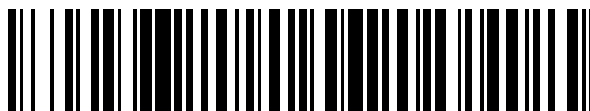


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 492**

51 Int. Cl.:

A61Q 15/00 (2006.01)

A61K 8/27 (2006.01)

A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012** **PCT/US2012/070501**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO2014098819**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012** **E 12816194 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016** **EP 2934695**

54 Título: **Productos antitranspirantes con proteína y sales antitranspirantes**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.06.2017

73 Titular/es:
COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (100.0%)
300 Park Avenue
New York, NY 10022, US

72 Inventor/es:
YUAN, SHAOTANG y
PAN, LONG

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 617 492 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

Productos antitranspirantes con proteína y sales antitranspirantes

Antecedentes de la invención

Se conocen antitranspirantes basados en sales de aluminio o aluminio/zirconio. Estos materiales funcionan como antitranspirantes taponando los poros bloqueando de ese modo la liberación de sudor. Las composiciones antitranspirantes que contienen aluminio o sales de aluminio-zirconio tienden a presentar polimerización de estas sales a lo largo del tiempo, formando especies con pesos moleculares que oscilan entre aproximadamente 500 y aproximadamente 500.000 g/mol. En general, especies de peso molecular inferior tienen mayor efecto antitranspirante que especies de peso molecular superior. Sin querer restringirse a la teoría, se cree que las moléculas más pequeñas obstruyen más fácilmente y más eficazmente los poros de sudor, produciendo de ese modo el efecto antitranspirante deseado. El mantenimiento de un peso molecular relativamente bajo y evitar una polimerización excesiva potencia el efecto antitranspirante y además disminuye la cantidad de sal antitranspirante que es necesaria para controlar la transpiración.

Los desodorantes bajo el brazo controlan el olor eliminando las bacterias que provocan olor. Las sales antitranspirantes de aluminio o aluminio-zirconio convencionales tienden a ser ácidas en disolución acuosa, una propiedad que las bacteriocidas eficaces, proporcionando de ese modo un beneficio desodorante, pero que también puede provocar irritación de la piel.

La albúmina sérica bovina (también conocida como BSA o "fracción V") es una proteína de albúmina sérica derivada de la sangre de ganado. Ayuda a mantener la presión osmótica necesaria para lograr una distribución apropiada de los fluidos corporales entre compartimentos intravasculares y tejidos corporales, tampona el pH y actúa como proteína portadora para diversos compuestos tales como esteroides, ácidos grasos y hormonas tiroideas, es barata, está fácilmente disponible y no tiene propiedades enzimática, lo que la hace útil en muchas aplicaciones de laboratorio, por ejemplo, para recubrir materiales de plástico y evitar la adhesión de proteínas reactantes al plástico, para estabilizar determinadas enzimas, y para proporcionar un patrón de referencia para la concentración de proteína. La proteína tiene 583 aminoácidos y un peso molecular de aproximadamente 66,5 kD. Se ha encontrado que las albúminas contienen un sitio de unión a zinc de alta afinidad. Véase, por ejemplo, J Lu, A.J Stewart, P.J Sadler, T.J.T Pinheiro y C.A Blindauer. "Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site". Biochem. Soc. Trans. (2008) 36, 1317-1321. A.J Stewart, C.A Blindauer, S Berezenko, D Sleep y P.J Sadler. "Interdomain zinc site on human albumin". PNAS. (2003) 100. N.º 7. 3701-3706. No se conoce el uso de albúminas tales como BSA en formulaciones antitranspirantes o desodorantes.

Existe la necesidad de agentes activos antitranspirantes adicionales que proporcionen complejos de peso molecular de un tamaño que pueda taponar poros para bloquear el sudor, que proporcionen eficacia desodorante/antibacteriana y que sean menos irritantes para la piel que las sales ácidas en antitranspirantes convencionales.

El documento US-A-2009/220444 da a conocer composiciones antitranspirantes y desodorantes con acción protectora mejorada. El documento USA-2.893.918 da a conocer una composición desodorante. El documento US-A-5.643.559 da a conocer composiciones desodorantes que comprenden inhibidores de exoenzimas bacterianas axilares que producen olor. El documento US-A-5.061.815 da a conocer complejos de metal-lisina y métodos para su producción.

Breve resumen de la invención

Se ha descubierto que las sales antitranspirantes de zinc son estables y solubles en formulaciones concentradas, pero proporcionan un precipitado tras su uso que bloquea los poros, proporcionando de ese modo un efecto antitranspirante, y también destruye bacterias que provocan olores, proporcionando de ese modo un beneficio desodorante. Sales antitranspirantes de zinc pueden ser, por ejemplo, un zinc-X-haluro, en el que X es un aminoácido o trimetilglicina, es decir, un complejo de ión de zinc, residuo de aminoácido o residuo de trimetilglicina, e ión haluro, tal como complejos de zinc-lisina-cloruro. La invención proporciona una composición que comprende zinc-X-haluro y/o materiales precursores de zinc-X-haluro que forman un zinc-X-haluro *in situ* (por ejemplo, fuente de ión zinc más un hidroháluro de aminoácido, o haluro de zinc más un aminoácido, o fuente de ión zinc más ácido de halógeno plus aminoácido). La fuente de ión zinc para producir el zinc-X-haluro es un material que puede liberar Zn^{++} en disolución acuosa en presencia de un aminoácido, por ejemplo, óxido de zinc o cloruro de zinc tetrabásico. Trimetilglicina tal como se usa a lo largo de todo el documento se refiere a N,N,N-trimetilglicina.

Una sal antitranspirante de zinc particularmente eficaz es el complejo de zinc-lisina-HCl, denominado algunas veces en el presente documento ZLC, formado a partir de una mezcla de óxido de zinc y clorhidrato de lisina. La estructura química de ZLC es $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$. Esta sal tiene características claves (por ejemplo, conductividad, reacción

de hidrólisis y floculación de proteínas) que la hacen competitiva con sales antitranspirantes comerciales. Como las sales antitranspirantes de aluminio o aluminio-zirconio convencionales, las sales antitranspirantes de zinc tales como ZLC forman precipitados en condiciones de sudor que pueden taponar los poros y bloquear la liberación de sudor. El mecanismo es poco común. A medida que la cantidad de agua aumenta, en vez de disolverse o permanecer en disolución a medida que la disolución se vuelve más diluida, tal como sería el caso normalmente para un complejo iónico, el complejo de ZLC se hidroliza, proporcionando un precipitado de óxido de zinc relativamente insoluble, permitiendo de ese modo el taponamiento adicional de los poros y/o una deposición controlada de óxido de zinc sobre la piel. El zinc es además antibacteriano, y de ese modo además de proporcionar un precipitado que bloquea la liberación de sudor de los poros, proporciona un beneficio desodorante al reducir las bacterias que provocan olor. Finalmente, el ZLC puede proporcionarse en una formulación que tiene un pH aproximadamente neutro, que es menos irritante para la piel y menos dañino para la ropa que las sales antitranspirantes de aluminio o aluminio-zirconio usadas actualmente, que tienen una formulación bastante ácida, o formulaciones desodorantes actuales, que normalmente contienen altos niveles de sales de ácidos grasos alcalinas y pueden ser bastante básicas.

El óxido de zinc es débilmente soluble a bajo pH, sin embargo, y como el sudor tiene un pH de 5-6, el sudor puede reducir los niveles de precipitación del óxido de zinc en comparación con los niveles de precipitación a pH neutro. Además, el sudor puede disolver gradualmente las deposiciones, reduciendo la duración de acción de la formulación. Los inventores han descubierto que este problema puede mejorarse mediante la coformulación del producto con una proteína soluble, por ejemplo, una proteína que tiene un dominio de unión a zinc de alta afinidad, tal como una albúmina, por ejemplo, albúmina sérica bovina. La proteína y la sal de zinc juntas forman un precipitado tras su uso y dilución con el sudor, precipitado que es resistente al ácido. La formulación que comprende la sal antitranspirante de zinc junto con la proteína tiene, por tanto, eficacia potenciada como antitranspirante.

La proteína también puede usarse para potenciar la eficacia de otras sales antitranspirantes que comprenden un catión polivalente, por ejemplo, complejos antitranspirantes de (i) aluminio y opcionalmente zirconio, (ii) clorhidrato y (iii) opcionalmente un aminoácido y/o ácido de amonio, por ejemplo, glicina y/o trimetilglicina, por ejemplo, aluminio-zirconio-tetraclorohidreglicina.

La invención proporciona, por tanto, una formulación antitranspirante según la reivindicación 1, que comprende una proteína (por ejemplo, BSA) y una sal antitranspirante en combinación con un portador cosméticamente aceptable, en el que la sal antitranspirante es un complejo de zinc-X-haluro en el que X es un aminoácido o trimetilglicina. Se definen características preferidas en las reivindicaciones dependientes. También se proporcionan métodos de preparación y uso de tales productos. La invención proporciona además composiciones de la presente invención para su uso en un método de reducción del sudor que comprende aplicar la composición a la piel, y proporciona métodos de destrucción de bacterias que comprenden poner en contacto las bacterias con la composición.

Áreas de aplicabilidad adicionales de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada a continuación en el presente documento. Debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican la realización preferida de la invención, están destinadas a fines de ilustración sólo y no pretenden limitar el alcance de la invención.

Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción de la(s) realización/realizaciones preferida(s) tiene una naturaleza meramente a modo de ejemplo y de ningún modo pretende limitar la invención, su aplicación o usos.

La invención proporciona, por tanto, en una primera realización, una formulación antitranspirante ("formulación 1") que comprende una proteína y una sal antitranspirante en combinación con un portador cosméticamente aceptable, en la que la sal antitranspirante es un complejo de zinc-X-haluro, en el que X es un aminoácido o trimetilglicina por ejemplo,

1.1. Formulación 1, en la que el zinc-X-haluro se forma a partir de precursores, en la que los precursores son una fuente de ión zinc, una fuente de X y una fuente de haluro, en la que la fuente de haluro puede ser parte de la fuente de ión zinc, la fuente de X o un ácido de halógeno.

1.2. Formulación 1.1, en la que la fuente de ión zinc es al menos uno de óxido de zinc, cloruro de zinc, cloruro de zinc tetrahálico, carbonato de zinc, nitrato de zinc, citrato de zinc y fosfato de zinc.

1.3. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.2, en la que la fuente de X es al menos uno de un aminoácido básico, lisina, arginina, glicina y trimetilglicina.

1.4. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.3, en la que el zinc-X-haluro se prepara combinando óxido de zinc con un hidrohaluro de aminoácido.

- 1.5. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.4, en la que el zinc-X-haluro se prepara combinando TBZC con un hidroháluro de aminoácido, un aminoácido o trimetilglicina.
- 1.6. Formulación 1.5, en la que el zinc-X-haluro se prepara combinando TBZC con lisina, clorhidrato de lisina o trimetilglicina.
- 5 1.7. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.6, en la que el zinc-X-haluro tiene la fórmula ZnX_2Hal_2 o ZnX_3Hal_2 , en la que Zn es un ión de zinc divalente y Hal es un ión haluro.
- 1.8. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.7, en la que la cantidad total de zinc presente en la composición es del 0,05 al 10% en peso.
- 10 1.9. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.8, en la que el zinc-X-haluro está presente en una cantidad del 0,05 al 40% en peso de la composición, opcionalmente de al menos el 0,1, al menos el 0,2, al menos el 0,3, al menos el 0,4, al menos el 0,5, al menos el 1, al menos el 2, al menos el 3 o al menos el 4 hasta el 40% en peso de la composición.
- 1.10. Formulación 1.9, en la que el zinc-X-haluro está presente en una cantidad del 0,1 hasta el 30%, hasta el 20%, hasta el 10%, hasta el 5%, hasta el 4%, hasta el 3%, hasta el 2% o hasta el 1% en peso de la composición.
- 15 1.11. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.10, en la que la razón molar de zinc con respecto a X en el zinc-X-haluro es de 2:1 a 1:4, opcionalmente de 1:1 a 1:4, de 1:2 a 1:4, de 1:3 a 1:4, de 2:1 a 1:3, de 2:1 a 1:2, de 2:1 a 1:1 o de 1:3.
- 1.12. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.11, en la que el haluro es cloruro.
- 1.13. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.12, en la que el zinc-X-haluro es cloruro de zinc-lisina.
- 1.14. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.13, en la que el zinc-X-haluro es $ZnLisina_2Cl_2$ o $ZnLisina_3Cl_2$.
- 20 1.15. Cualquiera de la formulación 1.1 a 1.14, en la que la sal antitranspirante es un complejo de zinc-lisina-cloruro, que tiene la fórmula $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, opcionalmente en forma de hidrato.
- 1.16. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la proteína es una proteína soluble que comprende un sitio de unión a zinc de alta afinidad, por ejemplo, una albúmina sérica, por ejemplo, albúmina sérica bovina.
- 25 1.17. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la sal antitranspirante es un complejo de zinc-lisina-cloruro en forma cristalina, por ejemplo, en forma de hidrato, por ejemplo, un monohidrato o dihidrato, por ejemplo, que tiene una estructura en la que el catión de Zn está coordinado por dos ligandos de lisina con dos átomos de nitrógeno de grupos NH_2 alfa de los dos ligandos de lisina y dos átomos de oxígeno de grupos carboxílicos de los dos ligandos de lisina en un plano ecuatorial, teniendo una geometría cuadrada-piramidal distorsionada con la posición apical ocupada por un átomo de cloro, para formar un resto de catión positivo, con el que se combina un anión cloruro para formar una sal iónica.
- 30 1.18. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la sal antitranspirante es una sal antitranspirante de zinc que forma un precipitado de óxido de zinc tras aumentar la dilución con agua.
- 1.19. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la sal antitranspirante está presente en la cantidad del 5-35% de la formulación en peso, por ejemplo el 10-25%.
- 35 1.20. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la sal antitranspirante es una sal antitranspirante de zinc presente en la cantidad del 5% - 35% en peso de la formulación, por ejemplo, el 10-25%.
- 1.21. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la sal antitranspirante es una sal antitranspirante de zinc y en la que la cantidad total de zinc presente en la composición es del 0,2 al 10% en peso de la formulación, por ejemplo, el 2-3%.
- 40 1.22. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la cantidad de proteína en la composición es del 0,01 - 5%, por ejemplo, el 0,05-1%, en peso de la composición.
- 1.23. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que el pH de la formulación es 6-8, por ejemplo, 6,5-7,5, por ejemplo, aproximadamente neutro.
- 1.24. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que el portador cosméticamente aceptable comprende

menos del 10% de agua, por ejemplo, menos del 5% de agua, por ejemplo, es sustancialmente anhidro.

1.25. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la composición comprende no más del 85% de agua.

1.26. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que el portador cosméticamente aceptable comprende uno o más componentes seleccionados de alcoholes solubles en agua (tales como alcoholes C₂₋₈ incluyendo etanol); glicoles (incluyendo propilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol y mezclas de los mismos); glicéridos (incluyendo mono-, di- y triglicéridos); ácidos orgánicos de cadena media a larga, alcoholes y ésteres; tensioactivos (incluyendo agentes emulsionantes y de dispersión); aminoácidos adicionales; estructurantes (incluyendo espesantes y agentes de gelificación, por ejemplo, polímeros, silicatos y dióxido de silicio); emolientes; fragancias; y colorantes (incluyendo tintes y pigmentos).

1.27. Cualquiera de las formulaciones anteriores, en la que la composición está en forma de una barra antitranspirante, una pulverización antitranspirante en aerosol o un antitranspirante de bola líquido.

También se dan a conocer en el presente documento métodos de reducción de la transpiración que comprenden aplicar una cantidad antitranspirante eficaz de cualquiera de la formulación 1 y siguientes a la piel, métodos de reducción del olor corporal que comprenden aplicar una cantidad desodorante eficaz de cualquiera de la formulación 1 y siguientes a la piel, y métodos de destrucción de bacterias que comprenden poner en contacto las bacterias con el contacto con cualquiera de la formulación 1 y siguientes.

La invención proporciona además un método de preparación de cualquiera de la formulación 1 y siguientes que comprende formar la sal antitranspirante en disolución acuosa (por ejemplo, en el que la sal antitranspirante es un complejo de zinc-lisina-cloruro, mediante una combinación de óxido de zinc y clorhidrato de lisina en disolución acuosa), opcionalmente aislar la sal en forma sólida y mezclar con una proteína y un portador cosméticamente aceptable.

También se da a conocer en el presente documento (i) el uso de cualquiera de la formulación 1 y siguientes para destruir bacterias, reducir la transpiración y/o reducir el olor corporal; y (iii) cualquiera de la formulación 1 y siguientes para su uso en la destrucción de bacterias, reducción de la transpiración y/o reducción del olor corporal.

La invención proporciona además el uso de una proteína, por ejemplo, el uso de una albúmina sérica, por ejemplo, el uso de albúmina sérica bovina, en la fabricación de una formulación antitranspirante, por ejemplo, una formulación antitranspirante según cualquiera de la formulación 1 y siguientes.

Se entenderá que, aunque la sal antitranspirante puede estar principalmente en forma de un complejo, puede haber algún grado de equilibrio con los materiales precursores de la sal, de modo que la proporción de material que está realmente en el complejo en comparación con la proporción en forma de precursor puede variar dependiendo de las condiciones de formulación precisas, la concentración de materiales, el pH, la presencia o ausencia de agua, la presencia o ausencia de otras moléculas cargadas, y así sucesivamente. Por ejemplo, cuando la sal antitranspirante es un complejo de zinc-lisina-cloruro, por ejemplo, ZLC, la formulación puede comprender una fracción en equilibrio de materiales precursores de óxido de zinc y clorhidrato de lisina.

La sal antitranspirante y la proteína de la formulación 1 y siguientes puede incorporarse en una base cosméticamente aceptable, adecuada, por ejemplo una barra, composición de bola, pulverización o aerosol, para su aplicación bajo el brazo. Tras la aplicación, en presencia de moléculas cargadas tales como proteínas que se encuentran sobre la piel, la sal se floculará, formando tampones que bloquean la liberación de sudor. El agua adicional del sudor puede además diluir la formulación, provocando que el complejo se descomponga, por ejemplo, en el caso de un complejo de zinc-lisina-cloruro dando como resultado precipitación de óxido de zinc, lo que puede reducir el sudor y olor tal como se describió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término antitranspirante puede referirse a cualquier material que pueda formar un tapón en un poro para reducir la sudoración, o antitranspirante se refiere a los materiales clasificados como antitranspirantes por la Food and Drug Administration según la norma 21 CFR parte 350. Los antitranspirantes también pueden ser desodorantes, particularmente en el caso de esta invención, ya que el zinc tiene propiedades antibacterianas y puede reducir bacterias que provocan olor sobre la piel.

Los ejemplos de sales antitranspirantes que no son según la presente invención incluyen sales antitranspirantes de aluminio o sales antitranspirantes de aluminio-zirconio, por ejemplo, tal como se describen en la norma 21 CFR 350.10, por ejemplo, sales que cumplen las razones atómicas de aluminio con respecto a cloruro, aluminio con respecto a zirconio y aluminio más zirconio con respecto a cloruro descritas en el formulario nacional de la farmacopea estadounidense. Los clorhidratos de aluminio, clorhidratos de aluminio-zirconio y complejos de los mismos incluyen:

- (a) Cloruro de aluminio hasta el 15 por ciento, calculado sobre la forma de hexahidrato, en una forma de dosificación no en aerosol de disolución acuosa.
- (b) Clorhidrato de aluminio hasta el 25 por ciento.
- (c) Clorohidrex de aluminio-polietilenglicol hasta el 25 por ciento.
- 5 (d) Clorohidrex de aluminio-propilenglicol hasta el 25 por ciento.
- (e) Diclorhidrato de aluminio hasta el 25 por ciento.
- (f) Diclorohidrex de aluminio-polietilenglicol hasta el 25 por ciento.
- (g) Diclorohidrex de aluminio-propilenglicol hasta el 25 por ciento.
- (h) Sesquiclorhidrato de aluminio hasta el 25 por ciento.
- 10 (i) Sesquiclorohidrex de aluminio-polietilenglicol hasta el 25 por ciento.
- (j) Sesquiclorohidrex de aluminio-propilenglicol hasta el 25 por ciento.
- (k) Octaclorhidrato de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- (l) Octaclorohidrexgly de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- (m) Pentaclorhidrato de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- 15 (n) Pentaclorohidrexgly de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- (o) Tetraclorhidrato de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- (p) Tetraclorohidrexgly de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- (q) Triclorhidrato de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- (r) Triclorohidrexgly de aluminio-zirconio hasta el 20 por ciento.
- 20 La concentración de componentes en (b) a (j) anteriormente se calcula en una base anhidra, omitiendo del cálculo cualquier componente de tampón presente en el compuesto, en una forma de dosificación en aerosol o no en aerosol. La concentración de componentes en los párrafos (k) a (r) anteriormente se calcula en una base anhidra, omitiendo del cálculo cualquier componente de tampón presente en el compuesto, en una forma de dosificación no en aerosol.
- 25 Las composiciones de la presente invención comprenden un complejo de zinc-X-haluro, por ejemplo, complejos de zinc-aminoácido-haluro, por ejemplo, zinc-lisina-cloruro, por ejemplo, ZLC, y/o precursores de los mismos, por ejemplo, óxido de zinc y clorhidrato de lisina en el caso de un complejo de zinc-lisina-cloruro. En una realización, la sal se prepara a temperatura ambiente mezclando los precursores en una disolución acuosa. La formación *in situ* proporciona facilidad de formulación. Pueden usarse los precursores en lugar de tener que formar en primer lugar la sal. En otra realización, el agua que permite la formación de la sal a partir del precursor procede del sudor que entra en contacto con la composición tras la aplicación.
- 30
- En algunas realizaciones, la sal antitranspirante de zinc proporciona una cantidad total de zinc en la composición del 0,05 al 8% en peso de la composición. En otras realizaciones, la cantidad total de zinc es de al menos el 0,1, al menos el 0,2, al menos el 0,3, al menos el 0,4, al menos el 0,5 o al menos el 1 hasta el 8% en peso de la composición. En otras realizaciones, la cantidad total de zinc en la composición es de menos del 5, menos del 4, menos del 3, menos del 2 o menos del 1 al 0,05% en peso de la composición. Por ejemplo, el contenido en zinc puede ser del 2-3%.
- 35
- En determinadas realizaciones, la composición es anhidra. Por anhidro, hay menos del 5% en peso de agua, opcionalmente menos del 4, menos del 3, menos del 2, menos del 1, menos del 0,5, menos del 0,1 hasta el 0% en peso de agua.
- 40

Cuando se proporcionan en una composición anhidra, los precursores, por ejemplo, óxido de zinc y clorhidrato de lisina, no reaccionarán significativamente. Cuando se ponen en contacto con una cantidad suficiente de agua, que puede estar en forma de sudor, los precursores reaccionarán entonces para formar la sal deseada, por ejemplo, ZLC, que cuando se introduce en un conducto de sudor floculará con la proteína y/o se hidrolizará con agua y/o sudor para formar un precipitado para bloquear el conducto de sudor.

En determinadas realizaciones, la sal antitranspirante puede tener una conductividad de más de 8000, opcionalmente más de 9000, más de 10.000 o más de 12.000 $\mu\text{S}/\text{cm}$

El portador cosméticamente aceptable representa los demás materiales en la composición distintos de la sal antitranspirante (incluyendo precursores) y la proteína. La cantidad de portador es entonces la cantidad para alcanzar el 100% añadiéndose al peso de sal antitranspirante (incluyendo precursores) y la proteína.

Para composiciones antitranspirantes/desodorantes, el portador puede ser cualquier portador que se usa para antitranspirantes/desodorantes. El portador puede estar en forma de una barra, un gel, una composición de bola o un aerosol. Para formulaciones de barra, el portador puede incluir aceites y/o siliconas y agentes gelificantes. Un ejemplo de una formulación puede encontrarse en el documento US2011/0076309A1.

Los componentes opcionales que pueden incluirse en una formulación antitranspirante y/o desodorante de las composiciones de la invención incluyen disolventes; alcoholes solubles en agua tales como alcoholes C_{2-8} incluyendo etanol; glicoles incluyendo propilenglicol, dipropilenglicol, tripropilenglicol y mezclas de los mismos; glicéridos incluyendo mono-, di- y triglicéridos; ácidos orgánicos de cadena media a larga, alcoholes y ésteres; tensioactivos incluyendo agentes emulsionantes y de dispersión; aminoácidos incluyendo glicina; estructurantes incluyendo espesantes y agentes gelificantes, por ejemplo, polímeros, silicatos y dióxido de silicio; emolientes; fragancias; y colorantes incluyendo tintes y pigmentos. Si se desea, puede incluirse un agente antitranspirante y/o desodorante adicionalmente al ZLC, por ejemplo, cualquiera del complejo 1 y siguientes, por ejemplo, un agente de reducción del olor tal como un agente de precipitación de azufre, por ejemplo, gluconato de cobre, gluconato de zinc, citrato de zinc, etc.

Las composiciones antitranspirantes pueden formularse para dar formulaciones antitranspirantes y/o desodorantes tópicas para su aplicación a la piel, de manera ilustrativa una barra, un gel, una crema, una composición de bola, un sólido blando, un polvo, un líquido, una emulsión, una suspensión, una dispersión o una pulverización. La composición puede comprender una única fase o puede ser un sistema de múltiples fases, por ejemplo, un sistema que comprende una fase polar y una fase de aceite, opcionalmente en forma de una emulsión estable. La composición puede ser líquida, semisólida o sólida. La formulación antitranspirante y/o desodorante puede proporcionarse en cualquier recipiente adecuado tal como un bote, un tubo o un recipiente de aerosol con un tapón poroso, recipiente de bola, botella, recipiente con un extremo abierto, etc.

Las composiciones pueden usarse en un método para reducir la sudoración aplicando la composición a la piel. En determinadas realizaciones, la aplicación es a la axila. Además, las composiciones pueden usarse para destruir bacterias poniendo en contacto las bacterias con la composición. Por ejemplo, en una realización, la combinación del aminoácido o hidroháluro de aminoácido con el óxido de zinc aumenta la disponibilidad de iones de zinc, que entonces pueden destruir las bacterias y reducir el sudor.

Por tanto, se da a conocer en el presente documento (i) un método para controlar la transpiración que comprende aplicar a la piel una cantidad antitranspirante eficaz de una formulación de cualquier realización abarcada o descrita específicamente en el presente documento, por ejemplo, cualquiera de la formulación 1 y siguientes; y (ii) un método para controlar el olor de la transpiración que comprende aplicar a la piel una cantidad desodorante eficaz de una formulación de cualquier realización abarcada o descrita específicamente en el presente documento, por ejemplo, cualquiera de la formulación 1 y siguientes.

A menos que se establezca otra cosa, todos los porcentajes de los componentes de la composición facilitados en esta memoria descriptiva son en peso basándose en un peso de composición o formulación total del 100%.

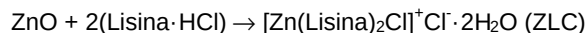
A menos que se identifique específicamente otra cosa, los componentes para su uso en las composiciones y formulaciones de la presente invención son preferiblemente componentes cosméticamente aceptables. Por "cosméticamente aceptable" quiere decirse adecuado para su uso en una formulación para aplicación tópica a la piel humana. Un excipiente cosméticamente aceptable, por ejemplo, es un excipiente que es adecuado para su aplicación externa en las cantidades y concentraciones contempladas en las formulaciones de esta invención, e incluye, por ejemplo, excipientes que son "generalmente reconocidos como seguros" (GRAS) por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos.

Las composiciones y formulaciones tal como se proporcionan en el presente documento se describen y reivindican con referencia a sus componentes, tal como es habitual en la técnica. Tal como sería evidente para un experto en la

técnica, los componentes pueden reaccionar en algunos casos entre sí, de modo que la composición verdadera de la formulación final puede no corresponder exactamente con los componentes enumerados. Por tanto, debe entenderse que la invención se extiende al producto de la combinación de los componentes enumerados.

Ejemplo 1 - Síntesis y caracterización del complejo de zinc-lisina ZLC

5 La reacción general para la formación de ZLC es tal como sigue:



Se prepara una razón molar 2:1 de suspensión de ZnO:Lisina·HCl con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. Se centrifuga la mezcla. Se transfiere un 1 ml de sobrenadante a un tubo de RMN.

10 Entonces se coloca el tubo de RMN en un tubo de ensayo cerrado lleno de etanol para el crecimiento de cristales. Se forman varios cristales incoloros, cúbicos tras una semana. Se determina la estructura cristalina del cristal de ZLC mediante una difracción de rayos X de monocristal. ZLC tiene una fórmula empírica de $\text{C}_{12}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}_2\text{Zn}$ con un peso molecular de 463 g/mol. Presenta una geometría cuadrada-piramidal distorsionada con la posición apical ocupada por un átomo de Cl. Esta estructura novedosa da lugar a un resto de catión positivo, con el que se combina un anión de Cl para formar una sal iónica.

15 *Síntesis a escala de laboratorio de polvo de ZLC puro:* Se disuelven 2 moles de LisinaHCl en 1000 ml de agua DI con agitación a temperatura ambiente, se añade lentamente 1 mol de ZnO sólido a la disolución de LisinaHCl con agitación y se continúa agitando a TA durante la noche (aproximadamente 12 horas). Se centrifuga la disolución de suspensión a alta velocidad durante 15 min. Se vierte lentamente el sobrenadante en EtOH. Se forma un precipitado inmediatamente. Se necesitan aproximadamente 5-8 ml de EtOH para conseguir 1 g de polvo. Se filtra el disolvente de EtOH con el polvo, y se obtiene un polvo blanquecino. Se coloca el polvo en un horno a 50°C para secar y se obtiene un rendimiento del 88% de producto.

Ejemplo 2 - Mecanismos de reducción del sudor

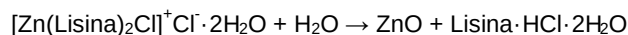
25 *Reacción de hidrólisis:* Se prepara una disolución de ZLC 185 mg/ml y se diluye varias veces y se envejece en un horno a 37°C a lo largo de 5 horas para estudios de turbidez. Se forma un precipitado blanco a medida que se diluye la disolución. Se mide la turbidez de las disoluciones usando un nefelómetro, proporcionándose los resultados en unidades de turbidez nefelométrica (NTU). La tabla 1 muestra una comparación del pH y la turbidez antes y después del envejecimiento, mostrando un aumento en la turbidez con la dilución y con el envejecimiento:

Tabla 1

	185 mg/ml	92,5 mg/ml	46,25 mg/ml	23,125 mg/ml	11,56 mg/ml	5,78 mg/ml
pH inicial	6,8	7	7,4	7,7	7,8	8
Turbidez inicial (NTU)	4,7	2,8	1,5	0,7	14,8	40,1
pH tras envejecimiento	6,8	7	7,4	7,7	7,8	8
Turbidez tras envejecimiento (NTU)	4,1	2,6	2,8	247,4	>1000	>1000

30 Los precipitados formados en las disoluciones diluidas 8x, 16x y 32x se recogen mediante centrifugación y se identifican como ZnO cristalino mediante PXRD. A partir del sobrenadante, crece un monocristal y se muestra mediante difracción de rayos X que es monoclóhidrato de lisina dihidratado ($\text{Lisina} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Estos datos indican que el complejo de ZLC se disocia tras la dilución, con precipitación consecuente de óxido de zinc.

El mecanismo de la reacción de hidrólisis de ZLC puede expresarse como



35 En un producto para debajo del brazo, una mezcla de ZnO + lisina HCl, en presencia de sudor, formará ZLC, que entrará en el conducto de sudor y formará un tapón de ZnO.

40 *Floculación:* Otro mecanismo mediante el cual el ZLC bloquea la liberación de sudor implica la floculación de ZLC en presencia de proteína. Se usa albúmina sérica bovina (BSA) como proteína en este estudio. Se preparan una disolución de control (agua DI) y tres disoluciones acuosas de BSA al 1% con diferente pH tal como se expone en la tabla 2.

Tabla 2

	muestra 1	muestra 2	muestra 3
H ₂ O	15 ml	15 ml	15 ml
BSA	0 g	155,1 mg	155,2 mg
% de BSA p/p	0%	1%	1%
pH	6,4	7,2	ajustado a 5,1
Turbidez (NTU)	0,35	3,6	10,6
Observación	Transparente	Transparente	Transparente

Se añade polvo de ZLC a las muestras anteriores para estudiar la interacción entre ZLC y BSA y para determinar si ZLC tiene propiedades astringentes, es decir, si puede formar un precipitado y, por tanto, comportarse como un antitranspirante. Se miden la turbidez y el pH de las disoluciones 5 horas después de haberse colocado las mezclas en un horno a 37°C, y los resultados se muestran en la tabla 3.

5

Tabla 3

	muestra 1	muestra 2	muestra 3
ZLC añadido	151,1 mg	151,1 mg	150,9 mg
Concentración de ZLC en disolución	aproximadamente el 0,98% p/p o 15 mg/ml	aproximadamente el 0,96% p/p o 15 mg/ml	aproximadamente el 0,96% p/p o 15 mg/ml
Observación	la disolución transparente se vuelve ligeramente turbia	mucho precipitado blanco formado, la disolución se vuelve muy turbia	mucho precipitado blanco formado, la disolución se vuelve muy turbia
pH	8	8,2	8
Turbidez (NTU)	357	>1000	>1000

Por tanto, en el conducto de sudor (pH=5-7), el ZLC se hidrolizará para dar ZnO insoluble para bloquear físicamente los conductos de sudor. Además, ZLC tiene también la capacidad de flocular proteínas, tales como BSA, en el sudor, potenciando así la formación de "tapones" en los conductos de sudor.

Ejemplo 3 - Efectos antibacterianos

- 10 Se realiza una prueba de zona de inhibición sobre varios materiales: óxido de zinc, clorhidrato de lisina y ZLC. El método implica producir un tapiz de cultivo bacteriano recién preparado sobre placas de TSA (agar tripticasa-soja). Se siembran discos de papel de filtro estériles con 20 µl de muestra de prueba (sobrenadante o mezcla). Se secan al aire los discos de papel de filtro recubiertos con muestra y se aplican sobre el tapiz bacteriano en las placas de TSA. Se incuban las placas durante 20 horas a 37°C. ZLC tiene mejor actividad antibacteriana que el óxido de zinc solo o clorhidrato de lisina solo.
- 15

Ejemplo 4 - Formulación que combina ZLC y BSA

- Se cree que la sal de HCl de Zn-Lisina (ZLC) es útil como agente activo antitranspirante sin aluminio debido a su formación de ZnO insoluble mediante dilución de agua. El ZnO insoluble que se vuelve a formar en conductos de sudor puede impedir que salga el sudor a la piel. Aunque ZnO es insoluble en agua, es gradualmente soluble en un entorno ácido débil, lo que reducirá la eficacia a medida que forma tapones en los conductos de sudor (es decir, en sudor en donde el pH varía desde 5 hasta 6). Se ha encontrado previamente que una combinación de sales activas AP actual (sales de Al y Zr) y proteína BSA tiene una precipitación óptima a pH alrededor de 5,5 (en el intervalo de pH del sudor humano) debido al mecanismo de neutralización de carga, y la sal de ZLC cargada positivamente novedosa podría formar también precipitación con proteína BSA cargada negativamente en el pH del sudor ácido a través del mismo mecanismo. También se considera que el sitio de unión a zinc de alta afinidad en la albúmina sérica podría proporcionar una influencia estabilizadora adicional.
- 20
- 25

En el siguiente estudio, se preparan cuatro disoluciones de mezcla de ZLC-BSA con el 2,53% de Zn y concentraciones de BSA variables (el 0,05%, el 0,1%, el 0,5% y el 1% en peso) en agua desionizada. La concentración de CP4 y BAS detallada se enumera en la tabla 4.

30

Tabla 4

	Disolución de ZLC (el 2,53% de Zn)	BSA	pH final	observación
ZLC-BSA 0,05%	122,7 g	61,8 mg	7	Todas las disoluciones son transparentes en el pH final
ZLC-BSA 0,1%	122,8 g	122,9 mg	7	
ZLC-BSA 0,5%	124,7 g	623,3 mg	7	
ZLC-BSA 1%	117,4 g	1174,4 mg	7	

El pH de las disoluciones se ajusta a 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11 para observar la formación de precipitación. Se forma precipitado en todas las disoluciones a pH que oscila entre 3 y 5. Se encuentra una ligera precipitación a pH 6 en la disolución que contiene una alta concentración de BSA (el 0,5% y el 1%). Todas las disoluciones aparecen claras a pH 8. También se encuentra una pequeña cantidad de precipitación a pH 9 y 10. A pH 11, se forma precipitado en todas las disoluciones. A medida que aumenta la concentración de BSA, hay un aumento de la cantidad de precipitación formada a un intervalo de pH bajo de desde 3 hasta 5. Además, hay un aumento de la cantidad de precipitación formada a un intervalo de pH bajo de desde 3 hasta 5. Además, el pH de la disolución de ZLC pura y el pH de la disolución de BSA al 0,5% pura se ajustan al mismo intervalo para observar la formación de precipitación. No se encuentra precipitación en la disolución de ZLC pura y o en la disolución acuosa de BSA al 0,5% pura a pH 3-11. La formación de precipitación en pH ácido requiere que están presentes tanto ZLC como BSA en la disolución.

Tal como se muestra en el ejemplo 4, se forman precipitados cuando se diluye la disolución de ZLC. La disolución de ZLC-BSA también forma precipitado cuando se diluye adicionalmente. El siguiente experimento muestra diluciones variables para estudiar la formación de precipitación de la disolución de ZLC-BSA al mismo nivel de BSA al 0,5%. Se diluye la disolución de ZLC-BSA con BSA al 0,5% 2 veces, 4 veces, 8 veces, 16 veces y 32 veces. Los pH de las diluciones son 7,33, 7,45, 7,79, 8,08 y 8,16, respectivamente. Las diluciones de 16 veces y 32 veces aparecen turbias instantáneamente tras la preparación.

Mientras que la BSA incorporada en una formulación de sal antitranspirante de aluminio o aluminio-zirconio convencional tendería a formar precipitados en la formulación debido al pH normalmente bajo pH de estas formulaciones, puede formularse BSA con ZLC en una formulación aproximadamente neutra, y luego proporcionar un complejo de ZLC-BSA resistente al ácido tras su uso, con dilución creciente a partir del sudor, potenciando así la eficacia del antitranspirante.

Tal como se usan a lo largo de todo el documento, se usan intervalos como abreviatura para describir todos y cada uno de los valores que están dentro del intervalo. Cualquier valor dentro del intervalo puede seleccionarse como extremo del intervalo. En el caso de un conflicto en una definición en la presente divulgación y la de una referencia citada, prevalece la presente divulgación.

A menos que se especifique otra cosa, todos los porcentajes y las cantidades expresadas en el presente documento y en otra parte en la memoria descriptiva deben entenderse que se refieren a porcentajes en peso. Las cantidades proporcionadas se basan en el peso activo del material.

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n antitranspirante que comprende una prote3na y una sal antitranspirante en combinaci3n con un portador cosm3ticamente aceptable, en la que la sal antitranspirante es un complejo de zinc-X-haluro, en la que X es un amino3cido o trimetilglicina.
- 5 2. Formulaci3n antitranspirante seg3n la reivindicaci3n 1, en la que el zinc-X-haluro se forma a partir de precursores, en la que los precursores son una fuente de i3n zinc, una fuente de X y una fuente de haluro, en la que la fuente de haluro puede ser parte de la fuente de i3n zinc, la fuente de X o un 3cido de hal3geno.
- 10 3. Formulaci3n antitranspirante seg3n la reivindicaci3n 2, en la que la fuente de i3n zinc es al menos una de 3xido de zinc, cloruro de zinc, cloruro de zinc tetrab3sico, carbonato de zinc, nitrato de zinc, citrato de zinc y fosfato de zinc; y/o en la que la fuente de X es al menos una de un amino3cido b3sico, lisina, arginina, glicina y trimetilglicina.
4. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, en la que el zinc-X-haluro se prepara combinando 3xido de zinc con un hidrohhaluro de amino3cido; o en la que el zinc-X-haluro se prepara combinando TBZC con un hidrohhaluro de amino3cido, un amino3cido o trimetilglicina, opcionalmente el zinc-X-haluro se prepara combinando TBZC con lisina, clorhidrato de lisina o trimetilglicina.
- 15 5. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, en la que el zinc-X-haluro tiene la f3rmula ZnX_2Hal_2 o ZnX_3Hal_2 , en la que Zn es un i3n de zinc divalente y Hal es un i3n haluro; y/o en la que la cantidad total de zinc presente en la composici3n es del 0,05 al 10% en peso.
- 20 6. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, en la que el zinc-X-haluro est3 presente en una cantidad del 0,05 al 40% en peso de la composici3n, opcionalmente de al menos el 0,1, al menos el 0,2, al menos el 0,3, al menos el 0,4, al menos el 0,5, al menos el 1, al menos el 2, al menos el 3 o al menos el 4 hasta el 40% en peso de la composici3n u, opcionalmente, del 0,1 hasta el 30%, hasta el 20%, hasta el 10%, hasta el 5%, hasta el 4%, hasta el 3%, hasta el 2% o hasta el 1% en peso de la composici3n; y/o en la que la raz3n molar de zinc con respecto a X en el zinc-X-haluro es de 2:1 a 1:4, opcionalmente de 1:1 a 1:4, de 1:2 a 1:4, de 1:3 a 1:4, de 2:1 a 1:3, de 2:1 a 1:2, de 2:1 a 1:1 o 1:3.
- 25 7. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, en la que el haluro es cloruro; y/o en la que el zinc-X-haluro es cloruro de zinc-lisina, o $ZnLisina_2Cl_2$ o $ZnLisina_3Cl_2$.
8. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquier reivindicaci3n anterior, en la que la sal antitranspirante es un complejo de zinc-lisina-cloruro, que tiene la f3rmula $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, opcionalmente en forma de hidrato.
- 30 9. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la prote3na es una prote3na soluble que comprende un sitio de uni3n a zinc de alta afinidad, opcionalmente alb3mina s3rica bovina.
10. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de prote3na en la composici3n es del 0,01 - 5% en peso de la composici3n.
11. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el pH de la formulaci3n es de 6-8.
- 35 12. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el portador cosm3ticamente aceptable comprende uno o m3s componentes seleccionados de alcoholes solubles en agua; glicoles; glic3ridos; 3cidos org3nicos de cadena media a larga, alcoholes y 3steres; tensioactivos; amino3cidos adicionales; estructurantes; emolientes; fragancias; y colorantes.
- 40 13. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composici3n est3 en forma de una barra antitranspirante, una pulverizaci3n antitranspirante en aerosol o un antitranspirante de bola l3quido.
14. Formulaci3n antitranspirante seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un m3todo de reducci3n de la transpiraci3n, reducci3n del olor corporal y/o destrucci3n de bacterias, comprendiendo el m3todo aplicar una cantidad eficaz de la formulaci3n a la piel.
- 45 15. Uso de una prote3na en la fabricaci3n de una composici3n antitranspirante, en la que la composici3n antitranspirante comprende un complejo de zinc-X-haluro, en el que X es un amino3cido o trimetilglicina.