

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 850**

51 Int. Cl.:
A61K 8/28 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04076700 .6**
96 Fecha de presentación: **26.10.1998**
97 Número de publicación de la solicitud: **1464329**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.10.2004**

54 Título: **Procedimiento para estabilizar agentes activos antitranspirantes**

30 Prioridad:
29.10.1997 US 959874

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2012

73 Titular/es:
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY
300 PARK AVENUE
NEW YORK, NY 10022-7499, US

72 Inventor/es:
Tang, Xiaozhong;
Esposito, Anthony;
Potechin, Kathy;
Vincenti, Paul Joseph y
Mattai, Jairajh

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 388 850 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

Procedimiento para estabilizar agentes activos antitranspirantes.

Esta es una aplicación divisional del documento EP-A-1.027.031

La presente invención se refiere a procedimientos para estabilizar composiciones cosméticas de aluminio y zirconio.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la estabilización de especies de zirconio pequeñas en soluciones acuosas de sales de glicina, aluminio y zirconio (ZAG) y en composiciones preparadas con las mismas tales como agentes antitranspirantes. Las sales de ZAG comerciales comunes contienen glicina como agente de tamponamiento, y la relación glicina/Zr es aproximadamente 1:1. Sin embargo, en solución acuosa, tal como en la fase acuosa de un producto de gel antitranspirante, se produce la polimerización del zirconio a lo largo del tiempo, reduciéndose de este modo la eficacia. La presente invención proporciona un método para mejorar la estabilización de dichas soluciones. La polimerización de zirconio en soluciones acuosas de ZAG se reduce de formar significativa a lo largo del tiempo aumentando la cantidad de aminoácido, tal como glicina, para evitar la formación de especies de zirconio de peso molecular más alto.

15 **Antecedentes de la invención**

Se sabe que las sales antitranspirantes, tales como clorhidrex de aluminio (también denominadas sales polímeras de clorhidrex de aluminio y abreviadamente en esta memoria como "ACH") y las sales de glicina, aluminio y zirconio (abreviado en esta memoria como "ZAG", complejos de "ZAG" o "AZG"), contienen una variedad de especies polímeras y oligómeras con pesos moleculares (MW) comprendidos en el intervalo de 100-500.000. Se ha demostrado clínicamente que, en general, cuanto más pequeñas son las especies más elevada es la eficacia en la reducción del sudor. Diversos esfuerzos se han centrado en (1) cómo seleccionar los componentes de ACH y ZAG que afectan al rendimiento de estos materiales como agentes antitranspirantes y desodorantes y (2) cómo manipular estos componentes para obtener y mantener la presencia de tipos más pequeños de estos componentes.

Estos esfuerzos han incluido el desarrollo de técnicas analíticas. La cromatografía de exclusión por tamaños ("SEC") y la cromatografía de permeación en gel ("GPC") son métodos frecuentemente usados para obtener información sobre la distribución de polímeros en soluciones de sales antitranspirantes. Con columnas cromatográficas apropiadas, se pueden detectar al menos cinco grupos distintos de especies polímeras en una ZAG, apareciendo en un cromatograma como picos 1, 2, 3, 4 y un pico conocido como "5,6". El pico 1 corresponde a las especies de Zr más grandes (mayores de 120-125 Å). Los picos 2 y 3 corresponden a las especies de aluminio más grandes. El pico 4 corresponde a las especies de aluminio más pequeñas (oligómeros de aluminio) y se ha correlacionado con una eficacia mejorada tanto de sales de ACH como de ZAG. El pico 5,6 corresponde a las especies de aluminio más pequeñas. El tiempo de retención relativo ("Kd") para cada uno de estos picos varía dependiendo de las condiciones experimentales.

Se han encontrado diversos enfoques analíticos para caracterizar los picos de ACH y varios tipos de agentes activos de ZAG en "Antiperspirant Actives – Enhanced Efficacy Aluminium-Zirconium-Glycine (AZG) Salts" de Dr. Allan H. Rosenberg (Cosmetics and Toiletries Worldwide, Fondots, D.C: ed., Hartfordshire, GB: Aston Publishing Group., 1993, páginas 252, 254-256). Usando GPC, Rosenberg describe cuatro picos identificados como AlKd 0,0; 0,24; 0,40; y 0,60. El ACH activado se identifica como un material que tiene un contenido de AlKd0,4 enriquecido. Rosenberg indica que las sales de AZG activado con un contenido de AlKd0,4 enriquecido no dan lugar necesariamente a un rendimiento mejorado en el uso antitranspirante y destaca que las distribuciones de polímeros de zirconio son más importantes que el enriquecimiento del AlKd0,4 en pronosticar eficacia clínica, siendo las distribuciones de polímeros de zirconio de pesos moleculares más bajas las más deseadas.

Los esfuerzos para obtener sales antitranspirantes con eficacia mejorada han incluido el desarrollo de procedimientos para obtener mejores tipos de ACH tales como el calentamiento de soluciones de ACH con o sin elevada presión para despolimerizar especies más grandes en especies de pico 4. Se pueden encontrar ejemplos en la Patente de EE.UU N° 4.359.456 de Gosling et al. Puesto que las soluciones de ACH se pueden usar como materiales de partida para sales de glicina, aluminio y zirconio (ZAG o AZG), también se puede usar el calentamiento de soluciones de ACH para enriquecer los oligómeros de pico 4 antes del secado por pulverización. Dicho enfoque, sin embargo, no se dirige directamente a la cuestión de las especies de zirconio.

La Patente de EE.UU. 4.775.528 de Callaghan et al. describe la formación de una composición antitranspirante sólida que tiene una relación atómica de Al: Zr de 6:1 a 1:1; el perfil de GPC del agente antitranspirante en solución dio una relación de al menos 2:1 para la relación pico4/pico 3. Esta referencia especifica que el hidrocloreto de zirconio se mezcla con la solución de clorhidróxido de aluminio antes de que se complete la etapa de secado por pulverización. Se hace hincapié en la optimización de la química del aluminio y no hay discusión de ningún efecto sobre la química del zirconio.

- 5 Ha habido algunos esfuerzos previos en la utilización de glicina en sales antitranspirantes. Por ejemplo, la Solicitud de Patente Europea 0 499 456 A2 asignada a Bristol-Myers Squibb Company describe un complejo de ZAG y un procedimiento para preparar dicho complejo que comprende mezclar hidroxícloruro de zirconio, una especie de aluminio-cloro seleccionada y un aminoácido en solución acuosa y, opcionalmente secar la solución acuosa para obtener una sal de ZAG seca.
- La Patente de EE.UU. Número 4.435.382 de Shin et al muestra la formación de complejos de sales de aluminio/zirconio con glicina para alterar la solubilidad de dichas sales en un vehículo de alcohol anhidro para hacer que las sales sean menos solubles y se pueden suspender fácilmente en el mismo.
- 10 La Patente de EE.UU. Número 5.518.714 de Park describe agentes antitranspirantes particularmente adecuados para productos de bola en los que se puede evitar la disolución del agente activo antitranspirante en etanol o isopropanol anhidro incluyendo un compuesto seleccionado de los que tienen una función de nitrógeno básica (tal como glicina).
- 15 La Patente de EE.UU. Número 4.871.525 de Giovanniello et al describe un complejo de glicinato de hidroxil-haluro de aluminio y zirconio que tiene una actividad antitranspirante mejorada, en el que la glicina se usa para evitar la formación de gel. La relación de Zr a glicina es inferior a 1:1 (véase la columna 5, líneas 36-39).
- La Patente de EE.UU. Número 5.225.187 de Carmody muestra un procedimiento para preparar soluciones concentradas de aluminio/zirconio/glicina, que pueden producir una solución que tiene de 45 a 50% de sólidos. La relación de Zr a glicina está comprendida en el intervalo de 0,8:1-1,2:1 (véase la columna 3, líneas 64-66).
- 20 La Patente de EE.UU. Número 5.589.196 de Callaghan et al describe una composición antitranspirante que incluye hidroxí-cloruro de zirconio y clorohidróxido de aluminio, que puede contener un aminoácido neutro tal como glicina en una cantidad de glicina a hidroxí-cloruro de zirconio de 1:1.
- 25 La Patente de EE.UU. Número 5.643.558 de Provancal et al muestra un procedimiento para prepara una sal antitranspirante de aluminio/zirconio de eficacia mejorada en un alcohol polihidroxilado, en el que se puede añadir una sal glicinato alcalino al alcohol polihidroxilado antes de añadir la sal para subir el pH del producto recuperado. Este glicinato de zinc está presente además de cualquier glicina en la sal de Al/Zr.
- La Solicitud de Patente Europea 0 047 650 A2 asignada a la Empresa Procter & Gamble describe una composición antitranspirante obtenida formando un complejo estable soluble en agua que incluye una combinación de un compuesto de aluminio, un compuesto de zirconio, un aminoácido neutro y un compuesto ácido inorgánico. El amino ácido está presente en una menor proporción.
- 30 La Solicitud de Patente Europea EP 0 653 203 A1 de Rosenberg et al describe un procedimiento para preparar una sal de ZAG con una alta actividad antitranspirante. Según esta referencia, se añade glicina a los materiales de partida de Zr a temperatura ambiente, y la Zr/glicina mezclada se mezcla con el material de partida de clorhidrato de aluminio inmediatamente antes del secado por pulverización en una operación continua o semicontinua.
- 35 El documento WO 9614052 A1 describe un método para preparar sales antitranspirantes de aluminio-zirconio de eficacia mejorada que contienen altos niveles de sales de glicinato alcalino.
- El documento EP 599775 A1 describe el uso de glicinato de zinc para controlar el pH con el fin de estabilizar composiciones en barra de gel antitranspirantes que comprenden complejos de aluminio-zirconio-glicina.
- 40 Se ha sugerido también el secado por pulverización de AZG dentro de un intervalo de tiempo preestablecido para fijar las distribuciones deseadas de los picos 4 en un polvo. Véase "New Antiperspirant Salt Technology" de Rosenberg, A. (Cosmetics and Toiletries Worldwide, Fondots, D.C. ed. Hartfordshire, GB: Aston Publishing Group, 1993, páginas 214-218).
- Los procedimientos previos para preparar sales activas incluyen generalmente un método descrito mediante el siguiente esquema de reacción I:
- ZrOCl ó ZrOHCl + glicina + agua → Solución A
- 45 Solución A + Al(OH)₃Cl + agua → Solución B
- 50 La glicina se usa en una cantidad hasta una relación Zr/glicina de 1:1. La solución B luego se seca por pulverización inmediatamente para obtener la forma en polvo fina de la sal activa; sin embargo, la estabilización de especies polímeras de Zr pequeñas, en soluciones acuosas altamente concentradas (por encima de 10% en peso) (por ejemplo, en el intervalo de 10 a 50% en peso, basado en el peso total de la solución) durante periodos de tiempo prolongados, sigue siendo todavía un reto.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona procedimientos para estabilizar composiciones o componentes cosméticos de aluminio y zirconio según las reivindicaciones 1, 2, 5, 7, 9, 11 ó 13.

5 En particular, la presente invención comprende procedimientos para estabilizar soluciones acuosas de sales basadas en aluminio y zirconio con un aminoácido, especialmente glicina (o una mezcla de aminoácidos) en una relación seleccionada de zirconio:aminoácido. Se pueden preparar diluciones adicionales de la solución acuosa (por ejemplo, con agua) que conserven la estabilidad, es decir, presenten una polimerización reducida de las especies de zirconio pequeñas como se evaluó después de cierto periodo de tiempo. Se puede añadir también el aminoácido a una solución acuosa que tiene un componente de zirconio, tal como $ZrOCl_2$ y/o $ZrO(OH)Cl$, mezclado con un ACH, que tiene propiamente un contenido mejorado de especies de aluminio más pequeñas, durante la síntesis de la solución de ZAG. En cualquier caso, las relaciones en peso de Zr:glicina finales usadas para formar el propio agente activo o usadas para formar composiciones cosméticas preparadas según esta invención, están comprendidas en el intervalo de 1:1,2 a 1:5, más particularmente de 1:2 a 1:4, y especialmente en el intervalo de 1:2 a 1:3. Mediante la reducción de la polimerización de las especies de zirconio pequeñas con una elevada cantidad de aminoácido o aminoácidos, se mantiene la eficacia de la sal antitranspirante. Además, se pueden mejorar también la duración de almacenamiento y la eficacia de los productos antitranspirantes que contienen soluciones de ZAG.

Las realizaciones preferidas de la presente invención pueden estabilizar especies de zirconio pequeñas en una solución acuosa de ZAG, en las que la solución acuosa de estas sales tendrá una formación reducida de especies de zirconio de peso molecular más alto. El procedimiento puede proporcionar soluciones de glicina, aluminio y zirconio que tienen una estabilidad mejorada mediante el uso de un aminoácido tal como glicina en una cantidad mayor que 1:1 de aminoácido:Zr. La solución de glicina, aluminio y zirconio estabilizada se puede formular en productos cosméticos que tienen una eficacia mejorada y una mayor duración de almacenamiento. La presente invención puede proporcionar un procedimiento para producir soluciones de aluminio, zirconio-glicina que tienen una eficacia mejorada en composiciones antitranspirantes y/o desodorantes y que no requiere una etapa de secado por pulverización inmediata.

Descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra perfiles de GPC para soluciones de una ZAG particular (Q5-7167 AAZG de Summit Research Labs, Somerset, New Jersey). El cromatograma (a) muestra un perfil de GPC de una solución de una ZAG recién preparada. El cromatograma (b) muestra la misma muestra después de 1 mes de envejecimiento a temperatura ambiente.

La Figura 2 es un cromatograma de GPC de una solución de ZAG (Rezal 36-G de Reheis Inc., Berkeley Heights, NJ).

La Figura 3 es un perfil de ICP de la ZAG descrita en la Figura 2 (Rezal 36-G) después de eluir desde la columna de GPC.

35 La Figura 4, muestra perfiles de GPC para soluciones de una ZAG como la descrita en la Figura 2. El cromatograma (a) muestra un perfil de GPC de una solución de la ZAG recién preparada. El cromatograma (b) muestra el perfil después de 3 meses de envejecimiento a temperatura ambiente.

La Figura 5 muestra perfiles de GPC para soluciones de una ZAG particular (AZP-902 de Reheis Inc., Berkeley Heights, NJ). El cromatograma (a) muestra el perfil de una solución recién preparada. El cromatograma (b) muestra el perfil de una muestra después de 30 días de envejecimiento a temperatura ambiente. El cromatograma (c) muestra el perfil de una muestra después de 30 días de envejecimiento a temperatura ambiente con 5% de glicina añadida posteriormente (relación Zr:glicina de 1:2)

45 La Figura 6 muestra perfiles de GPC para soluciones de una ZAG del tipo descrito en la Figura 1. El cromatograma (a) muestra un perfil de GPC de una solución de una ZAG recién preparada. El cromatograma (b), muestra el perfil de una muestra después de 30 días de envejecimiento a temperatura ambiente. El cromatograma (c) muestra el perfil de una muestra después de 30 días de envejecimiento a temperatura ambiente con 5% de glicina añadida posteriormente (relación Zr:glicina de 1:2).

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención está dirigida a un método para estabilizar soluciones acuosas de sales de aluminio y zirconio tales como sales de glicina, aluminio y zirconio (ZAG) y composiciones cosméticas formadas con las mismas, en las que la relación en peso de Zr:aminoácido está comprendida en el intervalo de 1:1,2 a 1:5, más particularmente de 1:2 a 1:4 y especialmente en el intervalo de 1:2 a 1:3. El método incluye añadir al menos un aminoácido a una solución acuosa que comprende zirconio o bien antes o después de preparar la solución.

Por estabilizada se entiende que la composición formada con el aminoácido adicional conserva aproximadamente la misma cantidad de especies de zirconio más pequeñas presentes en la muestra inicial según se evalúa mediante GPC después de al menos 30 días de envejecimiento a temperatura ambiente.

5 Los tipos de sales basadas en aluminio y zirconio que se pueden usar en esta invención incluyen los que están comúnmente considerados materiales activos antitranspirantes y que contienen zirconio. Estos son, a modo de ejemplo (y no de carácter limitante) hidroxí-cloruro de zirconio, complejo de aluminio, zirconio y glicina (por ejemplo, triclorohidrex-glicina de aluminio y zirconio, pentaclorohidrex-glicina de aluminio y zirconio, tetraclorohidrex-glicina de aluminio y zirconio y octoclorohidrex-glicina de aluminio y zirconio) en las que los complejos de tri, tetra y pentaclorhidrato-glicina de aluminio y zirconio son complejos de coordinación de tri, tetra, y pentaclorhidrato de aluminio y zirconio y glicina en los que algunas moléculas de agua, normalmente coordinadas al metal han sido desplazadas por la glicina. Más particularmente, incluyen sales metálicas activas antitranspirantes ilustrativas tetraclorhidrex-glicina de aluminio y zirconio que tiene un contenido mejorado de especies de aluminio más pequeñas; por ejemplo, Reach AZP-908 y Reach 902, cada uno fabricado por Reheis Inc. Berkeley Heights, New Jersey, que son complejos de coordinación de tetraclorhidrato de aluminio, zirconio y glicina en los que algunas moléculas de agua normalmente coordinadas al metal han sido desplazadas por la glicina; y Q5-7167 AAZG de Summit Research Labs, Somerset, New Jersey. Un ejemplo de una sal habitual que no tiene un contenido mejorado de especies de aluminio más pequeñas incluye Rezal 36-G y una sal de tetra-ZAG de Reheis Inc., Berkeley Heights, New Jersey.

Ejemplos incluso más particulares de dichas sales incluyen:

20 Tetraclorhidrex de aluminio y zirconio

Reach AZP-701, Reach AZP-902, Reach AZP-908, Reach AZP-255, Reach AZP-855, Rezal-36, Westchlor ZR 35B, Summit AZG-368, Summit AZG-369, Summit AZG-370, Summit Q5-7155 AAZG, y Summit Q5-7167 AAZG.

Triclorhidrex de aluminio y zirconio

25 Reach AZZ-902, Reach AZZ-855, Reach AZZ-908, Rezal-33, Westchlor ZR 30B, Westchlor ZR 58B, Westchlor ZR 60B, Summit Q5-7160 AZAG y Summit AZG5-7164.

Octaclorohidrex de aluminio y zirconio

Reach AZO-902, Reach AZO-908, y Westchlor ZR82B.

Pentaclorohidrex de aluminio y zirconio

Rezal-67 y Westchlor ZR 80B

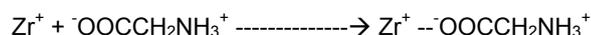
30 Se pueden usar también sales de nitrato, bromuro y sulfato correspondientes de cualquiera de los compuestos anteriores.

Aunque se han enumerado ejemplos de sales, otras sales equivalentes están también dentro del alcance de la invención.

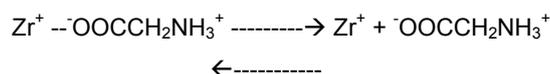
35 Aunque a continuación se describen diversos intervalos de sales antitranspirantes, se ha de destacar que se pueden usar cantidades inferiores para mejorar la actividad desodorante de productos desodorantes que no están clasificados como antitranspirantes.

40 Son ejemplos de aminoácidos adecuados que se pueden añadir a la sal de aluminio/zirconio en las relaciones descritas en esta memoria, glicina, alanina, treonina y leucina, especialmente glicina. Preferiblemente, los aminoácidos usados son solubles en agua. Se pueden usar también mezclas de aminoácidos. Las soluciones y productos preparados a partir de éstos presentan una estabilidad aumentada de especies de zirconio pequeñas en medios acuosos, manteniendo de este modo la eficacia y aumentando la duración de almacenamiento de productos tales como agentes antitranspirantes y desodorantes preparados a partir de los mismos.

45 Se sabe que la glicina evita la gelificación de sales de Al-Zr en solución acuosa (véase el documento EP 0 653 203 A1) y que actúa también como un agente de tamponamiento para mantener el pH en un valor de aproximadamente 3 para evitar la irritación de la piel. La glicina forma un complejo con Zr:



En solución acuosa sólo aproximadamente el 50 -75% de la glicina está unida al Zr mientras que el 100% de glicina está unida al Zr en forma de polvo. Por lo tanto, en una solución acuosa de una ZAG típica, la interacción Zr/glicina se puede representar mediante el siguiente equilibrio.



Se cree que la cantidad de aminoácido adicional, tal como glicina u otros aminoácidos solubles en agua, desplaza el equilibrio a la izquierda. Mediante a formación de un complejo con el zirconio, se cree que los aminoácidos retardan la polimerización del zirconio libre a especies de pesos moleculares más altos (y no deseables).

- 5 Aunque se han descrito intervalos específicos para relaciones Zr:aminoácido, se ha de destacar que para una ZAG particular y un aminoácido particular resulta aconsejable optimizar la relación exacta para ese sistema individual.

Se ha de destacar también que los polímeros descritos en esta solicitud no tienen valores discretos para el peso molecular, sino que tienen un valor medio ponderado.

- 10 El método clásico para sintetizar sales de ZAG es hacer reaccionar un componente de aluminio tal como ACH con un componente de zirconio tal como $ZrOCl_2$ y/o $ZrO(OH)Cl$ y glicina en una única etapa con calentamiento, seguido de secado por pulverización, para obtener la sal ZAG en forma de polvo. Este procedimiento se puede usar para preparar sales de tri, tetra, penta y octa-ZAG. La relación en moles de glicina a Zr está entre 1 y 3. Sin embargo, este procedimiento origina polímeros de zirconio grandes que tienen una eficacia reducida.

- 15 En el documento EP 0 653 203 se describe un avance en esta metodología básica para obtener una sal de ZAG más eficaz, en el que las especies de zirconio se mezclan con la glicina en un medio acuoso, mezclándose seguidamente con la sal ed aluminio. No se usa calentamiento en este procedimiento. La mezcla final se seca por pulverización para obtener la sal de ZAG en forma de polvo. Incluso con esta metodología, se produce polimerización de zirconio en solución acuosa (véase la Figura 1, cromatogramas (a) y (b)).

- 20 El método de la presente invención se realiza añadiendo suficiente aminoácido (o sus mezclas) a una composición de aluminio/zirconio o solución de la misma de manera que el nivel de aminoácido añadido a la composición de aluminio/zirconio está en una relación comprendida en el intervalo de 1:1,2 a 1:5, más particularmente de 1:2 a 1:4, y especialmente en el intervalo de 1:2 a 1:3 para Zr:aminoácido. El aminoácido, preferiblemente glicina, se puede añadir directamente como un sólido al ZAG en solución. Este método se puede realizar de diversas maneras. Por ejemplo, se puede preparar una solución al 40% de la ZAG en agua destilada (40,0 g de ZAG + 60,0 g de agua). La glicina, como un polvo, se puede añadir directamente a esta solución, agitando a temperatura ambiente durante 1-2 minutos. En las selecciones siguientes se discutirán con detalle ejemplos específicos.

- 25 De manera alternativa, la glicina se puede añadir directamente durante la fabricación del ZAG. Por ejemplo, se puede mezclar con una ACH un componente de zirconio tal como oxiclورو de zirconio ($ZrOCl_2$) y/o hidroxiclورو de zirconio $ZrO(OH)Cl$, en solución acuosa. Se puede añadir después glicina, en forma de polvo, a esta solución en las cantidades descritas anteriormente. En este procedimiento se puede eliminar la etapa de secado por pulverización.

Métodos analíticos

- 35 Se puede usar GPC-ICP para investigar si las especies de zirconio y aluminio se eluyen conjuntamente a tiempos de retención similares o se eluyen separadamente desde la columna a diferentes tiempos de retención. La unidad de ICP está directamente acoplada a la unidad de GPC como detector de manera que las fracciones oligómeras separadas por la columna de GPC son dilucidadas cuantitativamente en línea para el Al, Zr y otros elementos. El detector de ICP es un dispositivo de inducción de carga simultánea (CID) con una longitud de onda de 175 a 800 nm. El eluyente procedente de la columna de GPC se analiza y se toma un dato aproximadamente una vez cada seis segundos para el Al y Zr. Los datos recogidos se representan frente al tiempo de retención, para formar el cromatograma para cada elemento separadamente. El número para las áreas de los picos individuales representa la concentración relativa para el elemento específico.

- 40 El método para caracterizar y monitorizar el contenido y las especies de zirconio y aluminio en una solución acuosa de zirconio y aluminio, especialmente soluciones de ZAG, se puede hacer combinado GPC e ICP. Esto resulta útil para investigar si las especies de zirconio y aluminio se eluyen conjuntamente a tiempos de retención similares o si se eluyen por separado desde la columna a diferentes tiempos de retención. En un método, la columna de GPC separa las especies por tamaño molecular, usando un detector de índice de refracción (RI) conectado a la salida de la columna. Las fracciones de eluyente procedentes de la GPC son evaluadas adicionalmente mediante el análisis de las fracciones individuales por ICP. En un segundo método (que se usa en algunos de los ejemplos siguientes), la GPC se puede acoplar directamente al ICP. Las fracciones de eluyente que pasan a través de la columna están directamente conectadas a la unidad de ICP; la unidad de ICP en este caso se usa como detector. Los datos se recogen tal como, por ejemplo, un dato cada 6 segundos. Para cualquiera de estos métodos se pueden representar los datos y monitorizar la presencia de especies de Zr pequeñas.

- 45 Cualquier producto antitranspirante y/o desodorante (colectivamente denominados "productos para las axilas" o "productos para reducir el mal olor"), que contiene las sales de ZAG en fase acuosa, se pueden preparar con los materiales de ZAG estabilizados producidos mediante los procedimientos de esta invención. Estos productos pueden incluir cualquier forma que tenga un componente de agua tal como barras, geles, sólidos blandos y cremas.

De manera ilustrativa, las composiciones de productos antitranspirantes pueden contener el material activo antitranspirante en una cantidad de 10 a 30% en eso, del peso total de la composición.

5 La composición estabilizada según los procedimientos de la presente invención puede contener también otros componentes opcionales incorporados convencionalmente en composiciones antitranspirantes en barra, incluyendo (pero sin limitarse los mismos) emolientes adicionales, reductores de la pegajosidad, perfumes (fragancias), agentes antibacterianos, agentes antimicóticos, pigmentos (opacificantes), tintes, colorantes, absorbedores de radiación ultravioleta (filtros solares), repelentes de insectos, etc. De forma ilustrativa, y no limitante, se pueden emplear en esas composiciones, si se desea, los perfumes normalmente utilizados en composiciones cosméticas, siendo las concentraciones de dichos perfumes de hasta aproximadamente 2%, por ejemplo, aproximadamente 0,5% a 2% en peso, del peso total de la composición.

10 Un agente antibacteriano ilustrativo que se puede utilizar en productos cosméticos que incorporan la composición estabilizada producida según la presente invención es, triclosán; cloruro de benzetonio, fenol-sulfonato de zinc, y triclocarbán. Típicamente, dichas composiciones pueden contener hasta aproximadamente 2% de agentes antibacterianos, preferiblemente aproximadamente de 0,1% a 1,5% en peso, del peso total de la composición.

15 Ejemplos de formulaciones de barras que se pueden preparar con composiciones de aluminio y zirconio estabilizadas mediante los procedimientos según la presente invención incluyen, combinar los ingredientes apropiados mediante técnicas convencionales.

Los porcentajes dados a continuación son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición.

Barra antitranspirante "A"

20 Fase oleica

1) de 0,5% a 8,0% (preferiblemente 2-6%) de un agente gelificante de poliamida de siloxano tal como el descrito en la solicitud de patente de EE.UU. número de serie 08/904.709, archivada el 1 de agosto de 1997.

25 2) de 20 a 60% (preferiblemente 20-60%) de un fluido de silicona seleccionado del grupo que consiste en cicloteticonas D4, D5 y D6 y sus mezclas, en las que D# representa el número de unidades de siloxano en el anillo;

3) de 0 a 20% (preferiblemente 7-15%) de al menos un ingrediente cosmético seleccionado del grupo que consiste en emolientes no volátiles, por ejemplo, alcoholes grasos de C8-C22, ésteres grasos de C12-C36, alquil-benzoatos de C8-C18, y polisiloxanos lineales.

30 4) de 0 a 10% (preferiblemente 3 a 7%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisultaina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;

5) de 0 a 3% (preferiblemente 1-2%) de una fragancia.

Fase polar

35 6) de 5 a 40% (preferiblemente 15-25%) de agua y/o disolventes miscibles en agua.

7) de 1,5 a 20% (preferiblemente 3-5%) de un aminoácido (preferiblemente glicina) o mezclas de aminoácidos;

8) de 10 a 25% (preferiblemente 15-25%) de un complejo de ZAG;

40 9) de 0 a 5% (preferiblemente 1-2%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisultaina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;

Barra antitranspirante "B"

Fase oleica

45 1) de 20 a 60% (preferiblemente 25-40%) de un disolvente cosméticamente aceptable, por ejemplo, un miembro seleccionado del grupo que consiste en alcoholes polihidroxilados de C2-C8 (especialmente dihidroxilados), alcoholes grasos insaturados de C8-C22, y alcoholes grasos saturados de C8-C22 de cadena ramificada y lineal.

2) de 0 a 10% (preferiblemente 4-9%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por

ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisultaina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;

3) de 0 a 3% (preferiblemente 1-2%) de una fragancia;

5 4) de 5 a 25% (preferiblemente 10-20%) de una poliamida a base de dímeros de ácido linoleico como la descrita en la Patente de EE.UU. Número 5.500.209;

Fase polar

5) de 5 a 40% (preferiblemente 15-25%) de agua y/o disolventes miscibles en agua.

6) de 1,5 a 20% (preferiblemente 3-15%) de un aminoácido (preferiblemente glicina) o mezclas de aminoácidos;

7) de 10 a 25% (preferiblemente 15-25%) de un complejo de ZAG;

10 8) de 0 a 5% (preferiblemente 1-2%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisultaina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos.

15 Ejemplos de formulaciones de gel que se pueden preparar según los procedimientos de estabilización de la presente invención incluye un gel antitranspirante transparente preparado combinando:

Gel

Fase oleica

1) de 5 a 20% (preferiblemente 7-12%) de ciclometicona;

2) de 0,5 a 2% (preferiblemente 0,8-1,5%) de dimeticona-copolioles;

20 3) de 5 a 20% (preferiblemente 7-12%) de siliconas lineales (por ejemplo, dimeticona);

Fase polar

4) de 25 a 60% (preferiblemente 30-45%) de agua;

5) de 5 a 40% (preferiblemente 7-30%) de disolventes miscibles en agua.

25 6) de 1,5 a 20% (preferiblemente 3-15%) de un aminoácido (preferiblemente glicina) o mezclas de aminoácidos;

7) de 10 a 25% (preferiblemente 15-23%) de un complejo de ZAG;

30 8) de 0 a 2% (preferiblemente 0,5-1%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisultaina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos.

Ejemplos de formulaciones de cremas que se pueden preparar según los procedimientos de estabilización de la presente invención incluyen cremas preparadas combinando:

Crema

35 Fase oleica

1) de 2 a 10% (preferiblemente 3-6%) de ciclometicona;

2) de 0,1 a 3% (preferiblemente 0,4-1,0%) de triglicéridos tales como mono, di o triglicéridos y sus mezclas (por ejemplo monoestearato de glicerol);

40 3) de 4 a 15% (preferiblemente 8-12%) de tensioactivos/emulsificantes cosméticamente aceptables, por ejemplo, un miembro seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisultaina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;

4) de 3 a 8% (preferiblemente 3,5-6,5%) de un alcohol graso de C8-C22;

Fase polar

- 5) de 40 a 89% (preferiblemente 50-70%) de agua;
- 6) de 1,5 a 20% (preferiblemente 3-15%) de un aminoácido (preferiblemente glicina);
- 7) de 10 a 25% (preferiblemente 15-25%) de un complejo de ZAG.

5 Ejemplos de formulaciones para pulverización que se pueden preparar según los procedimientos de estabilización de la presente invención incluyen una formulación para pulverización por bombeo a base de agua preparada combinado:

Formulación para pulverización

- 1) de 35 a 87% (preferiblemente de 53-75%) de agua;
- 10 2) de 3 a 7% (preferiblemente 4-5%) de emoliente soluble en agua;
- 3) de 0,5 a 3% (preferiblemente 1-2%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisulfatina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;
- 15 4) de 10 a 25% (preferiblemente 15-25%) de una ZAG;
- 5) de 1,5 a 20% (preferiblemente 3-15%) de un aminoácido (preferiblemente glicina) o mezclas de aminoácidos.

Ejemplos de una formulación de bola que se puede preparar según los procedimientos de estabilización de la presente invención incluyen una composición preparada combinando:

20 Formulación de bola

- 1) de 27 a 89% (preferiblemente 45-70%) de agua;
- 2) de 0,5 a 3% (preferiblemente 1-2%) de silicato de magnesio y aluminio;
- 3) de 0,5 a 10% (preferiblemente 3-7%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos (por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisulfatina), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;
- 25 4) de 0 a 5% (preferiblemente 1-2%) de disolvente o disolventes miscibles en agua;
- 5) de 10 a 25% (preferiblemente 15-25%) de una ZAG;
- 30 6) de 1,5 a 20% (preferiblemente 3-15%) de un aminoácido (preferiblemente glicina) o mezclas de aminoácidos;

Ejemplos de formulaciones de bola antitranspirantes de agua en silicona son las preparadas combinando:

Fase oleica

- 1) de 20 a 50% (preferiblemente 25-35%) de ciclometicona;
- 2) de 0,5 a 2% (preferiblemente 0,8-1,5%) de dimeticona-copoliole;

35 Fase polar

- 3) de 30 a 50% (preferiblemente 38-45%) de agua;
- 4) de 5 a 40% (preferiblemente 15-25%) de disolventes miscibles en agua;
- 5) de 1,5 a 20% (preferiblemente 3-15%) de un aminoácido (preferiblemente glicina) o mezclas de aminoácidos;
- 40 6) de 10 a 25% (preferiblemente 15-25%) de un complejo de ZAG;
- 7) de 0 a 2% (preferiblemente 0,5-1%) de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos (por ejemplo, cloruro de cetiltrimetilamonio), tensioactivos no iónicos

(por ejemplo, polisorbato 20), tensioactivos aniónicos (por ejemplo, lauril-sulfato sódico), tensioactivos anfóteros (por ejemplo, cocamidopropil-hidroxisulfato), dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita en esta memoria pero han de ser considerados como limitaciones de la misma. A menos que se indique de otro modo, los términos y abreviaturas químicas y científicas usado en toda esta solicitud tiene sus significados usuales y tradicionales. Las temperaturas se dan en grados C, "AP" significa agente activo antitranspirante, "gly" significa glicina. A menos que se indique de otro modo, todos los porcentajes descritos en los ejemplos y en otras partes de esta solicitud están en porcentajes en peso basados en la composición total como el 100%.

10 Ejemplo 1

Técnica analítica para monitorizar las especies de Zr del pico 1.

Se prepara en agua destilada una solución al cincuenta y dos por ciento de una sal de ZAG (Rezal 36-G, Reheis Inc., Berkeley Heights, NJ; relación en peso de Zr/glicina aproximadamente 1:1) Esto se hace añadiendo 48,0 g de agua a 52,0 g de la sal de ZAG agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 minutos. Esta solución se diluye adicionalmente hasta una solución al 10% (19,23 g de la solución al 50% + 80,77 g de agua) para análisis de GPC. El cromatograma se realiza usando los siguientes parámetros: bomba y controlador analítico Waters@ 600, inyector Rheodyne@ 77251, columna Protein-Pak@125(Waters), detector refractómetro diferencial Waters 410, fase móvil ácido nítrico 5,56 mM, caudal 0,70 ml/min, volumen de inyección 2,0 mililitros. Los datos se analizaron usando Waters@ millennium 2.1 software (Waters Corporation, Milford, Massachussets). Con el fin de investigar si las especies de zirconio y aluminio se eluyen conjuntamente a tiempos de retención similares o se eluyen por separado desde la columna a diferentes tiempos de retención, la GPC estaba acoplada al ICP (unidad obtenida de Thermal-Jarrel-Ash, Inc., Franklin, Massachussets). La unidad de ICP se conecta a la unidad de GPC como detector de manera que se dilucidan cuantitativamente en línea las fracciones de oligómeros separadas por la columna de GPC para Al, Zr y otros elementos. El eluyente procedente de la columna de GPC se analiza una vez cada 6 segundos para Al y Zr. El detector de ICP es un dispositivo de inducción de carga simultáneo (CID) con una longitud de onda de 175 a 800 nm. Los datos recogidos se representan frente al tiempo de retención, para originar un cromatograma para cada elemento separadamente. La Figura 2 muestra un cromatograma de GPC de Rezal 36G. Para cada traza se muestran los 5 picos, cada uno identificado por su tiempo de retención (RT) como sigue: pico 1 (Kd=0), pico 2 (Kd=0,05), pico 3 (Kd=0,20), pico 4 (Kd=0,33) y pico 5&6 (Kd= 0,53). La figura 3 muestra el perfil de ICP para Rezal 36G. El pico 1 del perfil de GPC se identifica como especies de zirconio oligómeras y polímeras exclusivamente, mientras que los picos 3, 4 y 5,6 se identifican como especies de aluminio.

Ejemplo 2

Preparación de una sal de ZAG estabilizada con glicina

Un método de cómo se puede preparar una sal de ZAG estabilizada con glicina adicional, es como sigue. Se añade glicina en polvo (78,0 g) a un compuesto de zirconio (261,1 g de una solución al 26% de hidroxocloruro de zirconio (ZrO(OH)Cl) ó 245,2 g de una solución al 31% de oxocloruro de zirconio (ZrOCl₂) con agitación. Luego se añade ACH (270,0 g de una solución acuosa de ACH al 50%) agitando adicionalmente. La relación final zirconio:glicina es 1:2.

Ejemplo 3

Se preparó en agua destilada una solución al cuarenta y seis por ciento de una sal de ZAG ((Q5-7167 AAZG), como se describió anteriormente, fabricada usando el procedimiento descrito en el documento EP 0 653 203 A1; relación en peso de Zr/glicina aproximadamente 1:1), añadiendo 54,0 g de agua a 46,0 g de la sal de ZAG con agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se diluyó adicionalmente hasta 10% para el análisis de GPC añadiendo 7,83 g de agua a 2,17 g de la solución de ZAG. La Figura 1, cromatograma (a), muestra el cromatograma de GPC de la solución. El cromatograma muestra tamaños pequeños para los picos 1 y 2; sin embargo, hay tamaños significativos para los picos 3, 4 y 5,6. El tamaño pequeño del pico 1 junto con el tamaño significativo del pico 5 predicen una eficacia mejorada, La Figura 1, cromatograma (b), muestra el cromatograma de Q5-7167 AAZG después de 1 mes a temperatura ambiente. En estas condiciones, el área del pico 1 ha aumentando drásticamente mientras que el pico 4 muestra en una reducción importante del área. El efecto acumulativo de estos cambios en el tamaño de los picos daría lugar a una reducción de la eficacia en solución para el Q5-7167 AAZG envejecido. De este modo, los métodos descritos en el documento EP 0 653 203 A1 para preparar especies de zirconio pequeñas no evita la polimerización de zirconio en solución. Como se indicó anteriormente, también se produce polimerización de aluminio durante el envejecimiento.; sin embargo, como se describió anteriormente, se cree que la estabilización de las especies de zirconio tiene una mayor contribución a la eficacia.

Ejemplo 4

55 Se preparó una solución al cuarenta y seis por ciento de una sal de ZAG (Rezal 36-G como se describió en el Ejemplo 1) en agua destilada usando las condiciones descritas anteriormente en el Ejemplo 3. Esta solución se

5 diluyó adicionalmente hasta 10% en agua millipore (agua destilada filtrada a través de un filtro milipore) para análisis de GPC usando las condiciones descritas anteriormente en el Ejemplo 3. La Figura 4, cromatograma (a), muestra el cromatograma de GPC de una solución preparada mediante este método. La Tabla 1 resume los tiempos de retención y las áreas de los picos para los cuatro picos en el cromatograma de GPC de Rezal 36-G. También se incluyen en la tabla parámetros similares para el Rezal 36-G después de 3 meses de envejecimiento a temperatura ambiente (RT). El cromatograma correspondiente para el Rezal 36-G envejecido se muestra en la Figura 4, cromatograma (b)

Tabla 1

Sal de AP	Área del pico 1 (RT = 8,900 min)	Área del pico 3 (RT = 10,95 min)	Área del pico 4 (RT = 11,50 min)	Área del pico 5,6 (RT = 13,48 min)
Rezal 36-G (sin envejecimiento)	201398	672169	53806	210188
Rezal 36-G (3 meses de envejecimiento)	372909	439443	59921	209412

10 Como se indicó anteriormente, el pico 1 procede de oligómeros de zirconio, mientras que los picos 3, 4 y 5,6 proceden de oligómeros de aluminio. Los picos 1 y 4 están generalmente correlacionados con la actividad antitranspirante; sin embargo, el pico 1 tiene una mayor correlación con la eficacia clínica que el pico 4. Después de 3 meses de envejecimiento, el área del pico 4 se mantiene aproximadamente constante mientras que el área del pico 1 es casi el doble. El aumento del área del pico 1 se debe a la formación de especies de zirconio oligómeros grandes. Puesto que se sabe que la eficacia del Rezal 36-G disminuye con el envejecimiento, se cree que esta
15 disminución de la eficacia se debe principalmente a la formación de especies de zirconio oligómeros grandes.

Ejemplo 5

La caracterización cromatográfica se realizó en una ZAG (AZP-902, Reheis Inc.; relación en peso Zr/glicina aproximadamente 1:1), en presencia y ausencia de 5% de glicina añadida posteriormente. Las muestras para GPC se prepararon a partir de la sal de ZAG preparando primero una solución de reserva al 50% en agua destilada (en peso) añadiendo 50,0 g de agua a 50,0 g de la sal de ZAG con agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió agua (6,0 g) a 24,0 g de esta solución para dar una solución al 40% de la sal de ZAG. Se añadió agua adicional (7,5 g) a 2,5 g de la solución al 40% de ZAG para dar una concentración final de solución de 10%. Se preparó un conjunto separado de muestras con glicina añadida posteriormente, añadiendo 1,50 g de glicina a 24,0 g de una solución al 50% de la ZAG. Luego se diluyó la solución hasta 30,0 g con agua destilada y se agitó manualmente durante aproximadamente 1 minuto. La relación en peso final de Zr/glicina era aproximadamente 1:2. Se prepararon soluciones al diez por ciento de esta muestra para análisis de GPC, añadiendo 7,5 g de agua a 2,5 g de la solución al 40% de la mezcla ZAG/glicina. La Figura 5, cromatogramas (a), (b) y (c) muestran perfiles de GPC para esta solución (a) sin envejecimiento, (b) después de 30 días a temperatura ambiente y (c) después de 30 días a temperatura ambiente con 5% de glicina añadida posteriormente. Las áreas correspondientes de los picos 1 y 4 procedentes de los perfiles de GPC se muestran en el Tabla 2.
30

Tabla 2

Muestra	Relación Zr/glicina	Cromatograma de la Figura 5	Área del pico 1	Área del pico 4
AZP-902 (sin envejecimiento)	1:1	(a)	10022	387738
AZP-902 (30 días a RT)	1:1	(b)	75630	77678
AZP-902 + glicina adicional (30 días a RT)	1:2	(c)	10301	70429

Después de 30 días a temperatura ambiente, el área del pico 1 aumentó aproximadamente siete veces y media respecto a la muestra no envejecida, mientras que la del pico 4 disminuyó aproximadamente cinco veces con respecto a la muestra no envejecida. Tanto el aumento del pico 1 (especies de zirconio más grandes) como la disminución del pico 4 (cantidad reducida de especies de aluminio pequeñas) reduce la eficacia de la sal antitranspirante. Sin embargo, añadiendo posteriormente glicina hasta alcanzar una relación Zr/glicina de 1:2 en peso, el área del pico 1 no cambia con respecto al de la sal no envejecida. Hay que destacar que el pico 4 se no ve afectado por la glicina añadida posteriormente después del envejecimiento.
35

Ejemplo 6

El sistema AZP-902/glicina se examinó adicionalmente mediante GPC-ICP para determinar el porcentaje de especies de zirconio pequeñas después del envejecimiento. En esta metodología, GPC-ICP se realiza sin la presencia de una columna para determinar el contenido total de zirconio procedente de una inyección de 2 microlitros de una solución al 10% de la sal o de la mezcla de sal/glicina. Luego se realiza el análisis GPC-ICP usando la columna Protein Pak®, como se describió anteriormente en el Ejemplo 1 y se analiza el pico 1 para el zirconio. La columna Protein Pak® excluye las especies de zirconio más grandes que 125 Å y retiene las especies inferiores a 125 Å. La Tabla 3 resume el porcentaje de especies de zirconio pequeñas (inferiores a 125 Å) después de 9 semanas de envejecimiento de una solución de AZP-902 con y sin glicina.

Tabla 3

Muestra	Relación Zr/glicina	% de especies de Zr pequeñas
AZP-902 (sin envejecimiento)	1:1	56
AZP-902 (envejecida)	1:1	29
AZP-902 + glicina (envejecida)	1:2	44
AZP-902 +glicina (envejecida)	1:3	49

Los datos de la Tabla 3 muestran que el porcentaje de especies de zirconio pequeñas aumenta con la inclusión de glicina adicional. El aumento es más significativo a la relación Zr/glicina de 1:2 (5% de adición posterior), y luego aumenta lentamente con la adición de otro 5% de glicina (relación Zr/glicina 1:3). Lo más importante es que el porcentaje de especies de zirconio pequeñas después de 9 semanas de envejecimiento en presencia de glicina se aproxima al porcentaje de una solución no envejecida de la sal. Estos resultados indican que una solución de AZP-902 perderá eficacia a lo largo del tiempo. Sin embargo, manteniendo el valor de referencia de los oligómeros de zirconio o, de manera alternativa, evitando la polimerización del zirconio a especies más grandes, la glicina añadida posteriormente es capaz de mantener la eficacia del agente antitranspirante. En este ejemplo, la representación del pico 1 aparece plana a una relación Zr/glicina de 1:3.

Ejemplo 7

Se investigaron también mediante GPC los efectos de otros aminoácidos solubles en agua (alanita y treonina) sobre la estabilización de especies de zirconio pequeñas. La preparación de estas muestras es similar a la descrita en el Ejemplo 5, usando los correspondientes aminoácidos enumerados en la Tabla 4. La Tabla 4 muestra las áreas de los picos 1 para soluciones de una ZAG, AZZ-902 (Reheis Inc., la relación en peso de Zr/glicina es 1:1) en presencia y ausencia de 5 y 10% de glicina, alanita y treonina añadidas posteriormente, después de 2,5 meses a temperatura ambiente. Las relaciones en peso de zirconio/aminoácido son 1:1, 1:2 y 1:3.

Tabla 4

Muestra	Aminoácido añadido posteriormente	Relación en peso Zr/aminoácido	Área del pico1
AZZ-902 (sin envejecimiento)	ninguna	1:1	56245
AZZ-902 (envejecida)	ninguna	1:1	327733
AZZ-902 (envejecida)	glicina	1:2	203306
AZZ-902 (envejecida)	glicina	1:3	135641
AZZ-902 (envejecida)	alanina	1:2	163784
AZZ-902 (envejecida)	alanina	1:3	75496
AZZ-902 (envejecida)	treonina	1:2	181327
AZZ-902 (envejecida)	treonina	1:3	81474

En ausencia del aminoácido añadido posteriormente, el área del pico 1 aumenta drásticamente después de 2,5 meses de envejecimiento, lo que indica la formación de especies de zirconio grandes. Para esta sal antitranspirante, la glicina añadida posteriormente (5% y 10% correspondiente a una relación en peso de Zr/aminoácido de 1:2 y 1:3, respectivamente), era incapaz de evitar completamente la polimerización del zirconio.

Sin embargo, con respecto a la muestra envejecida, el 5% y 10% de glicina añadida posteriormente evitaba la formación de especies de zirconio grandes, en un 38% y 59%, respectivamente. Tanto la alanina como la treonina eran también efectivas en evitar la polimerización del zirconio. Como con la glicina, la protección del zirconio dependía de la dosificación. Tanto al alanina como la treonina eran más efectivas que la glicina en inhibir la polimerización del zirconio. En este ejemplo 7, la protección del zirconio por aminoácidos sigue la secuencia: alanina > treonina > glicina.

Ejemplo 8

Se examinó la polimerización de especies de zirconio de una solución de Q5-7167 AAZG (una ZAG como la descrita anteriormente) con o sin glicina añadida posteriormente. La sal de Q5-7167 AAZG se preparó usando el procedimiento descrito en el documento EP 0 653 203 A1 y la preparación y análisis de las muestras para GPC se realizó como se describió en el Ejemplo 3. La figura 6, cromatogramas (a), (b) y (c) muestran perfiles de GPC para esta ZAG (a) sin envejecimiento, (b) después de 30 días a temperatura ambiente y (c) después de 30 días a temperatura ambiente con 5% de glicina añadida posteriormente. Las áreas correspondientes de los picos 1 procedentes de los perfiles de GPC se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Muestra	Cromatograma en la Figura 6	Aminoácido añadido posteriormente	Relación en peso de Zr/aminoácido	Área del pico1
Q5-7167 AAZG (sin envejecimiento)	(a)	ninguno	1:1	9799
Q5-7167 AAZG (30 días de envejecimiento a temperatura ambiente)	(b)	ninguno	1:1	270938
Q5-7167 AAZG (30 días de envejecimiento a temperatura ambiente con 5% de glicina añadida posteriormente)	(c)	glicina	1:2	15776

La muestra no envejecida mostraba un pico 1 pequeño en el perfil del GPC, lo que indica la ausencia de especies de zirconio grandes y la presencia de cantidades significativas de especies de zirconio inferiores a 125 Å; esto es consistente con el procedimiento descrito en el documento EP 0653 203 A1 para preparar una ZAG en la cual se aumentan las especies de zirconio pequeñas. Se observa un aumento significativo del área del pico 1 y, por lo tanto, un aumento de las especies de zirconio grandes, después de un mes a temperatura ambiente. De este modo, el procedimiento descrito en el documento EP 0 653 203 A1 no dirige adecuadamente la polimerización de zirconio en la solución. Cuando se añade 5% de glicina a la solución de Q5-7167 AAZG, el área del pico 1 disminuye de forma significativa después 1 mes a temperatura ambiente. De forma similar a las observaciones hechas anteriormente, la glicina añadida posteriormente estabilizó la ZAG activada en solución.

Ejemplo 9

Estabilización de ZAG en un producto de gel mediante aminoácidos añadidos posteriormente.

Se usó glicina añadida posteriormente para estabilizar ZAG en un producto de gel que contenía 3% de glicina. La Tabla 6 muestra la composición de un producto de gel típico que consiste en una fase orgánica y un fase acuosa, usando AZP-902 como la sal antitranspirante (Producto A). Se colocó (90,0 g) una fase orgánica preparada combinado los siguientes productos de Dow Coming Corporation, Midland, Michigan en las cantidades enumeradas en la Tabla 6 (ciclometicona (y) dimeticona-copoliol (DC3225C) + dimeticona (DC200) + fenil-trimeticona (DC556)), en un recipiente de acero inoxidable de 2 litros, y se añadieron lentamente con homogeneización durante un periodo de 1,0 hora a temperatura ambiente, 406,5 g de una fase acuosa (preparada combinando AZP-902 (solución al 46%) con y sin glicina + alcohol SD 40 + propilenglicol + tripropilenglicol + agua destilada en las cantidades descritas en la Tabla 6). Al final de este tiempo, cuando se formó el producto de gel, se añadieron 3,5 g de fragancia. La muestra se homogeneizó adicionalmente durante un tiempo adicional de 10 minutos.

Tabla 6

Ingrediente	Composición de gel A (sin glicina)	Composición de gel B (con glicina)
Ciclometicona (y) dimeticona-copoliol (DC3225C)	9,00	9,00
Dimeticona (DC200)	7,25	7,25
Fenil-trimeticona (DC556)	1,75	1,75
AZP-902 (solución al 46%)	48,00	48,00
Glicina	0,00	3,00
Alcohol SD 40	8,00	8,00
Propilenglicol	4,00	4,00
Tripropilenglicol	7,00	7,00
Agua destilada	14,30	11,30
Fragancia	0,70	0,70
Total	100,0	100,0

La sal de ZAG contenía 13-15% de zirconio y 15% de glicina; es decir, la relación de Zr/glicina era aproximadamente 1:1. Se prepararon soluciones de cuarenta y seis por ciento de la sal (46,0 ZAG + 54,0 g de agua) y se usaron 48,00 g de esta solución en el producto. Por lo tanto, el porcentaje de la sal ZAG en el producto de gel era 22,0%. En la Tabla 6 se incluye también un producto de gel que contiene AZP-902 (producto B), pero con 3% de glicina adicional; la relación en peso de Zr/glicina en el producto era 1:2. Estas muestras se dejaron envejecer durante 1 mes a temperatura ambiente y 49 grados y se hizo el análisis de GPC en las fases acuosas extraídas. Para el análisis de GPC, se extrajeron muestras de 1-2 g agitando con 5 ml de tolueno durante 5 minutos para retirar la fase orgánica. El extracto orgánico se desechó y se diluyeron partes de 1,0 g de la fase acuosa hasta aproximadamente 10% de la sal de ZAG. Los datos de GPC para el pico 1 para estas muestras se muestran en la Tabla 7. Se inyectó también una solución al 10% de AZP-902 puro para comparar las áreas de los picos 1 con las del AZP-902 extraído de los geles.

Tabla 7

Muestra	Relación Zr/glicina	Área del pico 1 (RT)	Área del pico 1 (49°C)
AZP-902 (sin envejecimiento)	1:1	10022	10022
AZP-902 extraído del producto de gel A envejecido	1:1	62348	238142
AZP-902 extraído del producto de gel B envejecido	1:2	9024	9892

En ausencia de glicina, el área del pico 1 para el producto de gel A aumentó aproximadamente seis veces con respecto a una solución de AZP-902 recién preparada, después del envejecimiento a temperatura ambiente, lo que indica la formación de especies de zirconio grandes. Sin embargo, en presencia de glicina añadida posteriormente, el área del pico 1 para el producto de gel B (relación Zr/glicina = 1:2) se redujo significativamente; el área del pico 1 era constante con respecto a la muestra no envejecida. Los resultados muestran que la glicina añadida posteriormente puede evitar la polimerización del zirconio en un producto de gel, similar a lo que se observó en soluciones (véase lo anterior).

Se sabe que el aumento de la temperatura acelera la polimerización del zirconio en solución acuosa de ZAG. Después de 30 días a 49 grados, el área del pico de zirconio del producto de gel A aumentó aproximadamente veinticuatro veces desde la línea de base. El producto B que contenía glicina añadida posteriormente (relación en peso de Zr/glicina = 1:2) no mostró un aumento en el área del pico 1 después de 30 días a 49 grados. Estos resultados indican que los efectos del envejecimiento, reflejados por un aumento de especies de zirconio más grandes/una disminución de especies de zirconio más pequeñas, se pueden reducir o eliminar usando las relaciones de zirconio:aminoácido descritas para los procedimientos de estabilización de la invención tanto a temperatura ambiente como a elevada temperatura. Debido a su disponibilidad, la glicina es un aminoácido conveniente para este uso; sin embargo, se pueden usar también otros aminoácidos solubles en agua.

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para estabilizar una composición cosmética en barra de aluminio y zirconio para reducir el mal olor corporal, que tiene un componente acuoso, que comprende:

(a) combinar:

1) de 5 a 40% de agua y/o disolventes miscibles en agua;

5 2) de 1,5 a 20% de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, treonina y leucina;

3) de 10 a 25% de un complejo de ZAG;

10 4) de 0 a 5% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos, en el que las cantidades de dicho aminoácido y el complejo de ZAG son tales que el nivel de aminoácido a composición de aluminio/zirconio está comprendido en el intervalo de 1:1,2 - 1:5 de zirconio:aminoácido en peso;

(b) una fase oleica preparada combinando:

1) de 0,5% a 8,0% de un agente gelificante de poliamida de siloxano ;

15 2) de 20 a 60% de un fluido de silicona seleccionado del grupo que consiste en ciclometiconas D4, D5 y D6 y sus mezclas, en las que el D# representa el número de unidades de siloxano en el anillo;

3) de 0 a 20% de al menos un ingrediente cosmético seleccionado del grupo que consiste en alcoholes grasos de C8-C22, ésteres grasos de C12-C36, alquil-benzoatos de C8-C18, y polisiloxanos lineales;

20 4) de 0 a 10% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;

5) de 0 a 3% de una fragancia; y combinar las fases (a) y (b).

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la composición cosmética en barra es un agente antitranspirante.

25 3.- Un procedimiento para estabilizar una composición cosmética en barra de aluminio y zirconio para reducir el mal olor corporal, que tiene un componente acuoso, que comprende:

(a) combinar:

1) de 5 a 40% de agua y/o disolventes miscibles en agua;

30 2) de 1,5 a 20% de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, treonina y leucina;

3) de 10 a 25% de un complejo de ZAG;

35 4) de 0 a 5% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos, en el que las cantidades de dicho aminoácido y el complejo de ZAG son tales que el nivel de aminoácido a composición de aluminio/zirconio está comprendido en el intervalo de 1:1,2 - 1:5 de zirconio:aminoácido en peso;

(b) combinar:

40 1) de 20 a 60% de un disolvente cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en alcoholes polihidroxilados de C2-C8, alcoholes grasos insaturados de C8-C22, y alcoholes grasos saturados de C8-C22 de cadena ramificada y lineal;

2) de 0 a 10% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copolioles y poliéter-etoxilatos;

3) de 0 a 3% de una fragancia;

45 4) de 5 a 25% de una poliamida a base de dímeros de ácido linoleico; y combinar las fases (a) y (b).

4.- El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la composición cosmética en barra es un agente antitranspirante.

5.- Un procedimiento para estabilizar una composición cosmética en gel de aluminio y zirconio para reducir el mal olor corporal que tiene un componente acuoso, que comprende:

- 5 (a) combinar:
- 1) de 35 a 70% de agua;
 - 2) de 5 a 40% de disolventes miscibles en agua;
 - 3) de 1,5 a 20% de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, treonina y leucina;
 - 10 4) de 10 a 25% de un complejo de ZAG;
 - 15 5) de 0 a 2% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copolióles y poliéter-etoxilatos, en el que las cantidades de dicho aminoácido y el complejo de ZAG son tales que el nivel de aminoácido a composición de aluminio/zirconio está comprendido en el intervalo de 1:1,2-1:5 de zirconio:aminoácido en peso;
- (b) combinar:
- 1) de 12 a 20% de ciclometicona;
 - 2) de 0,5 a 2% de dimeticona-copoliol;
 - 3) de 5 a 20% de siliconas lineales; y combinar las fases (a) y (b).

20 6.- El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la composición cosmética en gel es un agente antitranspirante.

7.- Un procedimiento para estabilizar una composición cosmética en crema de aluminio y zirconio para reducir el mal olor corporal que tiene un componente acuoso, que comprende:

- (a) combinar:
- 1) de 40 a 89% de agua;
 - 25 2) de 1,5 a 20% de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, treonina y leucina;
 - 3) de 10 a 25% de un complejo de ZAG; en el que las cantidades de dicho aminoácido y el complejo de ZAG son tales que el nivel de aminoácido a composición de aluminio/zirconio está comprendido en el intervalo de 1:1,2-1:5 de zirconio:aminoácido en peso;
- 30 (b) combinar
- 1) de 2 a 10% de ciclometicona
 - 2) de 0,1 a 3% de mono, di o triglicéridos y sus mezclas
 - 3) de 4 a 15 % de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copolióles y poliéter-etoxilatos;
 - 35 4) de 3 a 8%, opcionalmente de 3,5 a 6,5%, de un alcohol graso de C8-C22; y combinar las fases (a) y (b).

8.- El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la composición cosmética en crema es un agente antitranspirante.

40 9.- Un procedimiento para estabilizar un componente cosmético para pulverización de aluminio y zirconio para reducir el mal olor corporal que tiene un componente acuoso, preparado combinando:

- a) 35 a 87% de agua;
- b) de 3 a 7% de emoliente soluble en agua

- c) de 0,5 a 3% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copoliolos y poliéter-etoxilatos;
- d) de 10 a 25% de una ZAG
- 5 e) de 1,5 a 20% de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, treonina y leucina; en el que las cantidades de dicho aminoácido y el complejo de ZAG son tales que el nivel de aminoácido a composición de aluminio/zirconio está comprendido en el intervalo de 1:1,2 -1:5 de zirconio:aminoácido en peso;
- 10.- El procedimiento según la reivindicación 9, en el que la composición cosmética para pulverización es un agente antitranspirante.
- 11.- Un procedimiento para estabilizar una composición cosmética de bola de aluminio y zirconio para reducir el mal olor corporal que tiene un componente acuoso, preparado combinando:
- a) 27 a 89% de agua;
- b) de 0,5 a 3% de silicato de magnesio y aluminio
- 15 c) de 0,5 a 10% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copoliolos y poliéter-etoxilatos;
- d) de 0 a 5% de un disolvente o disolventes miscibles en agua
- e) de 10 a 25% de una ZAG
- 20 f) de 1,5 a 20% de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, treonina y leucina; en el que las cantidades de dicho aminoácido y el complejo de ZAG son tales que el nivel de aminoácido a composición de aluminio/zirconio está comprendido en el intervalo de 1:1,2-1:5 de zirconio:aminoácido en peso
- 25 12.- El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la composición cosmética de bola on es un agente antitranspirante.
- 13.- Un procedimiento para estabilizar una composición cosmética de bola de agua en silicona de aluminio y zirconio para reducir el mal olor corporal que tiene un componente acuoso, preparado combinando:
- (a) una fase polar preparada combinando:
- 1) de 30 a 50% de agua;
- 30 2) de 5% a 40% de disolventes miscibles en agua;
- 3) de 1,5 a 20% de al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina, alanina, treonina y leucina;
- 4) de 10 a 25% de un complejo de ZAG
- 35 5) de 0, a 2% de un tensioactivo cosméticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en tensioactivos catiónicos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos anfóteros, dimeticona-copoliolos y poliéter-etoxilatos; en el que las cantidades de dicho aminoácido y el complejo de ZAG son tales que el nivel de aminoácido a composición de aluminio/zirconio está comprendido en el intervalo de 1:1,2-1:5 de zirconio:aminoácido en peso
- (b) combinar:
- 40 1) de 20 a 50% de ciclometicona;
- 2) de 0,5 a 2% de dimeticona-copoliol; y combinar la fase (a) y la fase (b).
14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que la composición cosmética de bola de agua en silicona es un agente antitranspirante.

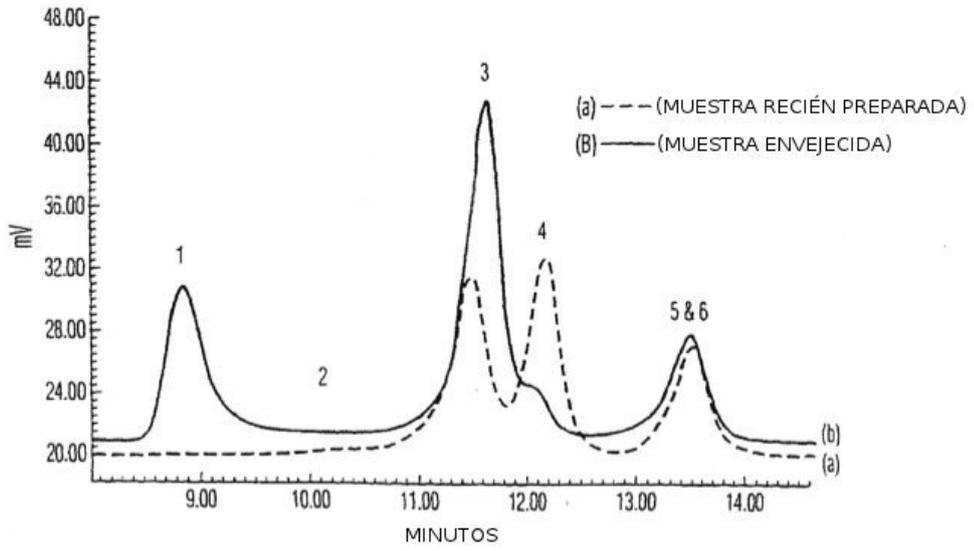


FIG. 1

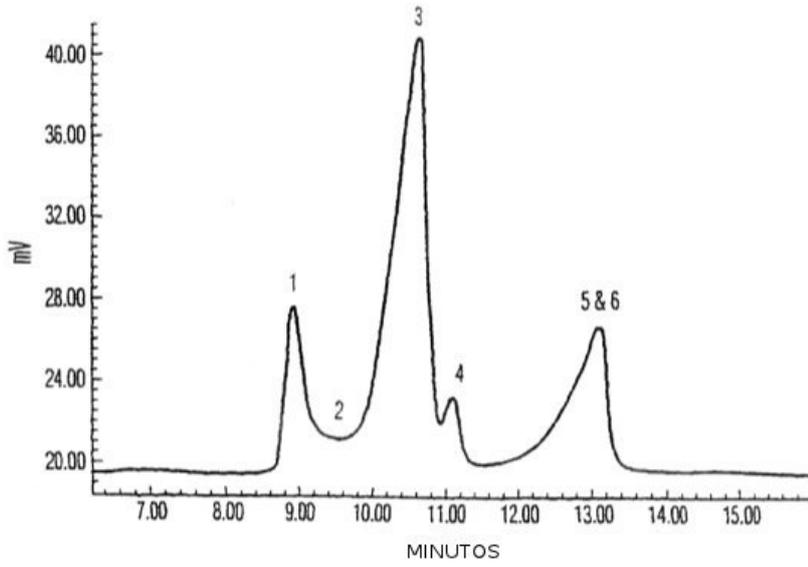


FIG. 2

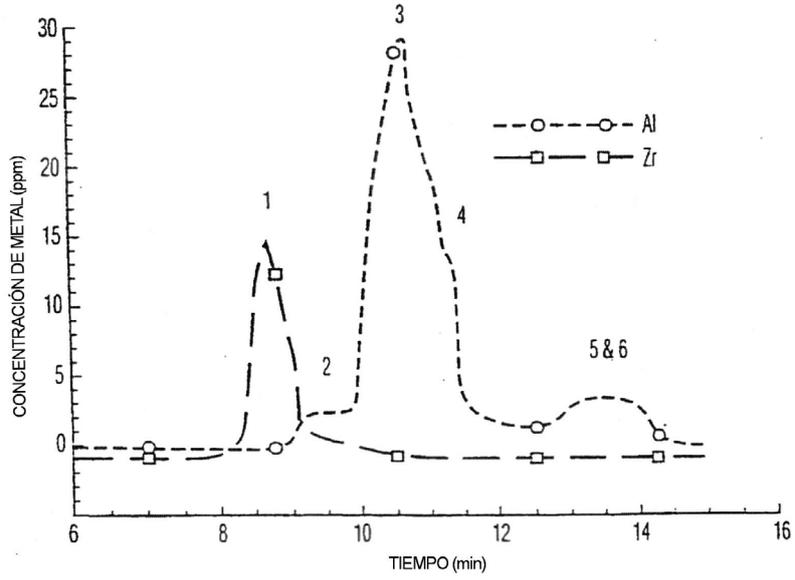


FIG. 3

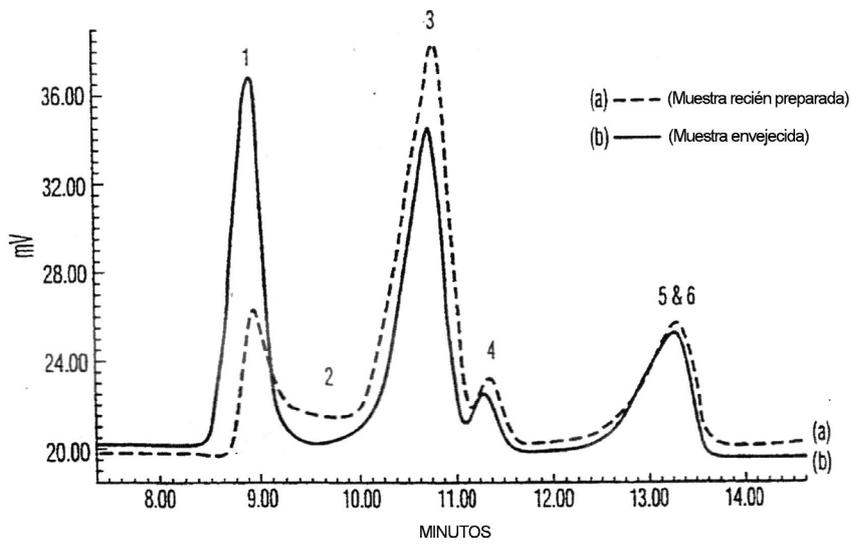


FIG. 4

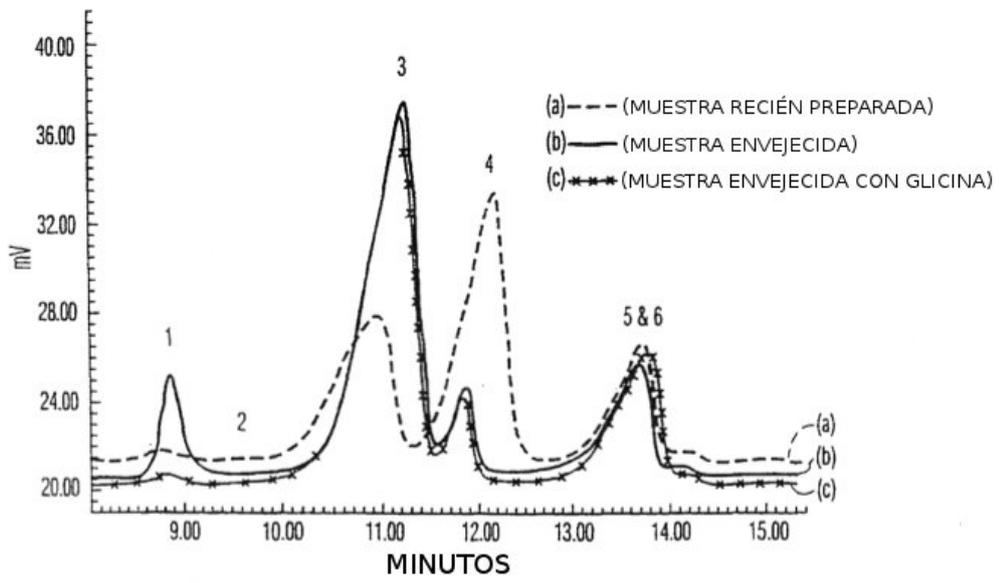


FIG. 5

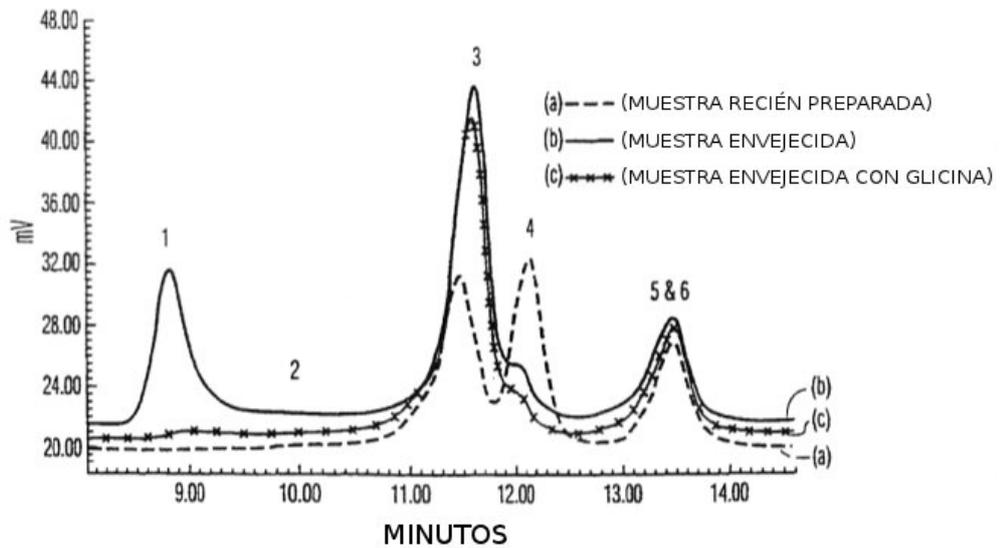


FIG. 6