



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 640**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/08** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61K 47/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **95916014 .4**  
86 Fecha de presentación : **19.04.1995**  
87 Número de publicación de la solicitud: **0715856**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **12.06.1996**

54 Título: **Composición antifúngica para uso externo siendo retenida por la capa córnea.**

30 Prioridad: **06.05.1994 JP 6-94243**  
**12.12.1994 JP 6-307521**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.03.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.03.2008**

73 Titular/es:  
**TOKO YAKUHI KOGYO KABUSHIKI KAISHA**  
**14-25, Naniwa-cho, Kita-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 530, JP**

72 Inventor/es: **Kamishita, Takuzo y**  
**Miyazaki, Takashi**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 293 640 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Composición antifúngica para uso externo siendo retenida por la capa córnea.

**5 Campo técnico**

La presente invención tiene que ver con una composición antifúngica para uso externo, conteniendo como principio activo un agente antifúngico que tiene una alta afinidad por la queratina. Más concretamente, la presente invención se refiere a una composición antifúngica para uso externo, siendo retenida por la capa córnea, la cual contiene una sustancia líquida oleosa, el crotamitón, para aumentar la penetración dentro de la capa córnea del agente antifúngico, que tiene una alta afinidad por la queratina, por la que dicho agente antifúngico es más retenido por la capa córnea.

**Técnica anterior**

En la micosis superficial, los hongos invaden principalmente dentro de la capa córnea epidérmica, y crecen allí dentro. De este modo, para exhibir unas excelentes actividades farmacológicas en el tratamiento de la micosis superficial, los agentes antifúngicos deberían permanecer a una alta concentración, durante un tiempo prolongado, en la capa córnea epidérmica infectada, además de su potente actividad antifúngica.

Recientemente, para lograr el propósito anterior, se han desarrollado y utilizado prácticamente agentes antifúngicos que tienen una alta afinidad por la queratina, los cuales exhiben efectos clínicos en el tratamiento de la micosis superficial, únicamente mediante una sola aplicación al día. Sin embargo, para obtener una suficiente afinidad por la capa córnea epidérmica, los agentes antifúngicos deberían ser formulados a fin de que puedan penetrar dentro de la capa córnea epidérmica. Sin embargo, estos agentes antifúngicos que tienen una alta afinidad por la queratina son bastante difíciles de disolver, y es difícil aumentar su solubilidad cuando se incorporan en la base. Por consiguiente, no es suficiente la penetración de estos agentes dentro de la capa córnea epidérmica para formar una composición antifúngica para uso externo, la cual sea retenida por la capa córnea, utilizando la alta afinidad del agente antifúngico activo por la queratina, de por sí en el máximo.

**30 Revelación de la invención**

Los presentes inventores han estudiado intensamente para mejorar la penetración dentro de la capa córnea de los agentes antifúngicos, que tienen una alta afinidad por la queratina, y la retentividad de la misma, y han descubierto que, cuando se formula una composición para uso externo incorporando una sustancia líquida oleosa, el crotamitón, los agentes antifúngicos que tienen una alta afinidad por la queratina muestran una penetración mejorada dentro de la capa córnea, así como una retentividad mejorada en la capa córnea, y finalmente han consumado la presente invención.

Más concretamente, se ha descubierto que, en la preparación de composiciones para uso externo conteniendo como principio activo un agente antifúngico que tenga una alta afinidad por la queratina, mediante incorporación con crotamitón, el cual pueda disolver bien dichos agentes antifúngicos y muestre una buena penetración dentro de la capa córnea, se intensifica la penetración de dichos agentes antifúngicos dentro de la capa córnea y, además, dichos agentes antifúngicos están más íntimamente unidos a los componentes de la capa córnea epidérmica, y fijados a ella.

En la composición para uso externo de la presente invención, una sustancia líquida oleosa, el crotamitón, puede ser incorporada a ella añadiéndola y mezclándola simultáneamente cuando se mezcle un agente antifúngico, que tenga una alta afinidad por la queratina, con una base convencional para uso externo, pero, preferentemente, el agente antifúngico que tiene una alta afinidad por la queratina sea previamente disuelto utilizando diversos disolventes, durante lo cual, las sustancias líquidas oleosas mencionadas antes, tales como el salicilato de metilo, etc., sean añadidas a eso en cantidad suficiente para disolver completamente dicho agente antifúngico, y después la solución resultante es incorporada dentro de una base convencional para uso externo, mediante un método convencional, y la mezcla se combina y formula mediante un método convencional. Alternativamente, cuando el agente antifúngico pueda ser completamente disuelto en la anteriormente mencionada sustancia líquida oleosa, tal como el salicilato de metilo, etc., dicho agente antifúngico es disuelto en estas sustancias líquidas oleosas sin utilizar ningún otro disolvente, y después la solución resultante es incorporada dentro de una base convencional para uso externo. Además, se pretende que la anterior sustancia líquida oleosa, el crotamitón, muestre actividades farmacológicas complementarias como agente externo por sí mismo, y pueda aumentar más la actividad del agente antifúngico activo.

El agente antifúngico que tiene una alta afinidad por la queratina, utilizado en la presente invención, abarca, por ejemplo, agentes antifúngicos bencilamina (por ejemplo, clorhidrato de butenafina, etc.), agentes antifúngicos de imidazol (por ejemplo, bifonazol, clorhidrato de neticonazol, ketoconazol, lanocanazol, etc.), agentes antifúngicos alilamina (por ejemplo, clorhidrato de terbinafina, etc.), agentes antifúngicos de morfolina (por ejemplo, clorhidrato de amorolfina, etc.), agentes antifúngicos de ácido tiocarbámico (por ejemplo, liranaftato, etc.) y otros, el cual está contenido en una cantidad del 0'5 al 3'0% en peso, preferentemente en una cantidad del 1'0 al 2'0% en peso, basado en el peso total de la composición.

La sustancia líquida oleosa utilizada en la presente composición antifúngica para uso externo, siendo retenida en la capa córnea, que es el crotamitón, es utilizada en cantidad suficiente para disolver completamente un agente antifúngico, que tenga una alta afinidad por la queratina, durante el procedimiento de disolver previamente dicho

## ES 2 293 640 T3

agente antifúngico utilizando diversos disolventes, o en cantidad suficiente para disolver completamente dicho agente antifúngico en el caso de no utilizar disolvente, y es habitualmente utilizado en una cantidad del 1'0 al 10% en peso basado en el peso total de la composición. Además, cuando sea necesario utilizar una gran cantidad de una sustancia líquida oleosa para disolver un agente antifúngico que tenga una alta afinidad por la queratina, o cuando un agente antifúngico no pueda ser disuelto completamente en una sustancia líquida oleosa, se pueden utilizar dos o más sustancias líquidas oleosas.

La composición antifúngica para uso externo de la presente invención, siendo retenida en la capa córnea, se formula en cualquier preparación farmacéutica convencional para aplicación epidérmica, esto es, unguento, crema, gel, crema gel, loción, solución, etc. Estas preparaciones se pueden preparar mediante un método convencional, utilizando un agente antifúngico que tenga una alta afinidad por la queratina, dichas sustancias líquidas oleosas y diversas bases convencionales para preparaciones externas, pero preferentemente, como se mencionó antes, se disuelve previamente un agente antifúngico utilizando uno o más sustancias líquidas oleosas, tales como el crotamitón, o utilizando dichas sustancias líquidas oleosas junto con otros disolventes tales como un alcohol inferior (por ejemplo, etanol, etc.), un alcohol polivalente (por ejemplo, 1,3-butilenglicol, polietilenglicol 400, etc.), una sustancia líquida oleosa (por ejemplo, miristato de isopropilo, adipato de diisopropilo, octildodecanol, etc.), un surfactante (por ejemplo, lauromacrogol, estearato de polioxil-40, etc.) y otros, y la solución resultante es incorporada dentro de una base convencional para preparaciones externas, y se mezcla y forma mediante un método convencional.

Por ejemplo, en la preparación de un unguento se utilizan vaselina, ceras, parafinas, aceites vegetales, plastibase, polietilenglicol, etc., como base externa.

En la preparación de una crema, se utilizan grasas y aceites, ceras, ácidos grasos superiores, alcoholes superiores, ésteres de ácidos grasos, agua purificada, alcoholes polivalentes, agentes emulsificantes, etc.

En la preparación de un gel, se utilizan bases para geles constando de un polímero de carboxivinilo, un compuesto básico hidrosoluble (por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, alcanolaminas, etc.), hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, agua purificada, alcoholes inferiores, alcoholes polivalentes, polietilenglicol y otros.

En la preparación de una crema gel, además de las anteriores bases para geles, se utilizan un agente emulsificante (preferentemente surfactantes no iónicos), una sustancia líquida oleosa (por ejemplo, parafina, miristato de isopropilo, 2-octildodecanol, etc.) y otros.

En la preparación de lociones y soluciones, se utilizan alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol, isopropanol, etc.) y alcoholes polivalentes (por ejemplo, glicerina, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etc.) y agua purificada.

En cualquiera de las preparaciones anteriores, también se puede incorporar cualquier otro aditivo habitualmente incorporado en las preparaciones epidérmicas, tales como antioxidantes, conservantes, humectantes, agentes quelantes y otros. Aquellas preparaciones se pueden preparar de acuerdo con las condiciones convencionales para las preparaciones epidérmicas convencionales.

### Mejor manera de llevar a cabo la invención

La composición de la presente invención es ilustrada más detalladamente mediante los Ejemplos siguientes.

#### Ejemplo 1

##### *Ungüento*

Se prepara un unguento mediante la formulación siguiente.

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Ketoconazol	0'5
Crotamitón	5'0
Salicilato de glicol	3'0
Plastibase	91'5
<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

A plastibase se añade una solución de ketoconazol en crotamitón y salicilato de glicol, la cual se prepara calentando a unos 70 a 80°C, y la mezcla se agita bien y se amasa para dar un unguento.

## ES 2 293 640 T3

### Ejemplo 2

#### Ungüento

5 Se prepara un ungüento mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
10	Lanocanazol	2'0
	Crotamitón	5'0
	Polietilenglicol 400	40'0
15	Polietilenglicol 4000	53'0
	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

20 Se disuelve polietilenglicol 4000 calentando en un baño de agua, y a eso se añade una solución de lanocanazol en crotamitón y polietilenglicol 400, la cual se prepara calentando a unos 70 a 80°C, y se agita bien la mezcla y, después de eso, se enfría y amasa hasta que llegue a ser semisólida, para dar un ungüento.

### 25 Ejemplo 4

#### Ungüento

30 Se prepara un ungüento mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
35	Clorhidrato de terbinafina	1'0
	Crotamitón	10'0
40	Solución acuosa de hidróxido sódico al 2%	10'0
	Sesquioleato de sorbitán	6'0
45	Octildodecanol	5'0
	Vaselina blanca	68'0
50	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

55 Se disuelve vaselina blanca calentando en un baño de agua, y a eso se añade una solución de clorhidrato de terbinafina en crotamitón, solución acuosa de hidróxido sódico al 2%, sesquioleato de sorbitán y octildodecanol, la cual se prepara calentando a unos 70 a 80°C, y se agita bien la mezcla y, después de eso, se enfría y amasa hasta que llegue a ser semisólida, para dar un ungüento.

60

65

## ES 2 293 640 T3

### Solución acuosa de hidróxido

	<b>sódico al 2%</b>	<b>3'0</b>
5	<b>Vaselina blanca</b>	<b>25'0</b>
	<b>Alcohol estearílico</b>	<b>15'0</b>
	<b>Propilenglicol</b>	<b>10'0</b>
10	<b>Laurilsulfato sódico</b>	<b>1'5</b>
	<b>Lauromacrogol</b>	<b>2'0</b>
15	<b>Parahidroxibenzoato de etilo</b>	<b>0'025</b>
	<b>Parahidroxibenzoato de butilo</b>	<b>0'015</b>
	<b>Agua purificada</b>	<b>39'96</b>
20	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

25 Se disuelve el clorhidrato de terbinafina en salicilato de glicol, aceite de menta, una solución acuosa de hidróxido sódico al 2% y lauromacrogol, calentando a unos 70 a 80°C. A eso se añade vaselina blanca, alcohol estearílico y parahidroxibenzoato de butilo, y la mezcla se disuelve y se agita bien en un baño de agua, y se mantiene a unos 70 a 80°C en el baño de agua. A la mezcla se añade una solución de los otros componentes, la cual es preparada previamente disolviéndolos en agua purificada y calentando a unos 70 a 80°C. Se combina bien la mezcla y se agita hasta que llegue a ser semisólida, para dar una preparación en crema.

### 30 Ejemplo 5

#### *Preparación en Crema*

35 Se prepara una crema mediante la formulación siguiente.

	<u><b>Componentes</b></u>	<u><b>Cantidad</b></u>
	<b>Lanoconazol</b>	<b>1'0</b>
40	<b>Crotamitón</b>	<b>10'0</b>
	<b>I-Mentol</b>	<b>2'0</b>
45	<b>Solución acuosa de hidróxido</b>	
	<b>sódico al 2%</b>	<b>10'0</b>
	<b>Vaselina blanca</b>	<b>10'0</b>
50	<b>Cetanol</b>	<b>5'0</b>
	<b>Alcohol estearílico</b>	<b>15'0</b>
55	<b>Propilénglicol</b>	<b>10'0</b>
	<b>Laurilsulfato sódico</b>	<b>1'0</b>
	<b>Lauromacrogol</b>	<b>2'0</b>
60	<b>Parahidroxibenzoato de etilo</b>	<b>0'025</b>
	<b>Parahidroxibenzoato de butilo</b>	<b>0'015</b>
65	<b>Agua purificada</b>	<b>33'96</b>
	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

## ES 2 293 640 T3

Se disuelve el lanoconazol en crotamitón, l-mentol, una solución acuosa de hidróxido sódico al 2% y lauromacrogol, calentando a unos 70 a 80°C. A eso se añade vaselina blanca, cetanol, alcohol estearílico y parahidroxibenzoato de butilo, y se disuelve la mezcla calentando y agitando bien en un baño de agua, y se mantiene a unos 70 a 80°C en el baño de agua. A la mezcla se añade una solución de los otros componentes, la cual es preparada previamente disolviéndolos en agua purificada y calentando a unos 70 a 80°C. Se combina bien la mezcla y se agita hasta que llegue a ser semisólida, para dar una preparación en crema.

### Ejemplo 6

#### Preparación en Crema

Se prepara una crema mediante la formulación siguiente.

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Clorhidrato de amorolfina	1'0
Crotamitón	5'0
Salicilato de metilo	2'0
Adipato de diisopropilo	10'0
Solución acuosa de hidróxido sódico al 2%	5'0
Monooleato de glicerina lipófilo	5'0
Plastibase	72'0
<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

Se disuelve el clorhidrato de amorolfina en crotamitón, salicilato de metilo, adipato de diisopropilo, una solución acuosa de hidróxido sódico al 2% y monooleato de glicerina lipófilo, calentando a unos 70 a 80°C, y a eso se añade plastibase. Se combina bien la mezcla y se agita hasta que llegue a ser homogénea, para dar una preparación en crema.

### Ejemplo 7

#### Preparación en Crema

Se prepara una crema mediante la formulación siguiente.

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Liranaftato	1'0
Crotamitón	10'0
Aceite de menta	3'0
Adipato de diisopropilo	5'0
Vaselina blanca	25'0
Alcohol estearílico	25'0
1,3-Butilenglicol	5'0
Sesquioleato de sorbitán	2'0
Estearato de polioxil-40	5'0
Parahidroxibenzoato de metilo	0'025
Parahidroxibenzoato de propilo	0'015
Agua purificada	18'96
<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

## ES 2 293 640 T3

Se disuelve el liranaftato en crotamitón, aceite de menta, adipato de diisopropilo, sesquioleato de sorbitán y estearato de polioxil-40, calentando a unos 70 a 80°C, y a eso se añade vaselina blanca, alcohol estearílico y parahidroxibenzoato de propilo. La mezcla se disuelve y agita bien calentando en un baño de agua, y se mantiene a unos 70 a 80°C. A la mezcla se añade una solución de los otros componentes, la cual es previamente preparada disolviéndolos en agua purificada y calentando a unos 70 a 80°C, y la mezcla se combina y agita bien hasta que llegue a ser semisólida, para dar una preparación en crema.

### Ejemplo 8

#### 10 *Preparación en Gel*

Se prepara un gel mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
15	Bifonazol	0'5
	Crotamitón	1'0
20	Alcohol desnaturalizado	66'5
	Hidroxipropilmetilcelulosa	0'5
25	1,3-Butilénlicol	5'0
	Solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4%	25'0
30	Diisopropanolamina	1'5
	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

35 Se disuelve el bifonazol en una mezcla de crotamitón, una parte de alcohol desnaturalizado y 1,3-butilénlicol agitando bien. Por separado, a una mezcla homogénea de hidroxipropilmetilcelulosa en una parte de alcohol desnaturalizado se añade una solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4% y se agita. A eso se añade diisopropanolamina, y se homogeniza la mezcla agitando para dar una base para gel. A la base para gel se añade la anterior solución conteniendo el bifonazol, y se agita homogéneamente la mezcla para dar una preparación en gel.

### 40 Ejemplo 9

#### *Preparación en Gel*

45 Se prepara un gel mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
50	Clorhidrato de neticonazol	1'0
	Crotamitón	1'0
	Salicilato de metilo	2'0
55	Alcohol desnaturalizado	60'4
	Hidroxipropilmetilcelulosa	1'0
60	1,3-Butilénlicol	5'0
	Solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4%	25'0
65	Diisopropanolamina	0'6
	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

## ES 2 293 640 T3

5 Se disuelve el clorhidrato de neticonazol en una mezcla de crotamitón, salicilato de metilo, una parte de alcohol desnaturalizado y 1,3-butilenglicol agitando bien. Por separado, a una mezcla homogénea de hidroxipropilmetilcelulosa en una parte de alcohol desnaturalizado se añade una solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4% y se agita, y a eso se añade diisopropanolamina, y se homogeniza la mezcla agitando para dar una base para gel. A la base para gel se añade la anterior solución conteniendo clorhidrato de neticonazol, y se agita homogéneamente la mezcla para dar una preparación en gel.

### 10 Ejemplo 10

#### Preparación en Gel

Se prepara un gel mediante la formulación siguiente.

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Clorhidrato de terbinafina	3'0
Crotamitón	10'0
Alcohol desnaturalizado	50'5
Hidroxipropilmetilcelulosa	1'0
Polietilenglicol 400	10'0
Solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4%	25'0
Diisopropanolamina	0'5
<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

35

Se disuelve el clorhidrato de terbinafina en una mezcla de crotamitón, una parte de alcohol desnaturalizado y polietilenglicol 400 con buena agitación. Por separado, a una mezcla homogénea de hidroxipropilmetilcelulosa en una parte de alcohol desnaturalizado se añade una solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4% y se agita, y a eso se añade diisopropanolamina, y se homogeniza la mezcla agitando para dar una base para gel. A la base para gel se añade la anterior solución conteniendo clorhidrato de terbinafina, y se agita homogéneamente la mezcla para dar una preparación en gel.

45

(Tabla pasa a página siguiente)

50

55

60

65

## ES 2 293 640 T3

### Ejemplo 11

#### *Preparación en Crema gel*

5 Se prepara una crema gel mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
10	Bifonazol	1'0
	Crotamitón	3'0
	Aceite de menta	1'0
15	Octildodecanol	10'0
	Monoestearato de glicerina	0'5
20	Alcohol estearílico	25'0
	Monoestearato de	
	polietilenglicol (45E.O.)	0'5
25	1,3-Butilenglicol	5'0
	Solución acuosa de polímero	
30	de carboxivinilo al 4%	30'0
	Solución acuosa de hidróxido	
	sódico al 2%	27'5
35	Agua purificada	21'5
	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

40 Se disuelve el bifonazol en una mezcla de crotamitón, aceite de menta, octildodecanol, monoestearato de glicerina y monoestearato de polietilenglicol (45 E.O.), calentando a unos 70 a 80°C. Por separado, a una solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4% se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%, 1,3-butilenglicol y agua purificada, y se homogeniza la mezcla agitando para dar un gel sustrato, y se calienta a unos 70 a 80°C. Al gel sustrato se añade la anterior solución conteniendo el principio activo, y se emulsifica y mezcla homogéneamente para dar una  
45 preparación en crema gel.

### Ejemplo 12

#### *Preparación en Crema gel*

50 Se prepara una crema gel mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
55	Ketoconazol	2'0
	Salicilato de glicol	10'0
	Crotamitón	5'0
60	Aceite de menta	3'0
	Adipato de diisopropilo	15'0
	Monoestearato de glicerina	2'0
65	Monoestearato de polioxil-40	2'0
	1,3-Butilenglicol	5'0

## ES 2 293 640 T3

<b>Solución acuosa de polímero</b>	
<b>de carboxivinilo al 4%</b>	<b>25'0</b>
<b>Solución acuosa de hidróxido</b>	
<b>sódico al 2%</b>	<b>10'0</b>
<b>Agua purificada</b>	<b>21'0</b>
<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

Se disuelve el ketoconazol en una mezcla de salicilato de glicol, crotamitón, aceite de menta, adipato de diisopropilo, monoestearato de glicerina y monoestearato de polioxil-40, calentando a unos 70 a 80°C. Por separado, a una solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4% se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%, 1,3-butilenglicol y agua purificada, y se homogeniza la mezcla agitando para dar un gel sustrato, y se calienta a unos 70 a 80°C. Al gel sustrato así obtenido se añade la anterior solución conteniendo el principio activo, y se emulsifica y mezcla homogéneamente para dar una preparación en crema gel.

### Ejemplo de Referencia 1

#### *Preparación en Crema gel*

Se prepara una crema gel mediante los mismos componentes que los del anterior Ejemplo 16, excepto el salicilato de glicol, el crotamitón y el aceite de menta, de la misma manera que en el Ejemplo 16.

<u><b>Componentes</b></u>	<u><b>Cantidad</b></u>
<b>Ketoconazol</b>	<b>2'0</b>
<b>Adipato de diisopropilo</b>	<b>15'0</b>
<b>Monoestearato de glicerina</b>	<b>2'0</b>
<b>Monoestearato de polioxil-40</b>	<b>2'0</b>
<b>1,3-Butilenglicol</b>	<b>5'0</b>
<b>Solución acuosa de polímero</b>	
<b>de carboxivinilo al 4%</b>	<b>25'0</b>
<b>Solución acuosa de hidróxido</b>	
<b>sódico al 2%</b>	<b>10'0</b>
<b>Agua purificada</b>	<b>39'0</b>
<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

## ES 2 293 640 T3

### Ejemplo 13

#### *Preparación en Crema gel*

5 Se prepara una crema gel mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
10	<b>Clorhidrato de terbinafina</b>	<b>1'0</b>
	<b>Crotamitón</b>	<b>5'0</b>
15	<b>Miristato de isopropilo</b>	<b>10'0</b>
	<b>Lauromacrogol</b>	<b>2'0</b>
	<b>1,3-Butilénglicol</b>	<b>5'0</b>
20	<b>Solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4%</b>	<b>30'0</b>
25	<b>Solución acuosa de hidróxido sódico al 2%</b>	<b>35'0</b>
	<b>Agua purificada</b>	<b>12'0</b>
30	<b>Total:</b>	<b>100'0 g</b>

35 Se disuelve el clorhidrato de terbinafina en una mezcla de crotamitón, miristato de diisopropilo, lauromacrogol y una solución acuosa de hidróxido sódico al 2%, calentando a unos 70 a 80°C. Por separado, a una solución acuosa de polímero de carboxivinilo al 4% se añaden la restante solución acuosa de hidróxido sódico al 2%, 1,3-butilénglicol y agua purificada, y se homogeniza la mezcla agitando para dar un gel sustrato, y se calienta a unos 70 a 80°C. Al gel sustrato así obtenido se añade la anterior solución conteniendo el principio activo, y se emulsifica y se mezcla homogéneamente para dar una preparación de crema gel.

40

### Ejemplo 14

#### *Preparación en Solución*

45 Se prepara una solución mediante la formulación siguiente.

	<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
50	<b>Bifonazol</b>	<b>1'0</b>
	<b>Crotamitón</b>	<b>5'0</b>
55	<b>Polietilénglicol 400</b>	<b>10'0</b>
	<b>Agua purificada</b>	<b>12'0</b>
	<b>Alcohol desnaturalizado</b>	<b>c. s.</b>
60	<b>Total:</b>	<b>100'0 ml</b>

65 Se disuelve el bifonazol en una mezcla de crotamitón y polietilénglicol 400, calentando a unos 70 a 80°C. A la mezcla se añade agua purificada, y a eso se añade además alcohol desnaturalizado, y se homogeniza la mezcla mediante agitación. Se ajusta el volumen total de la misma a 100 ml, y se filtra la mezcla para dar una preparación en solución.

## ES 2 293 640 T3

### Ejemplo de Referencia 2

#### *Preparación en Solución*

- 5 Se prepara una solución mediante los mismos componentes que los del Ejemplo 20, excepto el crotamitón, de la misma manera que en el Ejemplo 20.

	<u><b>Componentes</b></u>	<u><b>Cantidad</b></u>
10	<b>Bifonazol</b>	<b>1'0</b>
	<b>Polietilenglicol 400</b>	<b>10'0</b>
15	<b>Agua purificada</b>	<b>20'0</b>
	<b>Alcohol desnaturalizado</b>	<b>c. s.</b>
20	<b>Total:</b>	<b>100'0 ml</b>

### Ejemplo 15

#### *Preparación en Solución*

- 25 Se prepara una solución mediante la formulación siguiente.

	<u><b>Componentes</b></u>	<u><b>Cantidad</b></u>
30	<b>Clorhidrato de neticonazol</b>	<b>3'0</b>
	<b>Crotamitón</b>	<b>5'0</b>
35	<b>Salicilato de metilo</b>	<b>1'0</b>
	<b>Metil etil cetona</b>	<b>20'0</b>
	<b>Propilenglicol</b>	<b>10'0</b>
40	<b>Alcohol desnaturalizado</b>	<b>c. s.</b>
	<b>Total:</b>	<b>100'0 ml</b>

- 45 Se disuelve el clorhidrato de neticonazol en una mezcla de crotamitón, salicilato de metilo y metil etil cetona. A la mezcla se añade propilenglicol y alcohol desnaturalizado, y se homogeniza la mezcla mediante agitación. Se ajusta el volumen total de la mezcla a 100 ml, y se filtra la mezcla para dar una preparación en solución.

### Experimento 1

- 50 *Ensayo de penetración de agentes antifúngicos en la capa córnea*

- 55 Se ensayó la penetración dentro de la capa córnea de la crema gel del Ejemplo 16 anterior (mencionada como Preparación A en Crema gel), la preparación en crema gel del Ejemplo de Referencia 1 (mencionada como Preparación B en Crema gel), la preparación en solución del Ejemplo 20 (mencionada como Preparación A en Solución) y la preparación en solución del Ejemplo de Referencia 2 (mencionada como Preparación B en Solución) de la manera siguiente:

#### *Método*

- 60 Se aplicó una preparación de prueba a un área de 5 x 5 cm en el interior de la parte superior del brazo humano, a una dosis de 10 ml ó 10 g, y se dejó estar durante 6 horas. La composición de ensayo que permaneció en la parte aplicada fue quitada con un algodón absorbente remojado con solución acuosa de etanol al 70%. Después, se aplicó una cinta de celofán a la superficie de la piel en la misma área, y se presionó con ella, y se arrancó para tener la capa córnea desprendida. Estos procedimientos mediante la cinta de celofán fueron repetidos diez veces, utilizando cada vez una nueva cinta de celofán, y la capa córnea fue completamente desprendida. Se recogieron las cintas de celofán así obtenidas, y se extrajeron con etanol. Mediante cromatografía líquida de alta resolución se determinó la cantidad de bifonazol o ketoconazol (agente antifúngico activo en una composición de ensayo) en la capa córnea.

## ES 2 293 640 T3

Resultados: En la Tabla 1 se muestran los resultados.

TABLA 1

<b>Preparación de ensayo</b>	<b>Cantidad de ketoconazol en la capa córnea (µg)</b>	<b>Cantidad de bifonazol en la capa córnea (µg)</b>
<b>Preparación A de crema gel (Ejemplo 16)</b>	<b>18'13</b>	<b>-</b>
<b>Preparación B de crema gel (Ejemplo de Referencia 1)</b>	<b>1'05</b>	<b>-</b>
<b>Preparación A en solución (Ejemplo 20)</b>	<b>-</b>	<b>14'23</b>
<b>Preparación B en solución (Ejemplo de Referencia 2)</b>	<b>-</b>	<b>8'48</b>

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

**REIVINDICACIONES**

5 1. El empleo de una composición constando, como principios activos, de crotamitón y un agente antifúngico seleccionado del grupo que se compone de clorhidrato de butenafina, bifonazol, clorhidrato de neticonazol, ketoconazol, lanoconazol, clorhidrato de terbinafina, clorhidrato de amorolfina y liranaftato, en donde el crotamitón está contenido en una cantidad del 1 al 10% en peso basado en el peso total de la composición, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la micosis superficial.

10 2. El uso conforme a la reivindicación 1, en donde el agente antifúngico se selecciona del grupo que se compone de ketoconazol, bifonazol y terbinafina.

15 3. El empleo de una de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el agente antifúngico está contenido en dicha composición en una cantidad del 0'5 al 3'0% en peso de dicho agente antifúngico, basado en el peso total de la composición.

4. El empleo de una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición está en forma de un ungüento, una preparación en crema, una preparación en gel, una preparación en crema gel, o una preparación en solución.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65