

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480025358.4

[51] Int. Cl.

A61K 8/00 (2006.01)

A61K 8/04 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 11 月 29 日

[11] 公开号 CN 1870962A

[22] 申请日 2004.7.9

[21] 申请号 200480025358.4

[30] 优先权

[32] 2003.7.22 [33] US [31] 10/625,038

[86] 国际申请 PCT/US2004/023501 2004.7.9

[87] 国际公布 WO2005/009376 英 2005.2.3

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.3

[71] 申请人 勒埃斯有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 李子君 贾瓦哈拉尔·C·帕雷克

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任
公司

代理人 刘 慧 杨 青

权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 2 页

[54] 发明名称

稳定型铝/锆防汗溶液

[57] 摘要

本发明公开了高浓度的具有增强的效力的稳定型铝-锆水溶液,其不含有氨基酸和多元醇。所述铝-锆盐选自四氯水合铝/锆、五氯水合铝/锆和八氯水合铝/锆,其中所述盐的铝对锆(Al/Zr)的原子比分别落在曲线图的阴影区 A、B 和 C 内,其中四氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 2 到约 6,金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.25;五氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10,金属/氯化物的原子比为约 1.5 到约 1.65;以及八氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10,金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.5。

1. 高效的稳定型水性防汗溶液，其基本上包括以无水固体重量百分比计为约 15%到约 40%的选自四氯水合铝/锆、五氯水合铝/锆和八氯水合铝/锆的盐，其中所述盐的铝对锆 (Al/Zr) 的原子比分别落在曲线图的阴影区 A、B 和 C 内，其中四氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 2 到约 6, 金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.25; 五氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10, 金属/氯化物的原子比为约 1.5 到约 1.65; 以及八氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10, 金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.5。

2. 权利要求 1 所述的防汗溶液，其中盐为八氯水合铝/锆。

3. 权利要求 1 所述的防汗盐，其中盐为四氯水合铝/锆。

4. 权利要求 1 所述的防汗盐，其中盐为五氯水合铝/锆。

5. 权利要求 2 所述的防汗盐，其中无水盐的百分比为约 20%到约 40%。

6. 权利要求 3 所述的防汗盐，其中无水盐的百分比为约 20%到约 40%。

7. 权利要求 4 所述的防汗盐，其中无水盐的百分比为约 20%到约 40%。

8. 权利要求 1 所述的防汗溶液，其经过干燥成为粉末。

9. 制备不含氨基酸和多元醇的稳定型氯-锆盐溶液的方法，包括将由式 $\text{Al}_2(\text{OH})_{6-a}\text{X}_a$ 所示的碱式卤化铝和硝酸铝与由式 $\text{ZrO}(\text{OH})_b\text{X}_{2-b}$ 所

示的锆化合物在不大于约 80℃ 的温度下混合并使其反应，在式 $\text{Al}_2(\text{OH})_{6-a}\text{X}_a$ 中，X 为 Cl、Br 或 NO_3 ，其中 a 为约 1 到 2，在式 $\text{ZrO}(\text{OH})_b\text{X}_{2-b}$ 中，b 为 0 到 1.3 的数值，X 为 Cl、Br 和/或 NO_3 。

10. 权利要求 9 所述的方法，其中反应在室温下进行。

11. 权利要求 9 所述的方法，其中在反应中使用的碱式卤化铝和硝酸铝通过使(a)铝粉，(b)卤化铝或硝酸铝溶液和(c)水在大于约 85℃ 的温度下反应制备而成。

12. 权利要求 9 所述的方法，其中碱式卤化铝和硝酸盐通过将约 50%的水合氯化铝与 AlCl_3 或 HCl 混合并在约室温到约回流温度范围内反应约 0.5 小时到 2 天制备而成。

13. 权利要求 9 所述的方法，其中卤化锆复合物通过将碱式碳酸锆与盐酸或二氯化锆在约 50-70℃ 温度下混合直到溶液变澄清制备而成。

14. 权利要求 13 所述的方法，其中卤化锆复合物在约 80-100℃ 下加热 0.5 到 4 小时。

15. 权利要求 9 所述的方法，其中铝-锆溶液经过干燥成为粉末。

16. 滚珠型制剂，其中权利要求 1 所述的溶液作为活性成分。

17. 透明凝胶剂，其中权利要求 1 所述的溶液作为活性成分。

18. 防汗棒型剂，其中权利要求 8 所述的粉末作为活性成分。

稳定型铝/锆防汗溶液

本发明涉及改善的稳定型铝-锆防汗溶液，其避免包杂氨基酸和多元醇并具有高效力，并涉及所述防汗溶液的生产方法。

背景技术

公知铝-锆化合物是有效防汗剂。然而，锆物质的存在降低了相应的铝-锆防汗溶液的稳定性，因为锆水解物质在相对低的 pH 条件下较聚合型铝物质易沉淀。加入氨基酸如甘氨酸使相应的铝-锆防汗溶液稳定。锆和甘氨酸之间的配合(coordination)使锆物质稳定，避免其在水性溶液中凝胶化(gel up)。已知各种专利提到了市售的铝-锆-甘氨酸盐(ZAG)和含有甘氨酸的组合物，其中 Zr:甘氨酸的重量比为约 1: 1。尽管不希望被任何特定理论束缚，据信甘氨酸的加入降低了相应的铝-锆防汗剂的效力，因为在锆和甘氨酸之间存在配合。

例如，美国专利 4,775,528、5,114,705、5,225,187、5,486,347、5,589,196、5,955,064、6,066,314、6,074,632、EP 0 653 203 A1 公开了含有甘氨酸和多元醇的防汗组合物。在尚未授权的 2003 年 6 月 28 日提交的美国专利申请 10/185,299 中描述了稳定型高效铝-锆防汗溶液，其通过除去甘氨酸和引入多元醇制备而成。尽管向铝-锆防汗溶液中引入多元醇而不引入甘氨酸增加了防汗剂的效力，其也倾向于向相应的防汗活性物质引入了不希望的粘性。因此，非常希望具有有效的稳定型铝-锆溶液，其既不含甘氨酸又不含多元醇。

授权给 Beekman 的美国专利 2,906,668 描述了铝-锆防汗剂，其通过长时间加热锆盐化合物与羟基氯化铝(aluminum hydroxychloride)物质制备而成；或通过加热二氯化锆、以及氯化铝和铝金属的水溶液直到反应完成而制备。两种方法都使用了热处理以及制备过程中凝胶

的形成。加工过程中凝胶的形成通常得到有效性较差的防汗组合物。

授权给 Grade 的美国专利 2,854,382 涉及水性组合物，其含有约 5 重量%到约 30 重量%的铝-锆盐和 0 重量%到 17 重量%的氨基酸。在该专利中提及了氨基酸的加入量与铝-锆盐的浓度直接相关。30 重量%的铝-锆溶液需要约 17.5 重量%的氨基酸，20 重量%的防汗盐溶液需要约 11.5 重量%的氨基酸。事实上，本发明人发现当盐的浓度为约 10 重量%或更少时，不需要加入氨基酸用于防止溶液胶凝。然而，据信锆物质在稀的铝-锆中基本上聚合，从而导致相应的防汗溶液的效力降低。非常希望提供浓的稳定型铝-锆防汗溶液，其在生产上既非常有效又非常经济。

非常希望制造浓的稳定型铝-锆防汗溶液，其既非常有效又非常经济。

现在我们在两种情况下可在室温(RT)下制备稳定型铝-锆防汗溶液。第一，以低的金属/氯化物(M/Cl)原子比，即约 0.9 到约 1.25，制备具有优异稳定性的铝-锆四盐溶液；第二，以较高的 Al/Zr 原子比，即约 6 到约 10，制备稳定型铝-锆八盐和铝-锆五盐溶液，在两种情况下，铝-锆防汗溶液都具有优异的稳定性。

因此，从提供更经济且非常有效的防汗剂的角度以及从现有技术状态的角度出发，希望提供具有高的活性成分含量的稳定型铝-锆防汗组合物，其不包杂氨基酸或多元醇。

发明内容

本发明提供新型的铝-锆(Al-Zr)组合物，其包括以无水固体(A.S.)重量百分比计为约 15%到约 40%的来自特定的铝锆盐即选自四氯水合铝-锆、八氯水合铝-锆和五氯水合铝-锆的防汗剂活性成分、以及约 60 到约 85 重量%的水。本发明提供生产稳定型铝-锆有效防汗溶液的方法，

即，制备有效的经济型溶液的方法，其中铝和锆充分起到防汗剂的作用，并且不需要向防汗组合中加入氨基酸稳定剂或多元醇。

根据本发明的方法，要制备高效的稳定型水性防汗溶液，其基本上包括以无水固体重量百分比计为约 15 %到约 40 %的选自四氯水合铝/锆、八氯水合铝/锆和五氯水合铝/锆的盐，其中四氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 2 到约 6，金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.25；八氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10，金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.5，以及五氯水合铝/锆的 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10，金属/氯化物的原子比为约 1.5 到约 1.65。

附图说明

图 1 为根据本发明获得的溶液的 ^{27}Al NMR 色谱图，

图 2 为本发明的防汗溶液在 RT 和 50°C 下粘度稳定性-时间曲线图。

发明详述

可通过将由式 $\text{Al}_2(\text{OH})_{6-a}\text{X}_a$ 所示的碱式卤化铝和硝酸铝与由式 $\text{ZrO}(\text{OH})_b\text{X}_{2-b}$ 所示的锆化合物在不大于 80°C 的温度(优选室温)下混合，制备不含氨基酸和多元醇的稳定型铝-锆防汗溶液，在式 $\text{Al}_2(\text{OH})_{6-a}\text{X}_a$ 中，X 为 Cl、Br 或 NO_3 ，其中 a 为约 1 到 2 使得所述碱式卤化铝的铝:阴离子的比为 2 到 1，在式 $\text{ZrO}(\text{OH})_b\text{X}_{2-b}$ 中，b 为 0 到 1.3 的数值，X 为 Cl、Br 或 NO_3 。

碱式卤化铝可通过以下两种方法中的任一种制备。第一，通过授权给 Parekh 的美国专利 5,908,616 的方法制备，即，使(a)铝粉，(b)卤化铝或硝酸铝溶液和(c)水在大于约 85°C 的温度下反应。第二，在约 RT-约回流温度下将约 50%水合氯化铝与 AlCl_3 或 HCl 混合并使其反应约 0.5 小时到 2 天。

卤化锆复合物可通过将碱式碳酸锆与盐酸或二氯化锆在高温下

混合制备。一旦形成溶液，将其在约 80°C-约 100°C 温度下加热 0.5 小时到 4 小时以除去锆溶液中存在的 CO₂。

优选的溶液含有约 25%到约 35%的无水固体，其无粘性并且易于制备；并含有大量的活性防汗物质；并且是稳定的，不需要加入另外的相对昂贵的稳定剂。如上所述，发现适用于本发明所进行选择 Al/Zr 盐选自盐，即，四氯水合铝/锆、五氯水合铝/锆、和八氯水合铝/锆，并且：对于四氯水合铝/锆，其 Al/Zr 的原子比为约 2 到约 6 并且金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.25；对于五氯水合铝/锆，其 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10 并且金属/氯化物的原子比为约 1.5 到约 1.65；以及对于八氯水合铝/锆，其 Al/Zr 原子比为约 6 到约 10 并且金属/氯化物的原子比为约 0.9 到约 1.5。

得到的铝-锆防汗溶液含有大量的无水固体活性成分，为约 20-约 40%，优选约 25-约 35 重量%，最优选约 30-约 35 无水固体重量%。铝-锆防汗溶液可通过常规方法如喷雾干燥和/或冷冻干燥进行干燥。

铝复合物的聚合度可通过高效液相色谱法(HPLC)测定。首先洗脱出分子量最大的 Al 物质，定为 I 带，II 带和 III 带表示处于中间分子量的 Al 复合物。IV 带表示分子量最低的 Al 复合物，包括单体和二聚物。测定一个或多个峰的相对面积以表征所形成的铝复合物中聚合性物质的分布。本发明人观察到具有低 M/Cl 比的铝-锆四盐溶液总体上具有高百分比的 IV 带 HPLC 图形，其随着 M/Cl 比的增加而降低。这一变化趋势与在铝-锆-甘氨酸防汗溶液中观察到的现象类似。

使用串联的 Phenominex 柱和 Waters 柱获得 HPLC 色谱图。将 2 重量%的铝样品通过 45 微米过滤器过滤，在 10 分钟内，使用 0.01 N 硝酸溶液作为流动相进行色谱分析。

通过布氏粘度剂测量新型铝-锆溶液的稳定性，通过在室温下放置

时观察到溶液粘度无显著变化来定量表征稳定型溶液。

使用 ^{27}Al 核磁共振(NMR)测量铝-锆盐溶液中铝的结构。使用 Tecmag Libra System SDS 360-1 收集溶液的 ^{27}Al NMR 图谱。收集约 +150 to -150 ppm 的数据。铝-锆四盐溶液的 ^{27}Al NMR 表明形成大量的低分子量的铝物质。低分子量的铝物质的量随着 M/Cl 原子比的增加而降低。

本质上可见，本发明提供了制备具有高效力的，即，具有高比例的低分子量铝物质并且不含多元醇和氨基酸稳定剂的铝和锆的稳定型防汗溶液。

本发明将通过以下实施例进一步进行说明。在实施例中，除非另外说明，份数为重量份数，无水固体含量以%A. S.表示。

实施例 1

将 1528 份碱式氯化铝(BAC, 10.73% Al, 11.89% Cl)与 244 份 ZrOCl_2 混合，然后加入 228 份水，将混合物在 RT 下混合 1 小时，过滤，得到澄清无色溶液。化学分析如下：8.22% Al; 3.22% Zr; 12.0% Cl ; M/Cl 的比为 1.0，以及 35.6 的%A. S.。该溶液的初始粘度为 14.0 cps，其在 RT 下 1 年后增加到 26.0 cps。粘度-时间曲线如图 2 所示。

以与实施例 1 类似的方式进行实施例 2、3、4、5 和 6，不同之处在于在某些情况下使用羟基氯化锆(ZHC)，其通常在与 BAC 混合之前在 90°C 加热 2 小时。结果如表 1 所示。

表 1

| 实施例 | Al/Zr 比 | M/Cl 比 | % A. S. | 粘度(cps) | IV 带% |
|-----|---------|--------|---------|---------|-------|
| 2 | 3.6 | 0.96 | 33.0 | 22.0 | 53.7 |
| 3 | 3.6 | 1.25 | 33.7 | 8.0 | 36.8 |
| 4 | 6.5 | 1.06 | 33.0 | 8.0 | 47.8 |
| 5 | 6.5 | 1.56 | 31.2 | 10.0 | 15.8 |
| 6 | 8.2 | 1.58 | 31.6 | 4.0 | 22.0 |

尽管已经参考具体实施方案描述了本发明，但本发明并不受到所述实施方案的限制。可对组成和比例作各种改变而仍然能获得本发明的技术效果。因此，本发明仅受到权利要求书的限制。

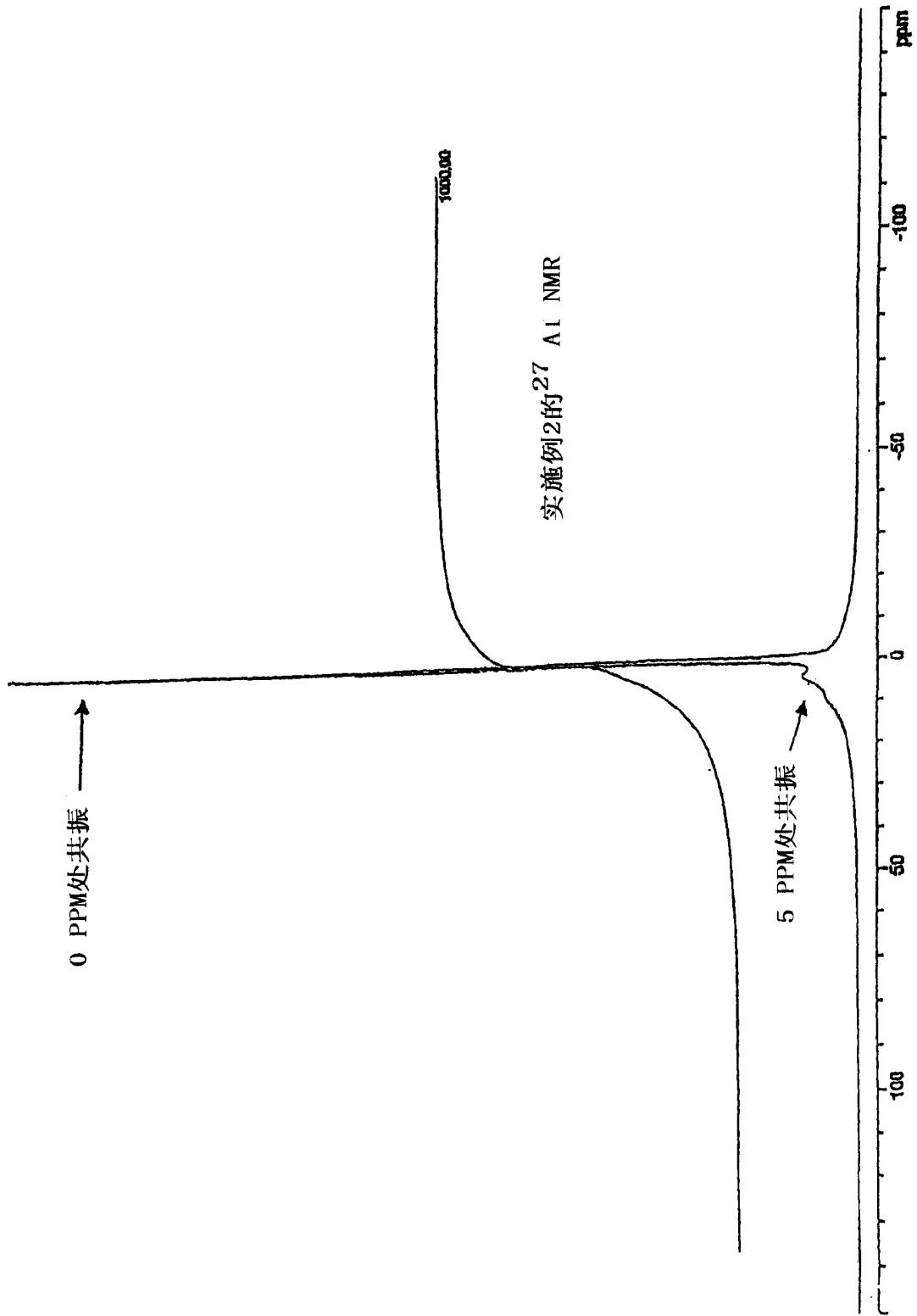


图1

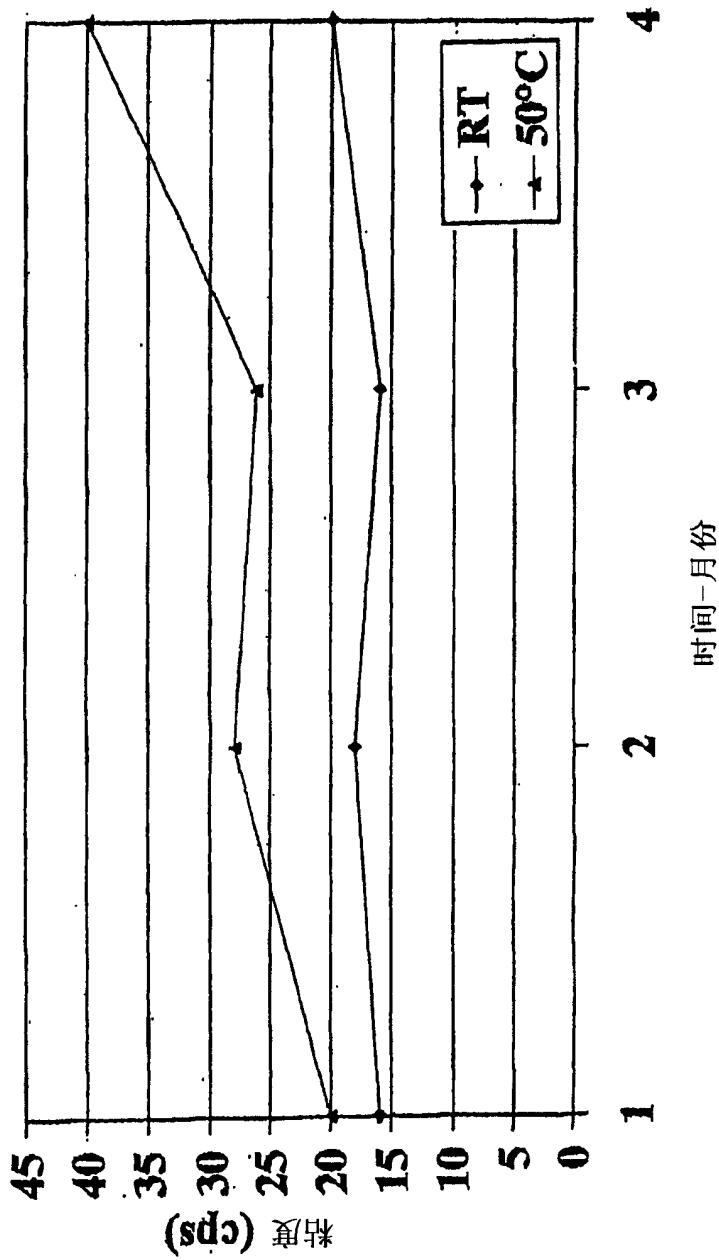


图2