilamina, dietilami-  
na, o dipropilamina), una trialquilamina, que tiene de 1 a  
25 4 átomos de carbono en cada resto alquilo (por ejemplo, tri-  
metilamina, trietilamina, o tripropilamina), una alcanola-  
mina, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada resto al-  
canol (por ejemplo, metanolamina, etanolamina, o propanola-  
mina), una dialcanolamina, que tiene de 1 a 4 átomos de car-  
bono en cada resto alcanol (por ejemplo, dimetanilamina,

30

1 dietanolamina, dipropanolamina, o dibutanolamina), una tria-  
canolamina, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono en cada  
resto alcanol (por ejemplo, trimetanolamina, trietanolami-  
5 na, tripropanolamina, o tributanolamina), y trimetilolamino-  
metano, y también incluye bases inorgánicas, tales como  
amoníaco, una disolución acuosa de hidróxidos de metal alcali-  
lino (por ejemplo, hidróxido sódico, o hidróxido potásico).  
Todas estas sustancias básicas pueden dar lugar a un gel  
que tiene una viscosidad similar cuando la disolución acuosa  
de polímero de carboxivinilo se neutraliza con las sustan-  
10 cias básicas.

En la preparación de la preparación en forma  
de gel, una parte en peso de clotrimazol se disuelve, prime-  
ramente, en tres partes, aproximadamente, en peso o más, pre-  
feriblemente 4 ó 5 partes en peso de crótamiton a una tempe-  
15 ratura de menos de 100°C, preferiblemente de 70 a 80°C, apro-  
ximadamente. A la disolución resultante se le añade etanol  
o una mezcla de etanol y propilen glicol y además una diso-  
lución acuosa de polímero de carboxivinilo. A la mezcla se  
le añade, con agitación, una sustancia básica. Mediante la  
adición de la sustancia básica, el polímero de carboxivini-  
20 lo se neutraliza para aumentar la viscosidad de la mezcla  
y se obtiene una preparación en forma de gel transparente,  
en la que todos los componentes están uniformemente disper-  
sados. La preparación en forma de gel así obtenida tiene  
una viscosidad de 2.000 a 100.000 cps y contiene una canti-  
dad de polímero de carboxivinilo de 0,1 a 3,0% en peso, pre-  
25 feriblemente de 0,5 a 1,2% en peso con respecto al peso to-  
tal de la preparación. El polímero de carboxinvinilo se uti-  
liza, normalmente, en forma de una disolución acuosa al 1-  
5% y después de mezclar la disolución acuosa de polímero de  
carboxivinilo con la mezcla de la disolución de clotrimazol  
y otros componenetes, el contenido de polímero de carboxi-  
30

1 vinilo en la preparación en forma de gel se ajusta dentro  
del intervalo anterior, mediante adición de agua. Además,  
la preparación en forma de gel se regula a un pH de 4 a 10,  
preferiblemente de 6 a 9, controlando la cantidad de la sus-  
5 tancia básica. La preparación en forma de gel contiene, nor-  
malmente, de 0,5 a 2,0% en peso de clotrimazol y de 2 a 10%  
en peso de crotamiton, con respecto al peso total de la pre-  
paración.

La preparación cremosa para uso externo de la  
presente invención tiene un pH de 4 a 10 y una viscosidad  
10 de 10.000 a 100.000 cps a 20°C, que son similares a los de  
la preparación en forma de gel anterior, pero esta prepara-  
ción cremosa no contiene etanol y contiene una sustancia  
oleosa y un surfactante no iónico. Es decir, la preparación  
cremosa de clotrimazol se prepara por adición de una sustan-  
15 cia oleosa, un surfactante no iónico y una disolución acu-  
osa de polímero de carboxivinilo a una disolución de clotri-  
mazol en crotamiton, y añadiendo, además, con agitación,  
una sustancia básica.

Por adición de la sustancia oleosa y el surfac-  
tante no iónico, la preparación toma la forma de una cre-  
20 ma, que es uniformemente miscible en agua.

La sustancia oleosa incluye alcoholes grasos su-  
periores, que tiene de 8 a 18 átomos de carbono, tales como  
alcohol octílico, alcohol caprílico, alcohol nonílico, alcohol  
laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico, o alcohol  
estearílico; ácidos grasos monovalentes o divalentes, que  
25 tienen de 8 a 18 átomos de carbono, tales como ácido laúri-  
co, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido  
linoleico, ácido sebácico, o ácido esteárico; ésteres de al-  
quilo de los ácidos mencionados antes, donde el resto alqui-  
lo tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tales como miristato de  
30 isopropilo, sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo, seba-

1 cato de dioctilo, o oleato de decilo; hidrocarburos líquidos o sólidos, tales como parafina líquida u otras parafinas; grasas y aceites, tales como mantequilla de cacao, o lardo; y una mezcla adecuada.

5 El surfactante no iónico para ser incorporado a la preparación cremosa incluye sesquioleato de sorbitan, trioleato de sorbitan, monooleato de sorbitan, monoestearato de sorbitan, monolaurato de sorbitan, monoestearato de polietilen glicol, monooleato de polioxietilen sorbitan, monolaurato de polioxietilen sorbitan, eter de polioxietilen nonilfenilo, eter de polioxietilen cetilo, eter de polioxietilen laurilo, o una mezcla adecuada.

10 Con vistas a proporcionar una viscosidad apropiada a la preparación cremosa, se añade a esta preparación el mismo polímero de carboxivinilo mencionado antes, y además, también se añade la misma sustancia básica mencionada antes con vistas a neutralizar el polímero de carboxivinilo.

15 En la preparación de la crema se disuelve en primer lugar una parte en peso de clotrimazol en 3 partes en peso, aproximadamente, o más, preferiblemente de 4 a 5 partes en peso de crotamiton a una temperatura inferior a 100°C preferiblemente de 70 a 80°C, aproximadamente. A la disolución así obtenida se le añade una sustancia oleosa, un surfactante no iónico y una disolución acuosa de un polímero de carboxivinilo. Después de disolver completamente la sustancia oleosa, calentando opcionalmente, se añade a la mezcla, con agitación, una sustancia básica. La sustancia básica puede usarse en forma de disolución acuosa correspondiente:  
20 Al añadir la sustancia básica, el polímero de carboxivinilo se neutraliza para aumentar la viscosidad de la preparación, y así se obtiene una preparación cremosa en la que los ingredientes están contenidos de manera uniforme y el clotrimazol está disuelta en crotamiton.  
25  
30

1

La crema tiene una viscosidad de 10.000 a 100.000 cps y contiene una cantidad de polímero de carboxivinilo de 0,1 a 0,3% en peso, preferiblemente de 0,5 a 1,2% en peso, con respecto al peso total de preparación. El polímero de carboxivinilo se utiliza, normalmente, en forma de disolución acuosa del 1 a 5% y después de mezclar la disolución acuosa del polímero de carboxivinilo con la mezcla de la disolución de clotrimazol y otros componentes, el contenido de polímero de carboxivinilo en la preparación cremosa se regula dentro del intervalo anterior por adición de agua. Además, la preparación cremosa se regula hasta un pH de 4 a 10, preferiblemente de 5 a 8, controlando la cantidad de la sustancia básica.

5

10

15

La crema contiene de 0,5 a 2,0% en peso de clotrimazol, de 2 a 10% en peso de crotamiton, de 10 a 50% en peso de sustancia oleosa y de 0,5 a 5% en peso del surfactante no iónico, con respecto al peso total de la preparación. Cuando se utiliza una sustancia oleosa sólida, tal como ácidos grasos superiores, la viscosidad de la crema se hace mayor, y por tanto, dicha sustancia sólida debería utilizarse en menor cantidad.

20

25

30

Además, la crema puede incorporarse con propilenglicol. El propilenglicol aumenta, de forma efectiva, la estabilidad de la crema, también mejora la retención de humedad cuando se aplica y también favorece la penetración del ingrediente activo en la piel. El propilenglicol se utiliza en cantidades inferiores al 40% en peso, preferiblemente de 5 a 15% en peso, con respecto al peso total de la preparación. Cuando el propilenglicol se utiliza en cantidades superiores al 40% en peso, la superficie de la piel a la que se aplica la preparación se pone pegajosa y se seca difícilmente debido a que el propilenglicol inhibe la formación de una película de polímero de carboxivinilo. Ade-

1 más, puede añadirse una pequeña cantidad de edetato sódico  
( es decir, etilendiaminotetracetato sódico) a la prepara-  
ción cremosa con el fin de aumentar la estabilidad del po-  
límico de carboxivinilo.

5 La preparación líquida externa es una preparación  
líquida transparente, que se prepara disolviendo una parte  
en peso de clotrimazol en 3 a 5 partes en peso de crotamiton  
y añadiendo a la disolución resultante etanol o propilen gli-  
col que contiene etanol y añadiendo agua, posteriormente, con  
agitación.

10 La preparación líquida de la presente invención  
contiene una cantidad de etanol de 30 a 60% en peso, prefe-  
riblemente, de 40 a 55% en peso, con respecto al peso total  
de la preparación. Cuando contiene una cantidad de etanol  
inferior al 30%, el crotamiton contenido en la preparación  
no está mezclado uniformemente con el agua y está separado  
15 de ella, y por otra parte, cuando la cantidad de etanol es  
demasiado grande, produce una irritación indeseable en la  
piel cuando se aplica. El etanol incluye también etanol des-  
naturalizado, y además, puede contener menos de un 40% en  
peso, preferiblemente de 5 a 30% en peso de propilen gli-  
20 col. El propilen glicol mejora efectivamente la retención  
de humedad cuando la preparación se aplica a la piel y favo-  
rece la penetración del ingrediente activo en la piel, ade-  
más, también inhibe efectivamente la separación del crotami-  
ton y el agua y también inhibe el secado demasiado rápido  
de la preparación aplicada.

25 La preparación líquida contiene de 0,5 a 2,0%  
en peso de clotrimazol, 2 a 10% en peso de crotamiton, 30 a  
60% en peso de etanol o de propilen glicol, que contiene  
etanol, y de 30 a 70% en peso, aproximadamente, de agua pu-  
rificada, con respecto al peso total de la preparación.

30

1 El nuevo tipo de preparación de clotrimazol de  
la presente invención es estable y no da lugar a la precipi-  
tación de cristales durante el almacenamiento o cuando se  
aplica a la piel y puede aplicarse a la piel de manera con-  
vencional. Por ejemplo, una preparación en forma de gel, que  
5 tiene una viscosidad comparativamente baja, puede aplicarse  
directamente a la piel desde un recipiente (por ejemplo, un  
tubo), y por otra parte, la preparación en forma de gel o  
una preparación cremosa que tengan una viscosidad comparati-  
vamente elevada, pueden aplicarse con un dedo. En los casos  
10 de preparaciones en forma de gel y cremosa, cuando son apli-  
cadas a la piel, se ponen en contacto con sales, tales co-  
mo cloruro sódico, que forman parte en cantidades muy peque-  
ñas del sudor o están presentes en la superficie de la piel.  
Por ello, la viscosidad de la preparación disminuye rapida-  
mente, y la preparación se licua y adquiere una capacidad  
15 excelente para extenderse sobre la piel. Posteriormente, se  
forma una película de polímero de carboxivinilo sobre la  
piel, que favorece la absorción del ingrediente activo por  
la piel. Además, la película de polímero de carboxivinilo  
formada se seca fácilmente cuando se pone en contacto con  
20 el aire, y por ello, la superficie de la piel, a la que se  
ha aplicado la preparación, no está pegajosa sino suave.  
Según esto, los inconvenientes de los ungüentos, tales como  
producir manchas en los tejidos o mal tacto pueden ser eli-  
minados. Además, las preparaciones en forma de gel y cremo-  
sa de la presente invención son estables y no tienen los in-  
25 convenientes de los ungüentos convencionales, tales como  
fundirse o licuarse durante el verano y endurecerse o soli-  
dificarse durante el invierno, así como dar lugar a la se-  
paración de las fases acuosa y oleosa. La preparación liqui-  
da de la presente invención contiene agua y, por tanto, pue-  
de aplicarse a la piel sin producir la irritación indesea-

1 ble de las tinturas convencionales.

La presente invención se ilustra mediante los Ejemplos siguientes, que no son limitativos de la misma. En los Ejemplos, se usa etanol del 99,5%, el agua purificada se prepara purificando agua con una resina intercambiadora y la viscosidad se mide a 20°C mediante un viscosímetro de tipo C (Fabricado por Tokyo Keiki Co., Ltd., Japón).

5 Ejemplo 1

Se disuelve clotrimazol (1 gr.) en crotamiton (4 g.) a 70-80°C, aproximadamente, y se le añade etanol (40 gr.), la mezcla se agita, dando una disolución uniforme. A la disolución se le añade, agitando bien, una disolución acuosa al 4% de polímero de carboxivinilo (Carbopol 940) (20 gr.) y se le añade, poco a poco, una disolución acuosa al 10% de trietanolamina (10,8 gr.) y además se le añade agua purificada para obtener en total 100 gr. Después de agitar bien, la mezcla se enfria dando un gel transparente, que tiene una viscosidad de 35.000 cps y un pH de 6,85.

15 Ejemplo 2

Se disuelve clotrimazol (1 gr.) en crotamiton (4gr.) a 70-80°C y se le añade, poco a poco, etanol (40 gr.), dando una disolución uniforme. A la disolución se le añade, agitando bien, una disolución acuosa al 40% de polímero de carboxivinilo (Carbopol 940) (7 gr.) y se le añade, poco a poco, con agitación, una disolución acuosa al 10% de trietanolamina (3,78 gr.), además se añade agua purificada para obtener en total 100 gr. Después de agitarlo bien, la mezcla se enfria, dando un gel transparente, que tiene una viscosidad de 11.000 cps y un pH de 6,92 .

25 Ejemplo 3

30

1            Se disuelve clotrimazol (0,5 gr.) en crotamiton (2  
gr.) a 70-80°C, aproximadamente, y se le añade etanol (40  
gr.), dando una disolución uniforme. A la disolución se le  
añade una disolución acuosa al 4% de polímero de carboxivi-  
5            nilo (Carbopol 940)(40 gr.) y se añade, poco a poco, agitan-  
dolo bien, una disolución acuosa al 20% de monoetanolamina  
(8 gr.), además se le añade agua purificada para obtener  
en total 100 gr. Después de agitar bien, la mezcla se enfria,  
dando un gel transparente que tiene una viscosidad de  
47.000 cps y un pH de 6,79.

10            Ejemplo 4

             Se disuelve clotrimazol (2 gr.) en crotamiton (8 gr.)  
a 70-80°C, aproximadamente, y se le añade etanol (40 gr.),  
dando una disolución uniforme. A la disolución se le añade,  
agitando bien, una disolución acuosa al 4% de polímero de  
15            carboxivinilo (Carbopol 940) (20 gr.), además se le añade,  
poco a poco, con agitación, una disolución acuosa al 10%  
de trietanolamina (8 gr.) y finalmente se le añade agua pu-  
rificada para obtener en total 100 gr. Después de agitar  
bien, la mezcla se enfria, dando un gel transparente, que  
20            tiene una viscosidad de 33.000 cps, y un pH de 5,82.

Ejemplo 5

             Se disuelve clotrimazol (1 gr.) en crotamiton  
(4 gr.) a 70-80°C y se le añade, poco a poco, etanol (40 gr.)  
dando una disolución uniforme. A la disolución se le añade,  
agitando bien, una disolución acuosa al 1% de polímero de  
25            carboxivinilo (Carbopol 940)(15 gr.), se añade, poco a poco,  
una disolución acuosa al 1% de diisopropanolamina (2,0 gr.)  
y además se añade agua purificada para obtener en total  
100 gr. Después de agitar bien, la mezcla se enfria dando  
un gel transparente, que tiene una viscosidad de 2.500 cps  
30

1 y un pH de 8,20.

Ejemplo 6

5 Se disuelve clotrimazol (0,5 gr.) en crotamiton (3 gr.) a 70-80°C, aproximadamente, y se le añade etanol (40 gr.), dando una disolución uniforme. A la disolución se le añade, agitando bien, una disolución acuosa al 4% de polímero de carboxivinilo (Carbopol 940)(40 gr.), se le añade, poco a poco, una disolución acuosa al 10% de diisopropanolamina (4 gr.) y además se añade agua purificada para obtener en total 100 gr. Después de agitar bien, la mezcla se enfría dando un gel transparente, que tiene una viscosidad de 28.000 cps y un pH de 4,92

Ejemplo 7

15 Se disuelve clotrimazol (1 gr.) en crotamiton (4 gr.) a 70°C, aproximadamente, y se añade miristato de isopropilo (10 gr.), propilen glicol (10 gr.), monolaurato de polioxietilen sorbitan (1 gr.), una disolución acuosa al 4% de polímero de carboxivinilo (Carbopol 940) (17 gr.), agua purificada (53 gr.) y una disolución acuosa al 1% de edetato sódico (1,2 gr.). La mezcla se agita constantemente a 70-80°C en un baño de agua y se le añade una disolución acuosa al 2% de hidróxido sódico (2 gr.), además se le añade agua purificada para obtener 100 gr. en total. Después de agitar bien, la mezcla se enfría, dando una preparación cremosa que tiene una viscosidad de 62.000 cps y un pH de 4,30.

Ejemplo 8

30 Se disuelve clotrimazol (2 gr.) en crotamiton (8 gr.) a 70°C, aproximadamente, y se le añade parafina líquida (10 gr.), propilen glicol (10 gr.), eter de polioxietilen

1 laurilo (1 gr.), una disolución acuosa al 4% de polímero de  
carboxivinilo (Carbopol 940)(20 gr.), agua purificada (43  
5 gr.) y una disolución acuosa al 1% de edetato sódico (1,2  
gr.). La mezcla se calienta a 70-80°C, aproximadamente, en  
un baño de agua, y se le añade, con agitación, una disolu-  
ción acuosa al 2% de trietanolamina (4,68 gr.), además se  
le añade agua purificada para obtener en total 100 gr. Des-  
pués de agitar bien, la mezcla se enfría dando una prepara-  
ción cremosa que tiene una viscosidad de 66.000 cps y un  
pH de 4,50.

10

Ejemplo 9

15

20

Se disuelve clotrimazol (0,5 gr.) en crotamiton  
(2 gr.), con calentamiento, y se le añade miristato de iso-  
propilo (10 gr.), propilen glicol (10 gr.), monoestearato  
de polioxietilen sorbitan (1,5 gr.), una disolución acuosa  
al 4% de polímero de carboxivinilo (Carbapol 940)(17 gr.)  
agua purificada (54 gr.) y una disolución acuosa al 1% de  
edetato sódico (1,2 gr.). La mezcla se calienta a 70-80°C,  
aproximadamente, en un baño de agua, y se le añade, con agi-  
tación, una disolución acuosa al 2% de trietilamina (2,95 gr.)  
además se la añade agua purificada para obtener en total  
100 gr. Después de agitar bien, la mezcla se enfría, dando  
una preparación cremosa que tiene una viscosidad de 56.000  
cps y un pH de 4,70

25

Ejemplo 10

30

Se disuelve clotrimazol (1 gr.) en crotamiton (5  
gr.) con calentamiento y se añade miristato de isopropilo  
(10 gr.), eter de polioxietilenlaurilo (1,5 gr.), una diso-  
lución acuosa al 4% de polímero de carboxivinilo (Carbapol  
940)(25 gr.), agua purificada (43 gr.) y una disolución acuo-  
sa al 1% de edetato sódico (1,2 gr.). La mezcla se calienta

1 a 70-80°C, aproximadamente, en un baño de agua y se le añade, con agitación, una disolución acuosa al 2% de hidróxido  
sódico (3 gr.), además se añade agua purificada para obtener en total 100 gr. Después de agitar bien, la mezcla se  
5 enfria dando una preparación cremosa, que tiene una viscosidad de 76.000 cps y un pH de 6,10.

Ejemplo 11

Se disuelve clotrimazol (1 gr.) en crotamiton (5 gr.) a 70°C, aproximadamente, y se le añade miristato de  
10 isopropilo (10 gr.), eter de polioxietilen laurilo (1,5 gr.) una disolución acuosa al 4% de polímero de carboxivinilo (Carbopol 940)(10 gr.), agua purificada (50 gr.) y una disolución acuosa al 1% de edetato sódico (1,2 gr.). La mezcla se calienta a 70-80°C, aproximadamente, en un baño de  
15 agua, y se le añade, con agitación, una disolución acuosa al 10% de hidróxido sódico (1,6 gr.), además se añade agua purificada para obtener en total 100 gr. Después de agitar bien, la mezcla se enfria dando una preparación cremosa que tiene una viscosidad de 22.000 cps y un pH de 7,20.

Ejemplo 12

20 Se disuelve clotrimazol (0,5 gr.) en crotamiton (2 gr.) a 70°C, aproximadamente, y se le añade parafina líquida (5,0 gr.), alcohol estearílico (10 gr.), propilen glicol (10 gr.), eter de polioxietilen cetilo (1,5 gr.), una disolución acuosa al 4% de polímero de carboxivinilo (Carbopol 940)(20 gr.), y agua purificada (40 gr.). La mezcla  
25 se calienta a 70-80°C aproximadamente, en un baño de agua para disolver completamente el alcohol estearílico, y se añade, con agitación, una disolución acuosa al 10% de hidróxido sódico (9 gr.), además se añade agua purificada para  
30 obtener en total 100 gr. Después de agitar bien, la mezcla

1 se enfria dando una preparaci3n cremosa, que tiene una vis-  
cosidad de 75.000 cps y un pH de 8,20.

Ejemplo 13

5 Se disuelve clotrimazol (2 gr.) en crotamiton  
(8 gr.) a 70°C, aproximadamente, y se a~ade parafina l~iqui-  
da (10 gr.) propilen glicol (10 gr.), monolaurato de polioxie-  
tilen sorbitan (1 gr.), una disoluci3n acuosa al 4% de pol~i-  
mero de carboxivinilo (Carbopol 940)(8 gr.), agua purifica-  
da, (60 gr.) y una disoluci3n acuosa al 1% de edetato s3di-  
co (1,2 gr.). La mezcla se calienta a 70-80°C, aproxima-  
mente, en un ba~no de agua, y se a~ade, con agitaci3n conti-  
nua, una disoluci3n acuosa al 2% de hidr3xido s3dico (5,4  
10 gr.), adem3s se a~ade agua purificada para obtener en total  
100 gr. Despu3s de agitar bien, la mezcla se enfria, dando  
una preparaci3n cremosa, que tiene una viscosidad de 13.000  
15 cps y un pH de 6,73.

Ejemplo 14

20 Se disuelve, con agitaci3n, clotrimazol (1 gr.)  
en crotamiton (4 gr.) a 70-80°C, aproximadamente, y se a~a-  
de, con agitaci3n, etanol (40 gr.), adem3s se a~ade, poco a  
poco, a gua para obtener en total 100 gr. de una preparaci3n  
l~iquida incolora, transparente.

Ejemplo 15

25 Se disuelve, con agitaci3n, clotrimazol (0,5 gr.)  
en crotamiton (2,0 gr.) a 70-80°C, aproximadamente, y se  
a~ade, poco a poco, con agitaci3n, etanol (40 gr.), adem3s  
se a~ade, con agitaci3n, agua purificada para obtener en to-  
tal 100 gr. de una preparaci3n l~iquida incolora, transparen-  
te.

30

1 Ejemplo 16

Se disuelve clotrimazol (2 gr.) en crotamiton -  
(8 gr.) a 70-80°C, aproximadamente, y se añade, poco a poco,  
con agitación, etanol (40 gr.), además se añade, poco a po-  
5 co, agua purificada para obtener en total 100 gr. de una -  
preparación líquida incolora, transparente.

Ejemplo 17

10 Se disuelve clotrimazol (1 gr.) en crotamiton -  
(4 gr.) a 70-80°C, aproximadamente, y se añade, poco a po-  
co, con agitación, etanol (30 gr.) y propilen glicol (10 gr.)  
además se añade agua purificada para obtener 100 gr. en to-  
tal de una preparación líquida incolora, transparente.

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la obtención de una com-  
posición de clotrimazol con excelente actividad antifúngica,  
útil para uso externo constituida esencialmente por clotri-  
mazol en crotamitón, un transportador o diluyente y otros -  
aditivos opcionales; cuyo procedimiento comprende:

20 a) disolver el clotrimazol en crotamitón;  
b) añadir a la solución procedente de la etapa an-  
terior uno o más de los ingredientes siguientes: etanol o -  
etanol que contiene menos del 40% en peso de propilenglicol,  
una disolución acuosa de un polímero de carboxivinilo, una  
25 sustancia oleosa, un surfactante no iónico y agua;

c) cuando sea necesario, someter la composición -  
procedente de la etapa anterior a reacción de neutralización  
con una sustancia básica para conseguir un pH de 4 a 10.

30

1                    2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don  
de la preparación contiene una cantidad de clotrimazol de -  
0,5 a 2,0% en peso, una cantidad de crotamiton de 2 a 10%  
en peso, con respecto al peso total de la preparación.

5                    3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don  
de la preparación, en forma de gel, contiene de 0,5 a 2% -  
en peso de clotrimazol, 2 a 10% en peso de crotamiton, 30 a  
70% en peso de etanol o etanol que contiene menos de 40% en  
10                    peso de propilen glicol, 0,1 a 3,0% en peso de polímero de  
carboxivinilo y el resto de agua, y tiene un pH de 4 a 10 y  
una viscosidad de 2.000 a 100.000 cps a 20°C.

                    4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, don  
de el contenido de polímero de carboxivinilo es de 0,5 a -  
1,2% en peso.

15                    5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don  
de la preparación es una preparación cremosa que contiene -  
0,5 a 2,0% en peso de clotrimazol, 2 a 10% en peso de cro-  
tamiton, 10 a 2,0% en peso de una sustancia oleosa, 0,5 a  
20                    5,0% en peso de un surfactante no iónico, 0,1 a 3,0% en pe-  
so de un polímero de carboxivinilo y el resto de agua, y -  
que tiene un pH de 4 a 10 y una viscosidad de 10.000 a -  
100.000 cps a 20°C.

                    6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, don  
de el contenido de polímero de carboxivinilo es de 0,5 a -  
25                    1,2% en peso.

                    7.- Un procedimiento según la reivindicación 5, don  
de la sustancia oleosa es un miembro seleccionado del grupo  
formado por un alcohol graso que tiene de 8 a 18 átomos de  
30                    carbono, un ácido graso que tiene de 8 a 18 átomos de carbo  
no, un ester alquílico de un ácido graso, en el que el res-

1 to alquilo tiene de 1 a 18 átomos de carbono y el ácido gra-  
so tiene de 8 a 18 átomos de carbono, un hidrocarburo líqui-  
do o sólido y una grasa o aceite.

5 8.- Un procedimiento según la reivindicación 5, don-  
de el propilen glicol se incorpora en una cantidad inferior  
al 40% en peso, con respecto al peso total de la prepara-  
ción.

10 9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de la preparación es una preparación líquida que contiene  
de 0,5 a 2% en peso de clotrimazol, de 2 a 10% en peso de  
crotamiton, de 30 a 60% en peso de etanol o etanol que con-  
tiene menos del 40% en peso de propilen glicol y el resto  
de agua.

15 10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de la preparación es una preparación cremosa que contiene  
de 0,5 a 2,0% en peso de clotrimazol, 2 a 10% en peso de -  
crotamiton, 10 a 50% en peso de la sustancia oleosa, 0,5 a  
5,0% en peso del surfactante no iónico, 0,1 a 3,0% en peso  
del polímero de carboxivinilo y el resto de agua y que tie-  
ne un pH de 4 a 10 y una viscosidad de 10.000 a 100.000 -  
cps a 20°C.

20 11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, don-  
de la preparación es una preparación líquida que contiene  
de 0,5 a 2,0% en peso de clotrimazol, 2 a 10% en peso de -  
crotamiton, 30 a 60% en peso de etanol o propilen glicol -  
que contiene etanol y el resto de agua.

25 12.- Se reivindica por último como objeto sobre el -  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION DE  
30 CLOTRIMAZOL.

1

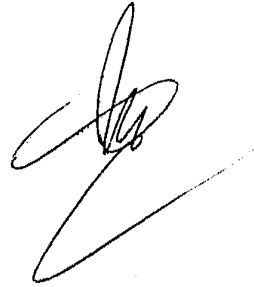
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintiuna páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 20 Julio 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30