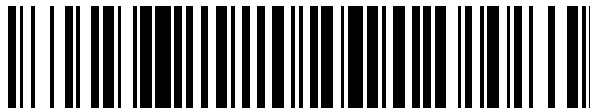


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 418 131**

51 Int. Cl.:

**A61K 8/26** (2006.01)

**A61K 8/28** (2006.01)

**A61K 8/44** (2006.01)

**A61Q 15/00** (2006.01)

**C07F 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2008 E 08831288 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 2187863**

54 Título: **Salas de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido antitranspirantes**

30 Prioridad:

**21.09.2007 US 974101 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.08.2013**

73 Titular/es:

**COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)  
300 PARK AVENUE  
NEW YORK, NY 10022, US**

72 Inventor/es:

**PAN, LONG;  
KILPATRICK, LATONYA y  
TANG, XIAOZHONG**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 418 131 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

Sales de Oxo-Zirconio hexámero-Octaaminoácido Antitranspirantes

### Antecedentes de la Invención

5 Está disponible una variedad de técnica que describe diversas sales de zirconio-aluminio-glicina y métodos para obtenerlas. En una especie activa antitranspirante de aluminio zirconio glicina típica (abreviada de aquí en adelante como "ZAG", "complejos ZAG" o "AZG"), la especie de zirconio mejora la eficacia debido a su mayor relación carga/tamaño, resultante de su tendencia a sufrir una hidrólisis rápida. La eficacia de ZAG depende principalmente de la distribución de tamaño del zirconio; es decir, especies de zirconio uniformes y más pequeñas mejorarán significativamente la eficacia debido a la fuerte tendencia del zirconio a hidrolizarse incluso a un intervalo de pH más bajo, (pH mayor que 0 a 3). La glicina es un inhibidor de la gelificación que se ha usado ampliamente en sales antitranspirantes para evitar la precipitación o gelificación adicional del zirconio (Zr), por lo tanto mejorando la eficacia. Se ha mostrado clínicamente que, en general, cuanto más pequeña sea la especie, mayor es la eficacia de la reducción de la transpiración.

15 Se han centrado varios esfuerzos en (1) como seleccionar los componentes de ZAG que afectan al comportamiento de estos materiales como antitranspirantes y desodorantes y (2) como manipular estos componentes para obtener y mantener la presencia de tipos más pequeños de estos componentes. A este respecto, sin embargo, no se ha aislado ni se ha citado ninguna fase pura de sal de Zirconio-Glicina (abreviada en la presente memoria como "ZG").

### Breve Sumario de la Invención

20 La presente invención supera los problemas y desventajas asociadas con las especies activas antitranspirantes actuales (ZAG) que se hidrolizan rápidamente, proporcionando una ruta sintética para producir especies de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido pequeñas y estabilizadas, tales como zirconio-glicina (ZG), con una tendencia enormemente reducida a formar complejos de zirconio de mayor peso molecular.

25 La invención se basa en parte en el hallazgo de que la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido más pequeña proporciona estabilidad y eficacia mejoradas de la especie de zirconio-aminoácido para formulaciones en composiciones antitranspirantes y/o desodorantes para mejorar la eficacia y aumentar la duración.

En una realización, la invención incluye un proceso para preparar una sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido, proceso que incluye:

- a) mezclar zirconio (Zr): aminoácido : y ácido mineral (MA) en una relación molar de 1 : 1 a 15 : 1,5 a 3 para formar una mezcla;
- 30 b) opcionalmente, filtrar la mezcla; y
- c) opcionalmente, secar la mezcla.

En otra realización, la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido tiene una fórmula molecular: oxo-[Zr<sub>6</sub>AminoÁcido<sub>8</sub>] •Xy• nH<sub>2</sub>O, en donde "Zr" es zirconio, "X" es un anión de un ácido mineral, y en donde n e y son valores numéricos de 0 a 20.

35 En otra realización, el catión de agregado de oxo-zirconio hexámero-octaglicina tiene una estructura como se muestra en las Figuras 1A y 1B.

En otra realización, un método de obtención de un compuesto activo antitranspirante zirconio-aluminio-aminoácido comprende las etapas de :

- a) mezclar una sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido en una disolución acuosa;
- 40 b) incorporar clorhidrex de aluminio (ACH) y/o cloruro de aluminio (AlCl<sub>3</sub>) en la disolución de sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido para formar una mezcla; y
- c) secar la mezcla para obtener la sal zirconio-aluminio-aminoácido;

en donde una relación molar de zirconio-aminoácido a ACH y/o AlCl<sub>3</sub> es 1: 1,2 a 1:5.

En realizaciones adicionales de las realizaciones anteriores, el aminoácido es glicina.

### 45 Breve Descripción de los Dibujos

Para facilitar una comprensión completa de la presente descripción, se hace ahora referencia a los dibujos que se acompañan. Estos dibujos no deberían considerarse como limitantes de la presente descripción, sino que pretenden ser solo ejemplares.

5 La Figura 1A es una estructura de catión de agregado de oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub>. Las moléculas de disolvente y contraiones se omiten para mayor claridad. El código de sombreado es: zirconio (líneas diagonales de van desde la parte superior izquierda a la inferior derecha); oxígeno (líneas diagonales de van desde la parte inferior izquierda a la superior derecha); nitrógeno (a cuadros); carbono (mitad negro y mitad blanco); y átomos de hidrógeno (no pintados) en los átomos de nitrógeno y de carbono para completar la valencia de cada átomo. Se muestran cuatro átomos de oxígeno (O2, O2A, O2B, y O2C) con valencias incompletas. Éstas se pueden completar con átomos de hidrógeno o se pueden unir a otra estructura. La Figura 1B es una estructura de ramas en la que se muestran los átomos de hidrógeno.

10 La Figura 2 es una estructura de difracción de rayos X en polvo obtenida usando radiación k-alfa de cobre de: A) cristal oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub>, B) polvo SUMMIT™ Z576 (ZAG) (de Summit Research Labs, Huguenot, N.Y.), C) mezcla física de cristal oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub> y SUMMIT™ Z576, D) cristal oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub> y SUMMIT™ Z576 (ZAG) aislado de una disolución acuosa de los mismos; E) mezcla de cristal oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub> y AlCl<sub>3</sub>•6H<sub>2</sub>O aislado de una disolución acuosa de los mismos.

La Figura 3 es un cromatograma SEC (a) y HPLC (b) de una disolución de oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub>.

15 La Figura 4 muestra cromatogramas SEC de (a) una disolución de REACH™ 908 en comparación con (b) una mezcla de ACH 301 con un catión de agregado de oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub>.

La Figura 5 muestra cromatogramas SEC de disoluciones de ACH 301 con catión de agregado de oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub> (a) inicialmente y (b) después de 5 horas de envejecimiento.

20 La Figura 6 muestra cromatogramas SEC después de 5 horas de envejecimiento para (a) AP4G, (b) mezcla de ACH 301 con catión de agregado de oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub>, y (c) SUMMIT™ Z576.

La Figura 7 muestra cromatogramas SEC de (a) SUMMIT™ Z576 y (b) mezcla de ACH 301 con catión de agregados de oxo-Zr<sub>6</sub>Gly<sub>8</sub>.

### Descripción Detallada de la Invención

25 A menos que se especifique otra cosa, todos los porcentajes y cantidades expresadas en la presente memoria y en cualquier lugar en la memoria descriptiva deberían entenderse que se refieren a porcentajes en peso. Según se emplea a lo largo de la memoria, los intervalos se usan de forma abreviada para describir cada uno de todos los valores que están dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como el término del intervalo. En caso de un conflicto en una definición en la presente descripción y la de una referencia citada, prevalece la presente descripción.

30 El término antitranspirante se define en 21 C.F.R. 350.3. Tal como se usa en la presente memoria, el término "estabilizado" significa que el complejo pequeño zirconio-glicina formado con la glicina aminoácido retiene aproximadamente la misma cantidad de la especie más pequeña de zirconio presente en la muestra inicial tal como se evalúa mediante cromatografía de exclusión de tamaños "SEC" después de al menos 30 días de envejecimiento a temperatura ambiente.

35 Tal como se usa en la presente memoria, el término "ácido mineral" significa un ácido derivado de minerales inorgánicos mediante reacción química en oposición a los ácidos orgánicos. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a los ácidos siguientes: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido fluorhídrico y percloruro. En otra realización, el ácido mineral es al menos un ácido elegido de Cl<sup>-</sup> o SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> o NO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

40 El término "cristal" se refiere a una forma de un estado sólido de la materia, que es distinto de su estado sólido amorfo. Los cristales muestran características propias que incluyen una estructura de celdilla, formas características y propiedades ópticas tales como el índice de refracción. Un cristal contiene átomos dispuestos en una configuración que se repite periódicamente en tres dimensiones.

45 La presente invención se refiere a la estabilización de sales pequeñas de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido y métodos para formarlas para formular principios activos antitranspirantes con eficacia mejorada.

### Síntesis de la sal de Oxo-Zirconio Hexámero-OctaAminoácido

50 En virtud de la fuerte acidez resultante de las relaciones carga/tamaño, el zirconio posee la tendencia extraordinaria a sufrir reacciones simples de hidrólisis. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. 6.066.314 y 5.997.850 (Tang et al.), describen diversas sales de zirconio, sales de aluminio y aminoácidos en la preparación de sales antitranspirantes activas de aluminio zirconio glicina (ZAG) para estabilizar la especie de zirconio pequeña en disolución acuosa.

En una realización, se emplea una nueva ruta de síntesis que implica pH bajo, relación más elevada de aminoácido: zirconio con una cantidad en exceso de ácido mineral concentrado y estrategia estabilizadora extra (referida en la presente memoria como ECAES) para forzar a que se forme la especie más pequeña de zirconio hexámero-aminoácido sin la especie que sufre reacciones adicionales de hidrólisis.

Compuestos ejemplares de zirconio de esta invención incluyen sales oxi de zirconio y sales hidroxí de zirconio, también referidas como sales de zirconilo y sales de hidroxí zirconilo, y se representan mediante la fórmula empírica general  $ZrO_m(OH)_n(H_2O)_l L_z$ , en donde z varía de 0,9 a 2 y no es necesariamente un número entero; m o n es mayor que o igual a 0; l es 0 a 20; y L se selecciona de haluros, nitrato, sulfamato, sulfato y sus mezclas.

5 En algunas realizaciones, se añade aminoácido en exceso, tal como glicina, a un componente de zirconio tal como  $ZrOCl_2$  y/o  $ZrO(OH)Cl$ , en relaciones de al menos 1:12 en un ácido mineral concentrado tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico o ácido nítrico a temperatura ambiente, agitado, y la disolución se evapora y se filtra antes de secarse. El secado se puede realizar a cualquier temperatura que de como resultado el secado de la mezcla. En una  
10 realización, la temperatura de secado es temperatura ambiente o mayor. El sólido resultante se puede purificar mediante métodos de recristalización o mediante fraccionamiento en uno o más soportes cromatográficos sólidos, sólo o unido en tándem para aislar la forma pura de la sal de oxo- $Zr_6$ Aminoácido<sub>8</sub>.

El complejo de zirconio emplea a menudo un compuesto con un grupo carboxilato para estabilización, y ventajosamente este es un aminoácido. En una realización, se usa la glicina que tiene la fórmula  $CH_2(NH_2)COOH$  como el complejante adecuado para estabilizar el zirconio. En otras realizaciones, los aminoácidos adecuados  
15 diferentes de glicina que se pueden añadir a las sales de zirconio en las relaciones descritas en la presente memoria incluyen pero no se limitan a alanina, treonina, leucina, triptófano, fenilalanina, valina y metionina. En algunas realizaciones, los aminoácidos usados son solubles en agua. En algunas realizaciones, también se pueden usar mezclas de aminoácidos.

En una realización, las disoluciones y productos obtenidos de la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido presentan estabilidad aumentada de la especie pequeña de zirconio-aminoácido en ambientes acuosos, manteniendo así la eficacia y duración aumentada de productos tales como antitranspirantes y desodorantes  
20 obtenidos de los mismos.

En una realización, el proceso para preparar una sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido de esta invención implica:

- 25 a) mezclar zirconio (Zr): aminoácido : y ácido mineral (MA) en una relación molar de 1 : 1 a 15 : 1,5 a 3 para formar una mezcla;
- b) opcionalmente, filtrar la mezcla; y
- c) opcionalmente, secar la mezcla para aislar la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido.

La mezcla se puede llevar a cabo a cualquier temperatura y con cualquier tipo de mezclador. Por ejemplo, la mezcla  
30 se puede realizar a temperatura ambiente (aproximadamente 23°C).

En otra realización, la relación molar de zirconio (Zr):aminoácido: ácido mineral (MA) es 1: al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 a 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15: al menos aproximadamente 1,5, 2,0, o 2,5 a aproximadamente 2,0, 2,5, o 3. En otra realización, la relación molar está en el intervalo de 1: 8 a 12 : 1,5 a 3. En otra realización, la relación molar está en el intervalo de 1: 9 a 11 : 1,8 a 2,2. En otra realización, la relación molar  
35 es 1:14,07:2,76. En otra realización, la relación molar es 1: 10: 2.

En una realización alternativa del proceso de preparación de la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido de esta invención, las cantidades molares de aminoácido y ácido mineral (MA) son al menos dos veces es exceso de la cantidad molar de zirconio para conducir a un agregado puro de oxo- $Zr_6$ Aminoácido<sub>8</sub> después de filtración. Si la relación está por debajo de esta cantidad, el agregado de oxo- $Zr_6$ Aminoácido<sub>8</sub> estará presente con otros materiales.

40 En una realización alternativa del método de preparación de la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido, la relación molar de glicina a zirconio (Gly/Zr) es al menos aproximadamente 1,3.

#### **Estructura Cristalina de la Sal de Oxo-Zirconio Hexámero-OctaAminoácido**

En algunas realizaciones de esta invención, la sal de agregado hexámero de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido de esta invención está compuesta por un complejo catiónico oxo- $Zr_6$ Aminoácido<sub>8</sub> equilibrado con un grupo aniónico,  
45 tal como los mencionados anteriormente para el ácido mineral, que no solo proporcionarán una especie de zirconio con una eficacia deseada sino también un ambiente estructural transparente de zirconio con aminoácido. En otra realización, el aminoácido es glicina.

En otra realización, la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido tiene una fórmula molecular: oxo-  
50  $[Zr_6\text{Aminoácido}_8] \cdot Xy \cdot nH_2O$ , en donde Zr es zirconio, X es un anión de un ácido mineral anteriormente listado, tal como  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,  $NO_3^-$ , y en donde n e y son valores numéricos de 0 a 20. La sal de zirconio-aminoácido anterior puede tener agua coordinada y/o unida en diversas cantidades.

En una realización, la sal de oxo-zirconio hexámero-octaglicina tiene una fórmula molecular: oxo- $[Zr_6\text{Gly}_8] \cdot Xy \cdot nH_2O$ , en donde Zr es zirconio, Gly es glicina, X es un anión de un ácido mineral anteriormente listado, tal como  $Cl^-$ ,  $SO_4^{2-}$ ,

$\text{NO}_3^-$ , y en donde n e y son valores numéricos de 0 a 15. La sal de zirconio glicina puede tener agua coordinada y/o unida en diversas cantidades.

La estructura cristalina del complejo oxo- $\text{Zr}_6\text{Gly}_8$  se ha determinado usando el método de difracción de rayos X de cristal único (SXR, del inglés single crystal X-ray diffraction) como se muestran en la Figura 1A. (por ej.  $\text{SO}_4^{2-}$  como el anión: grupo espacial: C2/m; dimensiones de la celdilla:  $a=24,979(4)\text{Å}$ ,  $b=11,4356(17)\text{Å}$ ,  $c=13,725(2)\text{Å}$ ; ángulos de la celdilla:  $\alpha=90,00^\circ$ ,  $\beta=115,902(2)^\circ$ ,  $\gamma=90,00^\circ$ ; volumen de la celdilla:  $3526,7\text{Å}^3$ )

En una realización, la sal cristalina de oxo-zirconio hexámero-glicina tiene seis átomos de zirconio localizados en una geometría molecular octaédrica; en donde cada tres átomos de zirconio (Zr) adyacentes están cubiertos por ocho átomos de oxígeno para formar un núcleo  $\text{Zr}_6\text{O}_8$ ; y en donde cada Zr está conectado mediante un grupo carboxílico de una glicina en modo *sin-sin* a un átomo de Zr apical en la geometría octaédrica.

#### Difracción de Rayos-X en Polvo (PXRD)

Se usó la Difracción de Rayos-X en Polvo (PXRD) como un método para identificar y caracterizar el cristal de oxo-zirconio hexámero-octaglicina. La configuración de difracción de rayos-X en polvo se determinó usando un sistema de difracción automático Rigaku D/M-2200T. La muestra se preparó para análisis apilando el polvo sobre un portamuestras de placa de vidrio. La muestra se hizo girar al mismo tiempo que se irradiaba con rayos-X K-alfa de cobre (longitud de onda  $\lambda=1,5406$  Angstrom) con el tubo de rayos-X operado a 40 kV/40 mA. El análisis se realizó con el goniómetro funcionando en modo barrido-etapa fijado para un conteo de 5 segundos por etapa de  $0,02$  durante un intervalo dos theta de  $5^\circ$  a  $50^\circ$ .

La Figura 2 muestra que se han obtenido los complejos puros de oxo- $\text{Zr}_6\text{Gly}_8$ . Este es el cristal de zirconio hexámero-glicina más pequeño jamás sintetizado. Como es evidente de la Figura 2, ZAG es un polvo amorfo que no muestra picos de difracción. En contraste, la especie oxo- $\text{Zr}_6\text{Gly}_8$  muestra varios picos afilados de difracción que pueden detectarse independientemente del tipo de mezcla que esté incorporada, evidenciando la naturaleza cristalina de la sal.

Las localizaciones de los picos, espaciados-"d", e intensidades de más del 5% para el cristal oxo- $\text{Zr}_6\text{Gly}_8$  (muestra A) se resumen en la Tabla 1. En la Tabla 1, "Ángulo 2- $\theta$ " está relacionado con el espaciado interplanar "valores d" del cristal, y la intensidad se da como un porcentaje del pico mayor ( $I/I_1$ ).

**Tabla 1: datos de XRPD de la muestra oxo-( $\text{Zr}_6\text{Gly}_8$ ) con Cl- como un anión**

Ángulo 2 $\theta$	d (Å)	I/I <sub>1</sub>
7,37	11,98	100
7,95	11,10	30,33
8,77	10,08	70,72
10,43	8,47	50,38
10,85	8,15	10,99
16,53	5,36	9,93

Como será apreciado por el cristalógrafo experto, las intensidades relativas de los diversos picos en la Tabla 1 pueden variar debido a un número de factores tales como por ejemplo los efectos de la orientación de los cristales en el haz de rayos-X o la pureza del material que se va a analizar o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también se pueden desplazar por variaciones de la altura de la muestra pero las posiciones de los picos permanecerán sustancialmente como se definen en la Tabla 1.

El cristalógrafo experto también apreciará que las medidas usando una longitud de onda diferente darán como resultado diferentes desplazamientos según la ecuación de Bragg " $n\lambda=2d \sin \theta$ ", donde  $\theta$  es el ángulo de incidencia,  $\lambda$  es la longitud de onda del haz de rayos-X incidente, "d" es el espaciado inter-planar de las capas atómicas en un cristal y n es un número entero.

Tales configuraciones PXRD adicionales generadas por el uso de longitudes de onda alternativas se consideran que son representaciones alternativas de la configuración PXRD del material cristalino de la presente invención y como tales están dentro del alcance de la presente invención.

### Formulaciones Antitranspirantes

La sal activa antitranspirante de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido útil en la presente memoria para el propósito de la presente invención incluye pero no se limita a formular antitranspirantes que tienen eficacia mejorada. Tales antitranspirantes incluyen sólidos tales como barras y cremas (estando las cremas a veces incluidas en el término "sólidos blandos"), geles, líquidos (tales como las que son adecuadas para los productos roll-on), y aerosoles. Las formas de estos productos pueden ser suspensiones o emulsiones como se describe en la patente de EE.UU. 6.375.937 (Chopra *et al.*).

En una realización, la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido es un precursor para sintetizar aluminio zirconio-aminoácido, tal como una aluminio zirconio glicina ("ZAG").

10 En una realización, se proporciona un método de obtención de un Zirconio-Aluminio-aminoácido activo antitranspirante, tal como una ZAG, comprendiendo el método las etapas de:

a) mezclar un precursor de una sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido en una disolución acuosa;

b) incorporar clorohidrex de aluminio (ACH) y/o cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ) en la disolución hexámera de sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido para formar una mezcla; y

15 c) secar la mezcla para obtener la sal de zirconio-aluminio-aminoácido;

en donde una relación molar de zirconio-aminoácido a ACH y/o  $\text{AlCl}_3$  es 1: 1,2 a 1:5. La sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido puede ser cualquiera de las sales de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido descritas en la presente memoria.

20 El secado se puede realizar a cualquier temperatura que de como resultado el secado de la mezcla. En una realización, el secado es un secado por pulverización.

En otra realización, las composiciones de producto antitranspirante según la presente invención contienen la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido en una cantidad de 0,01% a 30% en peso, del peso total de la composición.

25 En otra realización, la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido se puede mezclar con hidrócloruro de aluminio. La cantidad de cada uno puede ser cualquier cantidad deseada. En una realización, las cantidades son tales que la relación molar de aluminio:zirconio es 1-10:1-6. En algunas realizaciones, para composiciones aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration), las cantidades son tales que la cantidad molar de aluminio:zirconio es 10:2, 10:6, o 6:2.

### Ejemplos

30 Las realizaciones ejemplares de la presente invención se ilustrarán por referencia a los ejemplos siguientes, que se incluyen para ejemplificar, pero no limitan el alcance de la presente invención.

35 En los ejemplos y en cualquier lugar en la descripción de la invención, los símbolos químicos y la terminología tienen sus significados usuales y habituales. Las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique otra cosa. "AP" significa antitranspirante activo, "gly" significa glicina, "Zr" significa zirconio, "ZG", significa el complejo oxo- $\text{Zr}_6\text{Gly}_8$ . Las cantidades de los componentes están en porcentajes en peso basados en la norma descrita; si no se describe otra norma, entonces se debe inferir el peso total de la composición como 100%. Los diversos nombres de componentes químicos incluyen los listados en el CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary (Cosmetics, Toiletry and Fragrance Association, Inc., 7ª ed. 1997). La temperatura es temperatura ambiente (aproximadamente 20°C).

40 Después de la presentación de la solicitud prioritaria, la invención se describió en una publicación en *Inorganic Chemistry*, Vo. 47, No. 13, págs. 5537-5539, 31 Mayo 2008. El ejemplo A siguiente se publicó en esta publicación.

### Ejemplo A

45 Se mezclaron oxiclóruo de zirconio hidratado, glicina y ácido sulfúrico con una relación molar de 1: 14,07: 2,76 en una disolución acuosa a pH 2,52. Después de varios días se formaron cristales en columna incoloros, insolubles. Los cristales se tornaron opacos y se desintegraron debido a la pérdida de disolvente después de haberse sacado del licor madre durante unos minutos. Por esta razón, se selló un cristal de alta calidad en un capilar de vidrio junto con el licor madre para la recogida de datos. El espectro IR mostraba dos picos a 1587 y 1460  $\text{cm}^{-1}$ , que se asignaron a  $\nu_{\text{as}} \text{COO}^-$  y  $\nu_{\text{a}} \text{COO}^-$ , respectivamente. La estructura del compuesto 1 del título (Figura 1B), con fórmula [Zr<sub>6</sub>(OH)<sub>8</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>(Gly)<sub>4</sub>(Gly<sup>-</sup>)<sub>4</sub>](SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)<sub>6</sub>·14H<sub>2</sub>O, se determinó mediante difracción de rayos-X de cristal único. Datos cristalinos del compuesto 1: [Zr<sub>6</sub>(OH)<sub>8</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>8</sub>(Gly)<sub>4</sub>(Gly<sup>-</sup>)<sub>4</sub>](SO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>·14H<sub>2</sub>O.  $M_r = 2252,62$ , monoclinico, grupo espacial  $C2/m$ ,  $a = 24,979(4)$ ,  $b = 11,4356(17)$ ,  $c = 13,725(2)$  Å,  $\beta = 115,902(2)^\circ$ ,  $V = 3526,7(9)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{calc.}} = 2,121$  gcm<sup>-3</sup>,  $\mu(\text{MoK}\alpha) = 1,173$  mm<sup>-1</sup>, 13734 reflexiones medidas, 3645 único ( $R_{\text{int}} = 0,040$ ,  $2\theta_{\text{máx}} = 26^\circ$ ), 3101 con  $I \geq 2\sigma(I)$ , 290 variables, 17 restricciones,  $GOF = 1,172$ ,  $R1 = 0,070$ ,  $wR2 = 0,171$ . Los datos de difracción se recogieron en un difractorómetro Bruker SMART CCD con radiación MoK $\alpha$  ( $\lambda = 0,71073$ Å) a 203(2) K. La estructura se resolvió por

métodos directos con el programa SIR97 y se refinó por tratamiento de mínimos cuadrados de matriz completa  $F^2$  de nuevo usando el paquete de programas SHELXTL. Se aplicaron correcciones de absorción empíricamente usando el programa SADABS. No se añadieron los átomos de hidrógeno. CCDC-659843 contiene los datos cristalográficos suplementarios para este trabajo. Los datos se pueden obtener del Cambridge Crystallographic Data Centre vía [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) (considerando el desorden, se refinó un modelo no desordenado en el material suplementario). Esta estructura representa un núcleo de zirconio hexanuclear  $[\text{Zr}_6(\text{OH})_8]^{12+}$  con simetría  $D_{4h}$ . El agregado es un octaedro ligeramente aplanado. Los átomos de zirconio forman las esquinas del octaedro. Las ocho caras del octaedro están cubiertas por los grupos  $\mu_3\text{-OH}^-$ . Además de estos grupos, hay cuatro ligandos unidos a cada esquina del octaedro. Estos cuatro ligandos en las esquinas apicales son los átomos de oxígeno de los grupos carboxílicos de Gly, mientras que en las esquinas ecuatoriales solo dos son de los grupos carboxílicos. Los dos restantes son de  $\text{H}_2\text{O}$  con las distancias Zr-O de 2,203-2,211 Å. Los ocho bordes verticales del octaedro aplanado están unidos por puentes por lo ligandos glicina, mientras que los cuatro bordes ecuatoriales no están unidos por puentes en el agregado  $\text{Zr}_6$ ; las distancias Zr-Zr de 3,524-3,528 Å en los bordes apicales son ligeramente más cortas que aquellas de los contactos Zr-Zr de 3,549-3,554 Å en el plano ecuatorial. Los ocho grupos  $\mu_3\text{-OH}^-$  tienen geometría de coordinación similar en comparación con la otras especies  $\mu_3\text{-OH}^-$  descritas en la bibliografía. Las distancias de enlace de Zr(IV)-OH en el intervalo de 2,146-2,194 Å son más cortas que las de Zr(IV) con los átomos de oxígeno de los grupos carboxílicos puente (2,222-2,269 Å). Los ángulos medios de enlace de la coordinación  $\mu_3\text{-OH}^-$  (109,16°) son próximos al ángulo tetraédrico de 109°, pero menores que los de  $\mu_3\text{-O}$  (>113°).

Las cuatro esquinas Zr(IV) ecuatoriales están conectadas a los Zr(IV) apicales mediante ocho grupos carboxílicos de diferentes moléculas de glicina en un modo *sin-sin*. Los cuatro poliedros centrados de Zr en el plano ecuatorial están conectados entre sí mediante compartición de un borde, y están conectados al Zr apical mediante compartición de cuatro bordes. Como se sabe bien, la glicina puede existir bien en forma neutra ( $-\text{OOC-CH}_2\text{-NH}_3^+$ ) o en forma de anión ( $-\text{OOC-CH}_2\text{-NH}_2^-$ ). Ambos modos neutro y de anión del aminoácido pueden coexistir en una estructura para cumplir el requisito de equilibrio de la carga total. Dos moléculas de glicina en la parte izquierda en la mitad superior del octaedro  $\text{Zr}_6$  son asignadas como neutras, mientras que dos en el otro lado son asignadas como aniónicas. En la mitad inferior del octaedro, la asignación es inversa (Figura 1B). Estas asignaciones están basadas en las distancias C-C y C-N citadas para la glicina neutra y aniónica. La distancia C-C es ligeramente más corta, y la distancia C-N ligeramente más larga en la forma aniónica de la glicina. El examen de la estructura revelaba que las longitudes de enlace C-C y C-N de cuatro glicinas era 1,520 y 1,479 Å correspondientes a  $-\text{OOC-CH}_2\text{-NH}_3^+$  mientras que aquellas de las cuatro glicinas restantes era 1,520 y 1,470 Å correspondientes a  $-\text{OOC-CH}_2\text{-NH}_2^-$  respectivamente. El tamaño del agregado hexanuclear es ca.13,4 Å. Hay seis iones sulfato en la celdilla unidad como contraiones para el equilibrio de cargas y catorce moléculas de agua implicadas en un número de enlaces de hidrógeno en la estructura.

La asignación de cargas también es consistente con nuestros cálculos de estructura electrónica. Se sabe bien que en un agregado tipo  $\text{M}_6\text{X}_8$  (octaedro  $\text{M}_6$  con todas las caras cubiertas por ligandos X) o  $\text{M}_6\text{X}_{12}$  (octaedro  $\text{M}_6$  con todos los bordes unidos mediante puente con ligandos X) existen 11 (para  $\text{M}_6\text{X}_8$ ) u 8 (para  $\text{M}_6\text{X}_{12}$ ) orbitales moleculares enlazantes M-M y no enlazantes M-X. Estos orbitales pueden acomodar electrones de esqueleto adicionales. En el caso de nuestro compuesto, solo un orbital de baja energía de una simetría 1g es de enlace M-M. Los otros son de elevada energía debido a ligandos terminales adicionales (cuatro en cada Zr). Este orbital, sin embargo, tiene carácter antienlazante de Zr-O donde el oxígeno es el ligando que cubre la cara del octaedro. El diagrama de Población de Solapamiento de los Orbitales Moleculares (MOOP) calculado por el método Hückel extendido se muestra en la Figura 3. En esta figura, el MOOP calculado para los enlaces Zr-Zr y Zr-O (que cubre la cara) en la estructura determinada experimentalmente se representan en la mitad izquierda y derecha del gráfico. El HOMO de simetría pseudo alg en el agregado del grupo puntual  $D_{4h}$  es de hecho de enlazante Zr-Zr y antienlazante Zr-O (que cubre la cara). El resultado computacional revela que el núcleo  $\text{Zr}_6$  no debería tener electrones del esqueleto.

### Ejemplo B

Síntesis de  $(\text{Zr}_6(\text{OH})_8(\text{H}_2\text{O})_8(\text{Gly})_4(\text{Gly})_4) \cdot (\text{SO}_4^{2-})_6 \cdot 14\text{H}_2\text{O}$  (1): A una mezcla de  $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$  hidratado (0,322g, 1 mmol), glicina (1,055g, 14 mmol) y 4 mL de agua desionizada 15 MΩ, se añadió lentamente ácido sulfúrico (98%) (0,15 mL) para formar una suspensión transparente. Después de una semana, se formaron cristales incoloros en columna y se recogieron en una disolución. IR (4000-400 $\text{cm}^{-1}$ ): 3006(w), 2969(w), 2908(w), 2657(br), 2446(br), 2049(br), 1627(sh), 1518(s), 1460(vs), 1419(s), 1415.9(vs), 1341(vs), 1140(br), 1079(sh), 1029(s), 968(vs), 921(s), 687(sh), 649(s). Análisis EA (Exp: %Cal): Zr (24,1; 24,30), C (8,76; 8,53), H (3,97; 3,94), N(4,94; 4,97), S (8,13; 8,54).

### Ejemplo 1

Se añadió polvo de glicina a un compuesto de zirconio (de una disolución al 31 % de oxocloruro de zirconio hidratado ( $\text{ZrOCl}_2$ ) con ácido clorhídrico concentrado con agitación. La disolución final tendrá una relación molar de (Zr): glicina (Gly): ácido mineral (MA) en una relación molar de 1:10:2. La disolución se filtró. La disolución se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a 30°C) hasta que se evaporó la disolución a sequedad, dejando un sólido. El sólido se purificó por recristalización para obtener la forma pura del complejo oxo- $\text{Zr}_6\text{Gly}_8$ .

**Ejemplo 2**

Se añadió polvo de glicina a un compuesto de zirconio (de una disolución al 31 % de oxocloruro de zirconio hidratado ( $ZrOCl_2$ ) mezclado con ácido sulfúrico concentrado con agitación. La disolución final tendrá una relación molar de (Zr): glicina (Gly): ácido mineral (MA) en una relación molar de 1:10:2. La disolución se filtró. La disolución se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 20°C a 30°C) hasta que se evaporó la disolución a sequedad, dejando un sólido. El sólido se purificó por recristalización para obtener la forma pura del complejo oxo- $Zr_6Gly_8$ .

**Ejemplo 3**

Se añadió polvo de glicina a un compuesto de zirconio (de una disolución al 31 % de oxocloruro de zirconio hidratado ( $ZrOCl_2$ ) mezclado con ácido clorhídrico concentrado y con agitación. La disolución final tendrá una relación molar de (Zr): glicina (Gly): ácido mineral (MA) en una relación molar de 1:10:2. La disolución se agita a temperatura ambiente hasta que la disolución se evapora para aislar antes de secar a un sólido. El sólido se purificó por recristalización para obtener la forma pura del complejo oxo- $Zr_6Gly_8$ .

**Datos Analíticos para los Ejemplos 1-3**

La cromatografía de exclusión por tamaños ("SEC") o cromatografía de permeación en gel ("GPC") descritas en la patente de EE.UU. No. 6.066.314 ilustra el uso de SEC como un método rutinario usado para obtener información de la distribución de especies poliméricas de aluminio y zirconio en disoluciones de sales antitranspirantes. Con columnas cromatográficas apropiadas, se pueden detectar al menos cinco grupos distintos de especies polímeras en un antitranspirante ZAG, que aparecen en un cromatograma como picos 1, 2, 3, 4 y un pico conocido como "5,6". El Pico 1 es la especie Zr más grande (mayor que 120-125 Å). Los picos 2 y 3 son especies de aluminio más grandes. El pico 4 es la especie de aluminio más pequeña (oligómeros de aluminio) y se ha correlacionado con una eficacia mejorada tanto para las sales ACH como ZAG. El pico 5, 6 es la especie de aluminio más pequeña. El tiempo de retención relativo ("Kd") para cada uno de estos picos varía dependiendo de las condiciones experimentales.

En una realización ilustrativa, se analizó mediante GPC una disolución de una sal de oxo-zirconio hexámero-octaglicina, como se describe anteriormente, producida por el método del ejemplo 1. La Figura 3 muestra el cromatograma GPC de la disolución del ejemplo 1. No muestra pico de elución debido al pequeño tamaño de partícula del complejo de oxo-zirconio hexámero-octaglicina en un perfil SEC convencional, pero puede detectarse mediante una columna HPLC o una columna SEC apropiada. Como es evidente de los datos SEC de la sal "ZG", la presente sal muestra la ausencia de grandes e ineficaces especies de zirconio.

**Ejemplo 4**

El complejo oxo- $Zr_6Gly_8$  (ZG) se mezcló con hidrocloreuro de aluminio REACH™ 301 (ACH 301) para compararlo con la especie actual ZAG REACH™ AZP 908 de Reheis. La adición de un ACH 301 inactivo con ZG se comparó con AZP 908 que también contiene la misma especie ACH. La Figura 4 ilustra la ventaja de ACH 301 + ZG en comparación con AZP 908 estándar. Estos resultados revelan que no se puede detectar el pico 1 después de mezclar ZG con ACH 301 que es más favorable que usar AZP 908 que produce un pico 1 de 3,28%. Esto demuestra que no se forman especies grandes de Zr, que están directamente relacionado con una eficacia mejorada y estabilidad de AP aumentada. ZG y ACH 301 se mezclan en una disolución acuosa a temperatura ambiente usando 0,083g ACH 301, 0,079g ZG y 0,84g agua. La Tabla a continuación muestra los valores de picos para las muestras en la Figura 4.

Muestra	Línea	Pico 1	Pico 2	Pico 3	Pico 4	Pico 5
ACH 301 +ZG	(b)	0,00%	6,76%	61,37%	8,69%	23,18%
AZP 908	(a)	3,28%	4,62%	64,72%	6,92%	20,46%

**Ejemplo 5**

Inicialmente cuando se analizó ACH 301 + ZG, no había pico 1, pero la relación pico 4/pico 3 no era tal alta como se deseaba. Una relación pico4/pico3 más elevada es más ventajosa para la producción de un producto AP eficaz. Después de dejar que la muestra envejeciera durante 5 horas, se analizó de nuevo usando SEC. Después de envejecer durante 5 horas, hubo un aumento en ambos picos 4 y 5. La Figura 5 ilustra la ventaja de dejar que ACH 301 + ZG envejezca durante 5 horas. Después de envejecer, ACH 301 + ZG tenía una relación pico 4/pico 3 comparable junto con un pico 5 más pequeño como se ve en la Figura 6. Estos resultados revelan que no se puede detectar el pico 1 después de mezclar el hexámero ZG con ACH 301. Esto demuestra que no se forman especies grandes de Zr, que están directamente relacionado con una eficacia mejorada y estabilidad de AP aumentada. También, dejar que ACH 301 + ZG envejezca durante 5 horas produce una AP más eficaz. Usar ACH 301+ ZG es más ventajoso que usar Z576 y ZIRKONAL™ AP4G ZAG de BK Giulini porque no se producen especies grandes. También, hay una relación pico 4/pico 3 comparable y un pico 5 más pequeño producido cuando se usa ACH 301 +



ZG. Las tablas a continuación muestran los valores de picos para las muestras en las Figuras 5 y 6, respectivamente.

Muestra	Línea	Pico 1	Pico 2	Pico 3	Pico 4	Pico 5
5 horas de envejecimiento	(b)	0,00%	0,00%	43,98%	39,28%	16,74%
Sin envejecer	(a)	0,00%	0,00%	58,36%	33,63%	8,02%

Línea	Línea	Pico 1	Pico 2	Pico 3	Pico 4	Pico 5
ACH 301 +ZG	(b)	0,00%	0,00%	43,98%	39,28%	16,74%
AP4G	(a)	0,00%	6,49%	30,20%	34,83%	28,48%
Z576	(c)	0,00%	2,18%	33,95%	40,44%	23,43%

#### 5 Ejemplo 6

Se ensayó un ACH diferente para ver si había alguna diferencia en comparación con ACH 301. En este ejemplo, REACH™ 103 (ACH 103) de Reheis (nota: ACH 103 es un producto diferente de ACH 301). La adición del agregado pequeño oxo-Zr6Gly8 (ZG) y ACH 103 se comparó a la especie Z576. La Figura 7 muestra que la especie ACH 103 + ZG es más ventajosa que Z576. ACH 103 + ZG en la Figura 7 no muestra pico 2 así como una relación pico 4/pico 3 comparable. ACH 103 + ZG tiene también un 7,20% de disminución en el pico 5. Todos estos resultados indican que ACH 103 + ZG es un producto AP más eficaz que Z576. Estos resultados revelan que no se puede detectar el pico 1 después de mezclar el hexámero ZG con ACH 103. (El pico 1 pequeño (0,55%) viene de la muestra original ACH 103). Esto demuestra que no se forman especies grandes de Zr, que están directamente relacionado con una eficacia mejorada y estabilidad de AP aumentada. ZG y ACH 103 se mezclan en una disolución acuosa usando 0,0805g ACH 103, 0,074g ZG y 0,8476g agua. La Tabla a continuación muestra los valores de picos para las muestras en la Figura 7.

Línea	Línea	Pico 1	Pico 2	Pico 3	Pico 4	Pico 5
ACH 103 +ZG	(b)	0,55%	0,00%	35,38%	47,84%	16,23%
Z576	(a)	0,00%	2,18%	33,95%	40,44%	23,43%

Los ejemplos anteriores muestran que la adición de ZG a cualquier muestra de hidrocloreuro de aluminio producía los mismos resultados con un producto antitranspirante más eficaz y estable. Hay una eliminación de los picos 1 y 2 y una disminución del pico 5.

**REIVINDICACIONES**

1. Una sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido de la fórmula molecular:

$\text{oxo-[Zr}_6\text{AminoÁcido}_8] \cdot \text{X}_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , en donde Zr es zirconio, X es un anión de un ácido mineral, y en donde n e y son independientemente valores numéricos de 0 a 20.

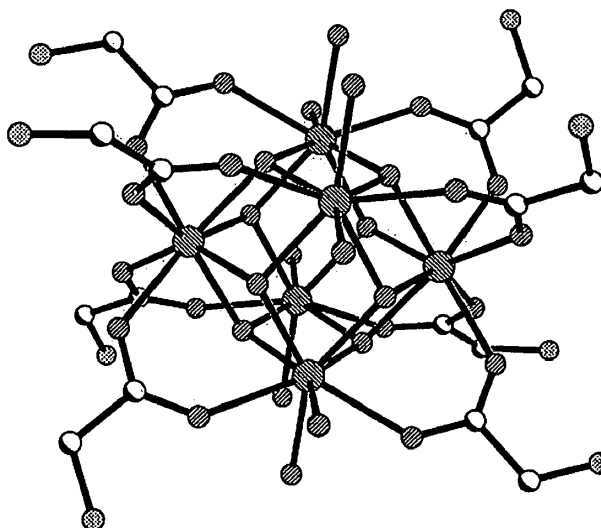
5 2. La sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido de la reivindicación 1, en donde X es al menos un anión elegido entre  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{BO}_3^{3-}$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  y  $\text{ClO}_4^-$ .

3. La sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido de la reivindicación 1, en donde el aminoácido es glicina.

4. La sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido de la reivindicación 3, en donde seis átomos de zirconio están localizados en una geometría molecular octaédrica; en donde cada tres átomos de zirconio (Zr) adyacentes están cubiertos por ocho átomos de oxígeno para formar un núcleo  $\text{Zr}_6\text{O}_8$ ; y en donde cada Zr está conectado mediante un grupo carboxílico de una glicina en modo *sin-sin* a un átomo de Zr apical en la geometría octaédrica.

10

5. Un catión agregado de oxo-zirconio hexámero-octaglicina que comprende la estructura siguiente:



en donde el zirconio se muestra con líneas diagonales que van desde la parte izquierda superior a la derecha inferior, el oxígeno se muestra con líneas diagonales que van desde la izquierda inferior a la derecha superior, el nitrógeno se muestra mediante cuadros, el carbono se muestra mediante una mitad negra y una mitad blanca, no se muestran los átomos de hidrógeno en los átomos de carbono y nitrógeno para completar la valencia para cada átomo, y en donde cuatro átomos de oxígeno se muestran con valencias incompletas, que pueden estar unidos a otra estructura o estar completados con átomos de hidrógeno.

15

20 6. Un catión agregado de oxo-zirconio hexámero-octaglicina, en donde la difracción de polvo de rayos-X presenta "espaciados d" medidos usando radiación K-alfa de cobre ( $\lambda=0,15046$  nm) que son sustancialmente como se muestran a continuación:

Ángulo 2θ	d (Å)	I/II
7,37	11,98	100
7,95	11,10	30,33
8,77	10,08	70,72
10,43	8,47	50,38
10,85	8,15	10,99
16,53	5,36	9,93

7. La sal de oxo-zirconio hexámero-ocataminoácido de la reivindicación 1, el catión agregado de oxo-zirconio hexámero-octaglicina de la reivindicación 5, o el catión agregado de zirconio-hexámero-octaglicina de la reivindicación 6 que además comprende hidrocloreuro de aluminio.

8. Un proceso para preparar una sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido que comprende:

- 5 (a) mezclar zirconio (Zr): aminoácido : y ácido mineral (MA) en una relación molar de 1 : 1 a 15 : 1,5 a 3 para formar una mezcla;
- (b) opcionalmente, filtrar la mezcla; y
- (c) opcionalmente, secar la mezcla.

10 9. El proceso de la reivindicación 8, en donde el aminoácido es al menos un aminoácido elegido de glicina, alanina, treonina, leucina, triptófano, fenilalanina, valina y metionina.

10. El proceso de la reivindicación 8, en donde el ácido mineral comprende al menos un ácido mineral elegido de ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido fluorhídrico y ácido perclórico.

15 11. El proceso de la reivindicación 8, en donde la relación molar es 1: 8 a 12 : 1,5 a 3, opcionalmente 1: 10: 2, además opcionalmente en donde el aminoácido es glicina y la relación molar es 1: 10: 2.

12. La sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido preparada según el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11.

13. El proceso de la reivindicación 8, en donde el aminoácido es glicina y la relación molecular de glicina a zirconio (Gly/Zr) es al menos 1,3.

20 14. Un método para obtener un compuesto antitranspirante activo de zirconio-aluminio-aminoácido que comprende las etapas de:

- (a) mezclar una sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido en una disolución acuosa;
- (b) incorporar clorohidrex de aluminio (ACH) y/o cloruro de aluminio (AlCl<sub>3</sub>) en la disolución de sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido para formar una mezcla;
- 25 (c) secar la mezcla para obtener la sal zirconio-aluminio-aminoácido;

en donde una relación molar de zirconio-aminoácido a ACH y/o AlCl<sub>3</sub> es 1: 1,2 a 1:5.

15. El método de la reivindicación 14, en donde el aminoácido es glicina.

16. El método de la reivindicación 14, en donde la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido se prepara mediante un procedimiento que comprende:

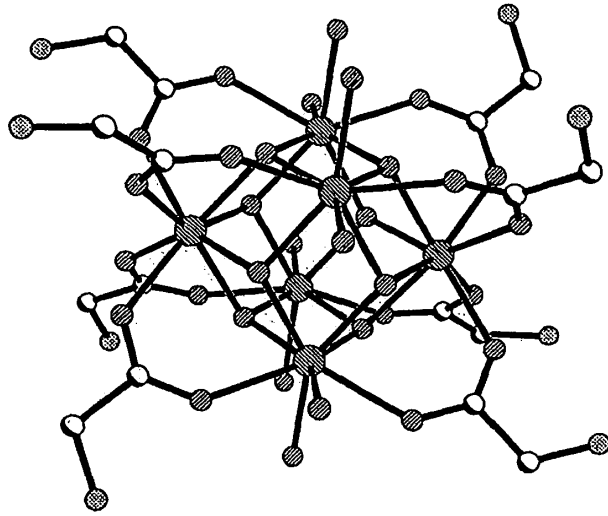
- 30 (a) mezclar zirconio (Zr): aminoácido : y ácido mineral (MA) en una relación molar de 1 : 1 a 15 : 1,5 a 3 para formar una mezcla;
- (b) opcionalmente, filtrar la mezcla; y
- (c) opcionalmente, secar la mezcla.

35 17. El método de la reivindicación 14, en donde la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido se prepara mediante un procedimiento que comprende:

- (a) mezclar zirconio (Zr): glicina : y ácido mineral (MA) en una relación molar de 1 : 10: 2 para formar una mezcla;
- (b) opcionalmente, filtrar la mezcla; y
- (c) opcionalmente, secar la mezcla.

40 18. El método de la reivindicación 14, en donde la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido tiene una estructura que comprende: oxo-[Zr<sub>6</sub>AminoÁcido<sub>8</sub>]<sup>•</sup>Xy<sup>•</sup> nH<sub>2</sub>O, en donde Zr es zirconio, X es un anión de un ácido mineral, y en donde n e y son independientemente valores numéricos de 0 a 20.

19. El método de la reivindicación 14, n donde la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido contiene una catión agregado de oxo-zirconio hexámero-octaglicina que comprende la estructura siguiente:



5 en donde el zirconio se muestra con líneas diagonales que van desde la parte izquierda superior a la derecha inferior, el oxígeno se muestra con líneas diagonales que van desde la izquierda inferior a la derecha superior, el nitrógeno se muestra mediante cuadros, el carbono se muestra mediante una mitad negra y una mitad blanca, no se muestran los átomos de hidrógeno en los átomos de carbono y nitrógeno para completar la valencia para cada átomo, y en donde cuatro átomos de oxígeno se muestran con valencias incompletas, que pueden estar unidos a otra estructura o estar completados con átomos de hidrógeno.

10 20. El método de la reivindicación 14, en donde la sal de oxo-zirconio hexámero-octaaminoácido comprende un catión de agregado de oxo-zirconio hexámero-octaglicina, en donde la difracción de polvo de rayos-X presenta "espaciados d" medidos usando radiación K-alfa del cobre ( $\lambda=0,15046$  nm) que son sustancialmente como se muestra a continuación:

Ángulo $2\theta$	d (Å)	I/II
7,37	11,98	100
7,95	11,10	30,33
8,77	10,08	70,72
10,43	8,47	50,38
10,85	8,15	10,99
16,53	5,36	9,93

FIGURA 1A

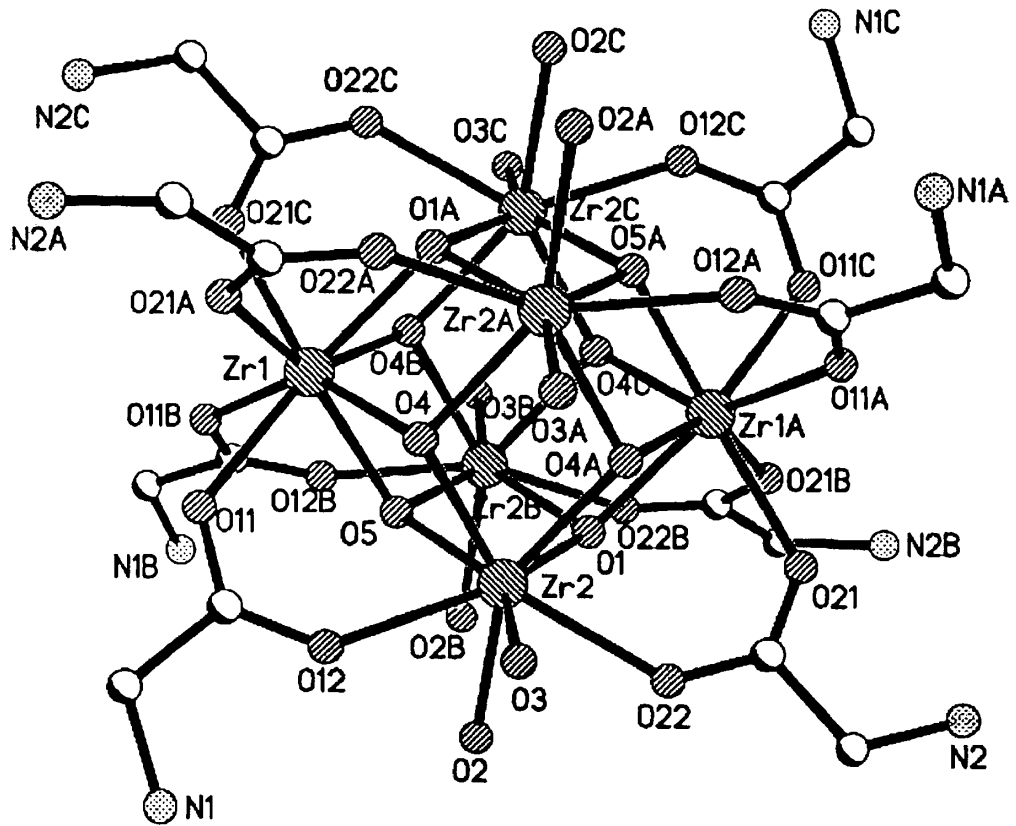


FIGURA 1B

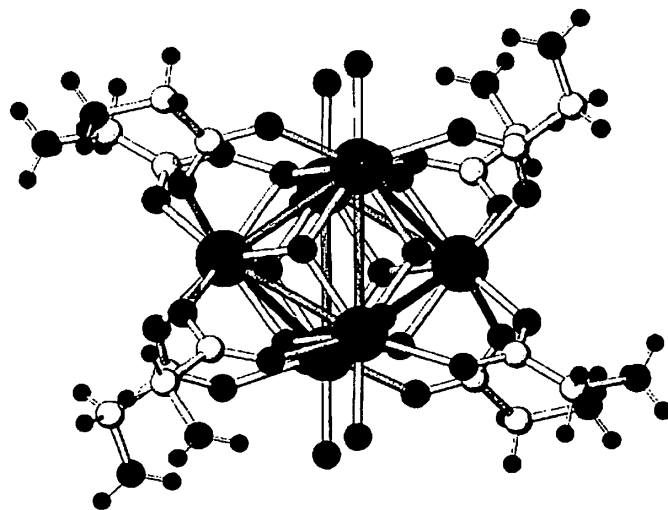


FIGURA 2

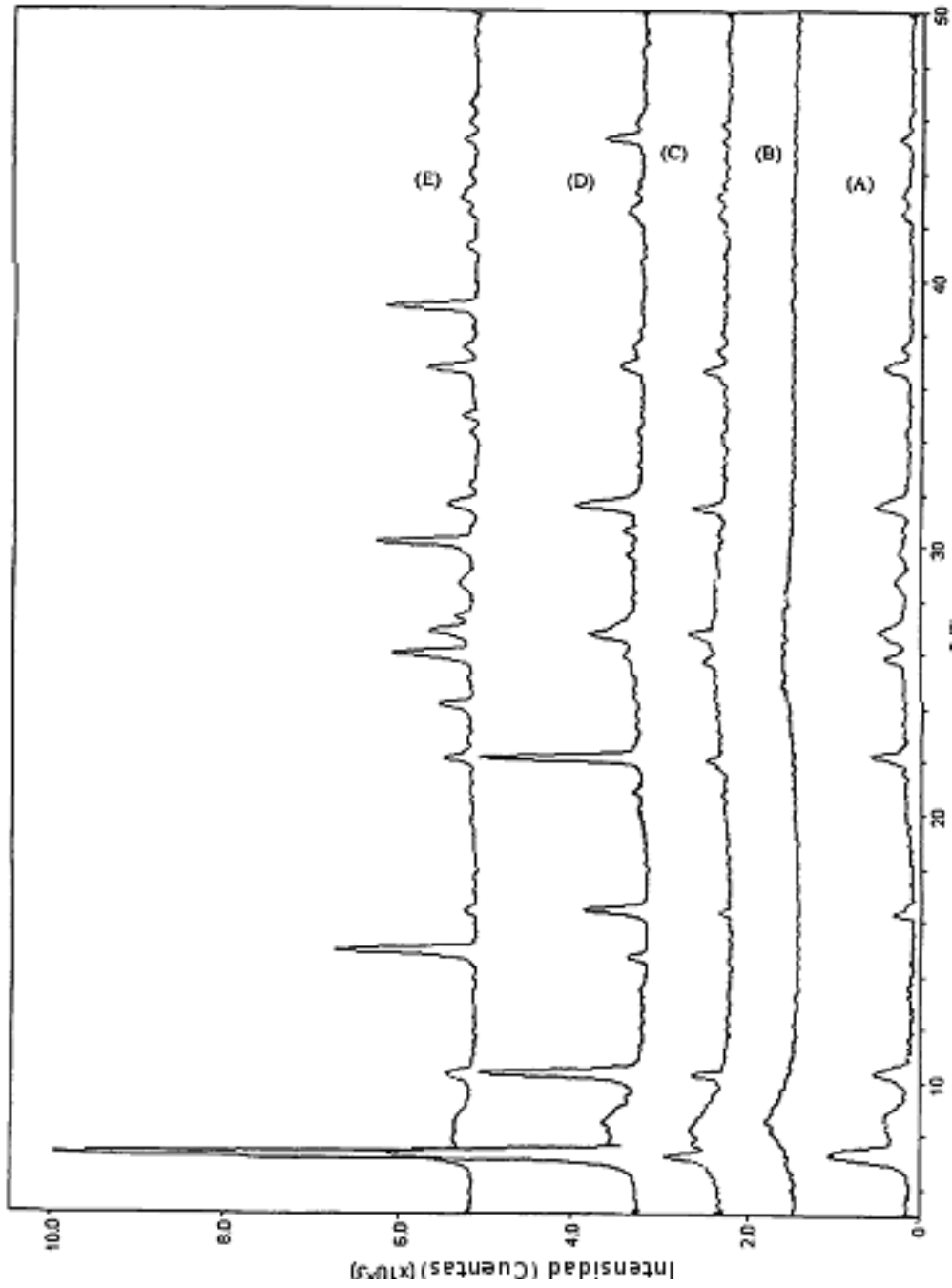


FIGURA 3

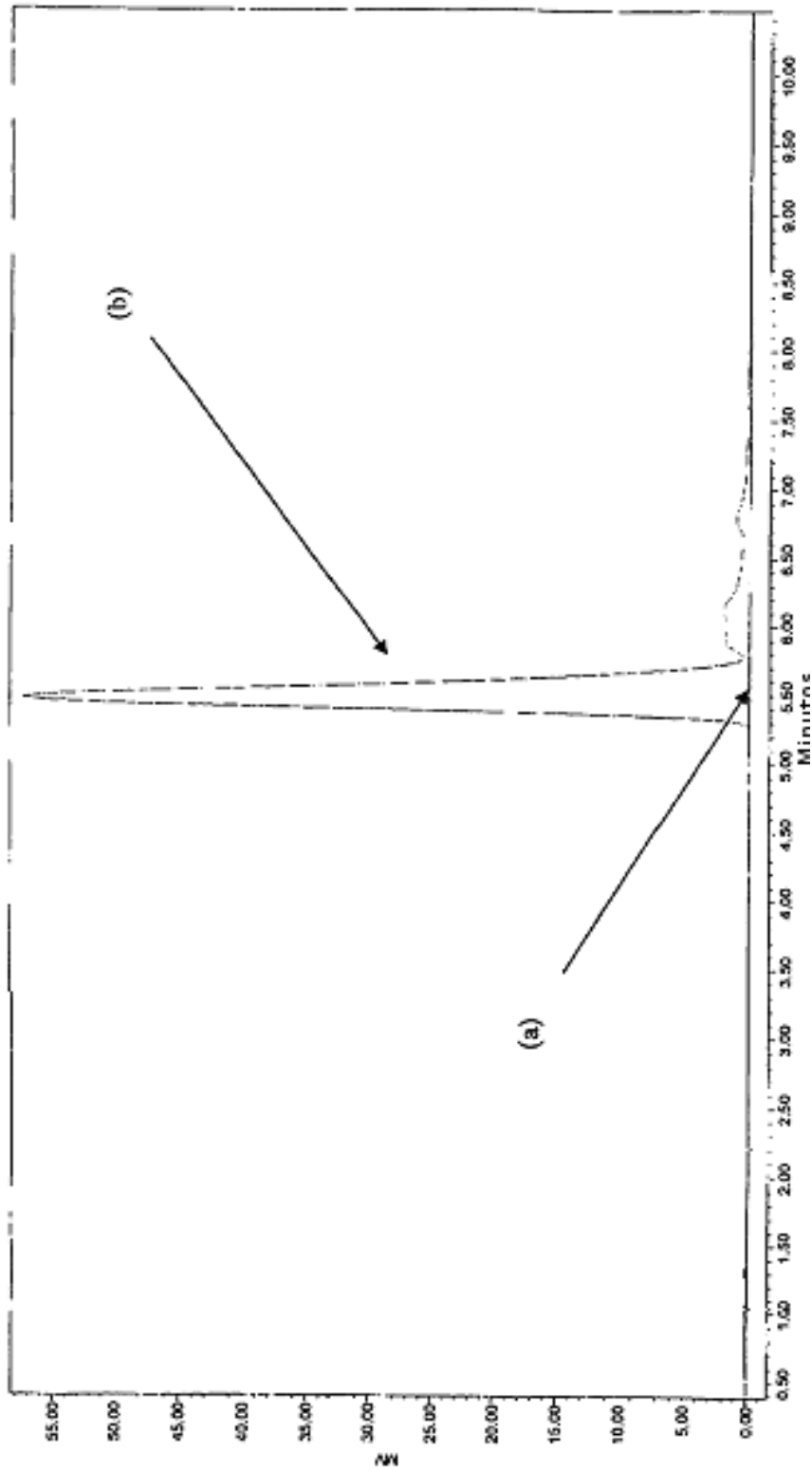


FIGURA 4

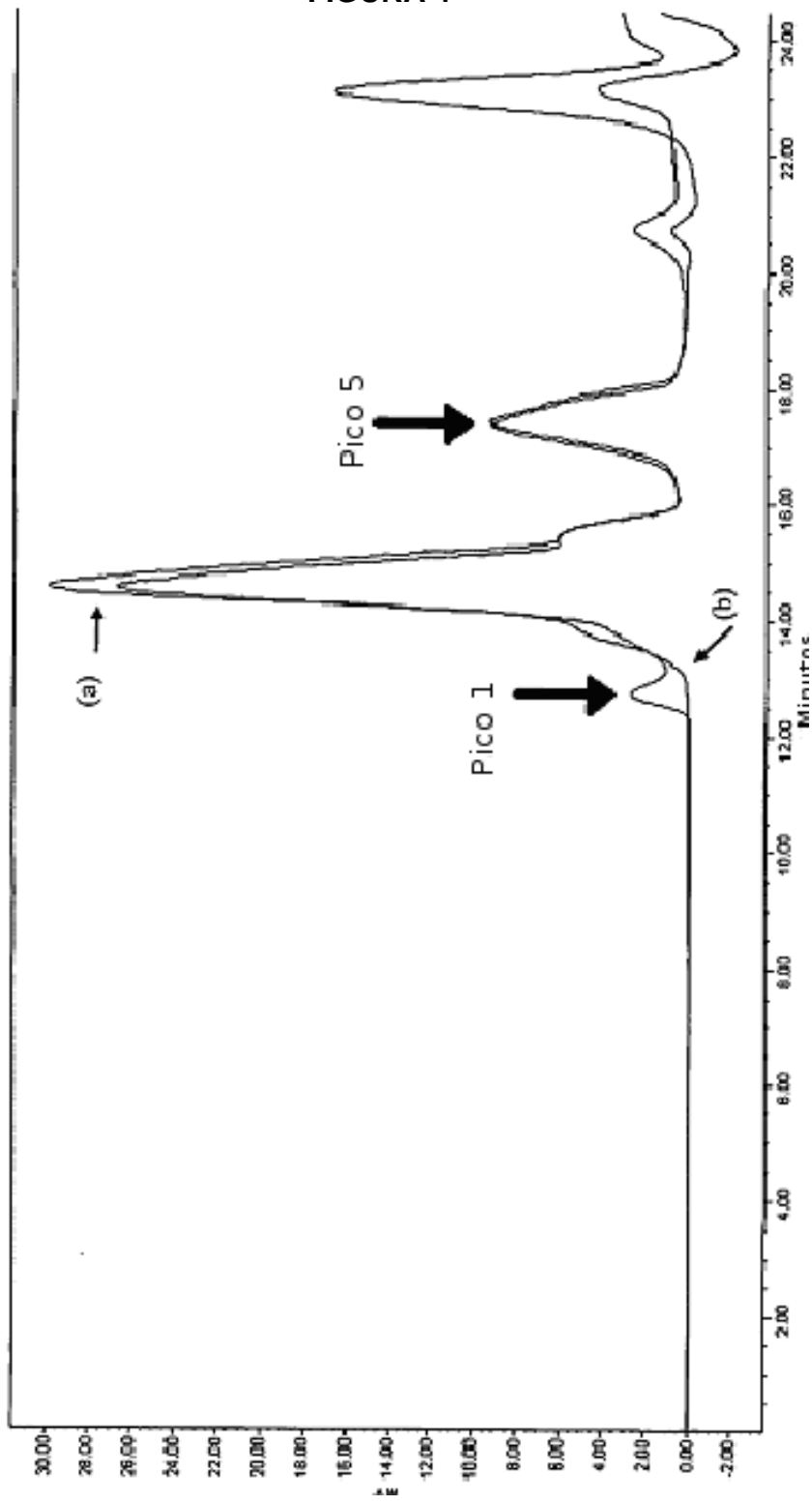




FIGURA 5

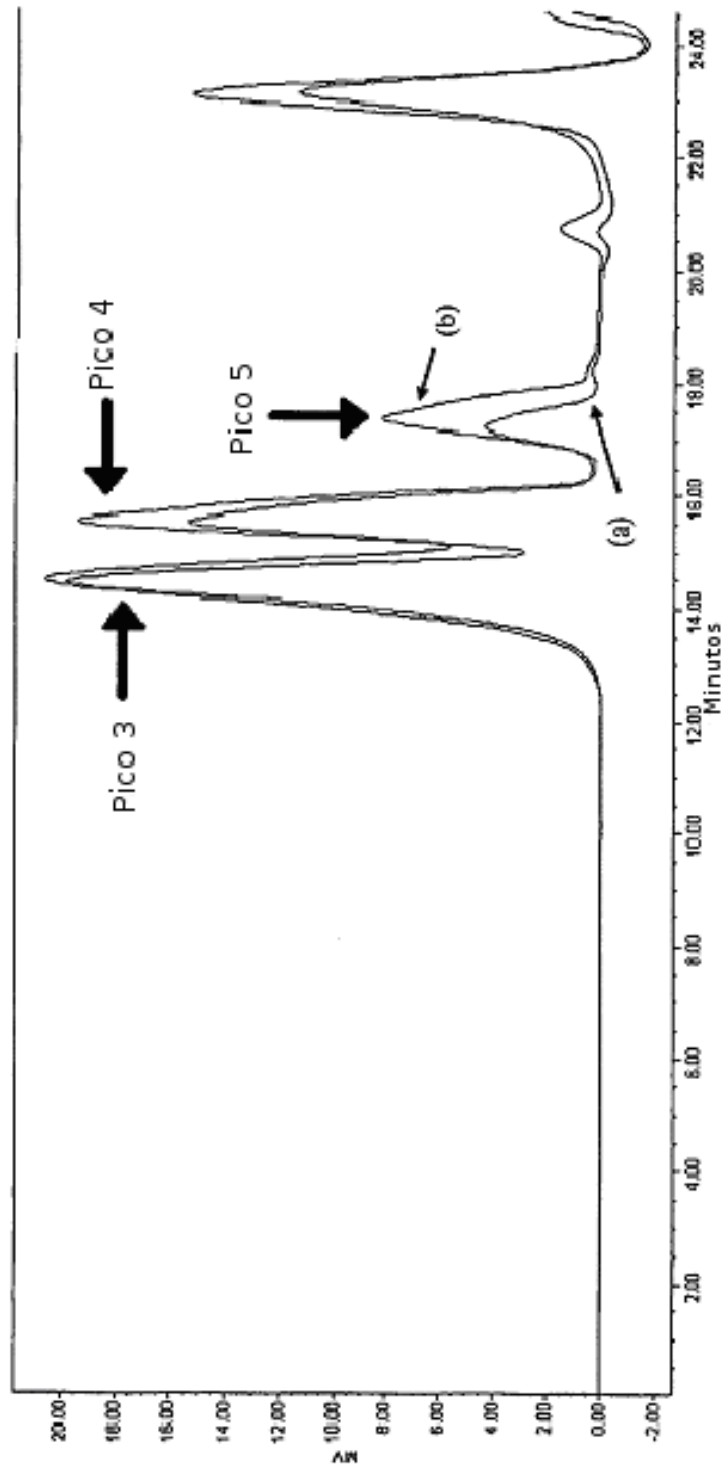


FIGURA 6

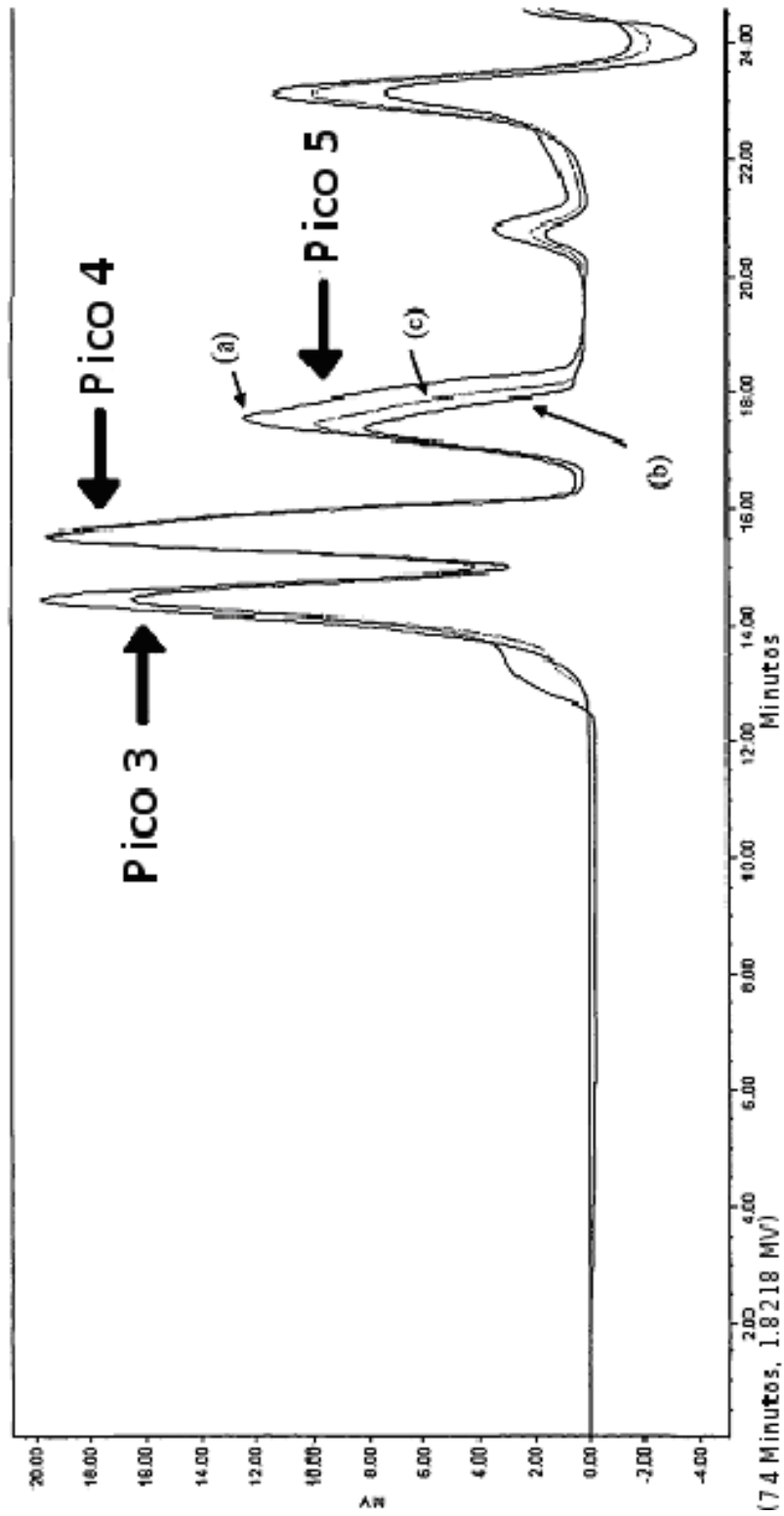


FIGURA 7

