



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201643**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Anti-transpiratiecombinatie, die een aluminiumhalogeenhydraat en een stannihalogenide bevat.**
- ⑤1 Int.Cl³: A61K7/38.
- ⑦1 Aanvrager: Bristol-Myers Company te New York.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8201643.
- ②2 Ingediend 20 april 1982.
- ③2 Voorrang vanaf 23 april 1981.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 256649 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 16 november 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Anti-transpiratiecombinatie, die een aluminiumhalogeenuhydraat en een stannihalogenide bevat.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe anti-transpiratiecombinaties, die bijzonder effectief zijn en de huid slechts weinig irriteren. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op anti-transpiratiecombinaties, met stannihalogenide en aluminiumhalogeenuhydraat als actieve anti-transpiratie-ingrediënten, die tevens een neutraal aminozuur kan bevatten.

In de stand van de techniek zijn enige suggesties te vinden om tinzouten, zoals tinchloride, in scheerzeppreparaten te gebruiken, die transpiratie blijken te stoppen of te desodoriseren. Dergelijke preparaten worden beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 2.145.583. 10 Analoog zijn er enige vage aanwijzingen voor het gebruik van metaalzouten van minerale zuren, b.v. tinzouten van zoutzuur voor het remmen van transpiratie (zie Amerikaans octrooischrift 2.236.387). Ter vermindering van de corrosieve werking van deze materialen wordt onder andere de toepassing 15 aanbevolen van aminozuren, b.v. glycine. Preparaten van dit karakter laten echter veel te wensen over, zowel uit het oogpunt van irritatiepotentiaal en/of activiteit.

Er is nu gevonden, dat zeer effectieve anti-transpiratiecombinaties met een laag irritatievermogen voor de huid kunnen worden verkregen door een stannihalogenide te mengen met een aluminiumhalogeenuhydraat, bij voorkeur tezamen met een neutraal aminozuur. 20

Een van de mechanismes, waarvan wordt aangenomen, dat dit bijdraagt tot de anti-transpiratie-effectiviteit van metaalzouten is hun vermogen blokkerende hydroxydegels in de zweetkanalen te vormen. Aangenomen wordt dat metaalzouten worden gehydrolyseerd tot zure oplossingen, 25 die in de zweetkanalen diffunderen en daar onoplosbare hydroxyden vormen, wanneer zij door het in de kanalen aanwezige zweet worden geneutraliseerd. Hun vermogen om hydroxydeverstoppingen te vormen (als functie van de pH van het zweet), het type gevormde verstopping (b.v. gelatineus of kristallijn) en de diepte van de penetratie in het zweetkanaal blijken alle bij 30 te dragen tot de anti-transpiratie-activiteit van metaalzouten.

Er is nu door in vitro-diffusie-onderzoekingen gevonden, dat anti-transpiratiecombinaties van de onderhavige uitvinding in oplos-

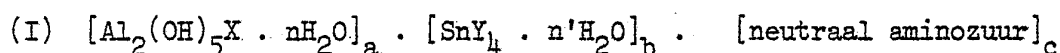
sing juist die eigenschappen hebben die leiden tot een effectieve anti-transpiratie-activiteit. Deze oplossingen diffunderen zeer diep in de capillaire buizen, alvorens precipitatie plaatsvindt. Verder worden bij betrekkelijk lage pH (5,0) gelatineuze neerslagen gevormd.

5 Bovendien geven dier-toxiciteitsgegevens aan dat de in de uitvinding toegepaste combinaties niet-giftig en niet-irriterend zijn. Dit is gedemonstreerd in dierproeven bij concentraties in het gebied van 16 - 48%.

Het is bijgevolg een hoofddoel van de uitvinding te voor-
10 zien in een effectieve anti-transpiratiecombinatie, die een aluminium-halogeenuhydraat en een stannihalogenide bevat, en welke tevens een neutraal aminozuur kan bevatten en die weinig irriterend voor de huid is.

Andere en meer gedetailleerde doeleinden van de uitvinding zullen worden toegelicht door de nu volgende beschrijving.

15 De anti-transpiratiecombinaties van de onderhavige uitvinding corresponderen met de empirische samenstelling:



waarin:

- (1) X en Y halogeen zijn, bij voorkeur chloor;
- 20 (2) n en n' getallen zijn van 0 - 6;
- (3) de gewichtsverhouding a/b ongeveer 0,3 tot ongeveer 1,8 is en
- (4) de gewichtsverhouding c/b van 0 tot ongeveer 1,3 is.

Dit komt overeen met een molverhouding Al/Sn van ongeveer 1 tot ongeveer 6 en een molverhouding van neutraal aminozuur/Sn van
25 0 tot ongeveer 6. Het voorkeurs-neutrale aminozuur is glycine.

Het opnemen van een neutraal aminozuur en in het bijzonder glycine in de onderhavige anti-transpiratiecombinaties, hoewel dit een keuzemaatregel is, is zeer gewenst. Aluminiumchlorhydraat b.v. reduceert bij toevoeging aan een $SnCl_4 \cdot 5H_2O$ oplossing de zuurgraad daarvan
30 en levert binnen bepaalde concentratiegebieden oplossingen die stabiel zijn ten opzichte van gelering. Dit bereik van stabiliteit kan worden vergroot door toevoeging van neutraal aminozuur, zoals glycine.

Twee anti-transpiratiecombinaties, die binnen de voornoemde definitie vallen, blijken bijzonder geschikt te zijn. Een combinatie
35 die hierna wordt geïdentificeerd als SnAg A, komt overeen met formule 1

als boven, waarin glycine = het aminozuur, chloride = het halogeen, $n = 2$, $n' = 5$ en die wordt gekenmerkt door de volgende gewichtsverhoudingen:

$$a/b = 1,11; \quad c/b = 0,22.$$

5 Een tweede combinatie, die hierna wordt geïdentificeerd als SnAg B komt overeen met formule 1 als boven, waarin glycine = het aminozuur, chloride = het halogeen, $n = 2$, $n' = 5$ en die wordt gekenmerkt door de volgende gewichtsverhoudingen:

$$a/b = 1,11; \quad c/b = 0,43.$$

10 De anti-transpiratiecombinaties volgens de uitvinding worden bereid door het aluminiumhalogeenhydraat, het stannihalogenide en bij toepassing daarvan het aminezuur in oplossing te mengen. Het is niet duidelijk of in de werkwijze een waar moleculair complex wordt gevormd of slechts een eenvoudig mengsel. Aldus omvat de hierin toegepaste term
15 "anti-transpiratiecombinatie" zowel ware moleculaire complexen van de verschillende ingrediënten als mengsels daarvan.

De anti-transpiratiecombinaties van de uitvinding worden in het algemeen bereid door een oplossing, gewoonlijk een waterige oplossing, van de ingrediënten in de juiste verhoudingen te vormen. De
20 oplossing wordt daarna gedroogd ter verwijdering van het oplosmiddel en ter vorming van een droog poeder. Er zijn verschillende methoden in de techniek bekend om het vereiste gedroogde produkt te bereiken. Deze omvatten verdamping onder vacuum, sproeidrogen, enz. Het gedroogde poeder kan dan worden toegepast voor het samenstellen van de verschillende pro-
25 dukten.

De oplossing van de anti-transpiratiecombinatie als boven beschreven kan echter als zodanig voor anti-transpiratiemiddelen worden toegepast zonder dat de oplossing eerst wordt gedroogd tot een poeder. Wanneer verder het eindprodukt de vorm moet aannemen van een oplos-
30 sing, die het oplosmiddel dat ter bereiding van de combinatie wordt toegepast moet bevatten, of een emulsie moet vormen, waarin de oplossing van de anti-transpiratiecombinatie de totale, of een deel van de fase van de, emulsie vormt, kan de oplossing van de anti-transpiratiecombinatie ook rechtstreeks worden toegepast, d.w.z. zonder een droogtrap uit te voe-
35 ren.

De anti-transpiratiecombinaties van de uitvinding kunnen in verschillende doseringsvormen worden toegepast. Aldus kunnen zij wor-

den toegepast in de vorm van eenvoudige oplossingen in oplosmiddelen, waarin zij voldoende oplosbaar zijn, b.v. water, alcohol, waterige-alcoholische oplosmiddelen. Zij kunnen worden afgegeven door middel van een gebruikelijke rolapplicator, die in deze techniek veel wordt toegepast
 5 of met andere typen applicators, die geschikt zijn voor het afgeven van oplossingen van dit type. Deze oplossingen kunnen tevens worden afgegeven via kussentjes, die met deze oplossingen zijn verzadigd.

De anti-transpiratiecombinatie van de uitvinding kan in de vorm van een suspensietype produkt worden toegepast. In dat geval
 10 wordt het gedroogde produkt verdeeld in een drager, waarin het suspenderbaar, maar niet oplosbaar is. Dit zullen gewoonlijk hydrofobe dragers zijn, waarvan voorbeelden zijn materialen, zoals siliconen, nl. cyclomethicon en dimethicon; esters, zoals isopropylmyristaat of dibutylftalaat; lange vetalcoholen, zoals stearylalcohol; en glycolen, zoals
 15 propyleenglycol, enz. Deze kunnen eveneens door middel van een rolapplicator worden afgegeven.

Op soortgelijke wijze kunnen de anti-transpiratiecombinaties van de uitvinding in de vorm van een oplossing worden samengesteld tot emulsietype-produkten, die worden afgegeven door rol-type
 20 applicators of aerosol-spuitbussen of die kunnen worden opgenomen in crèmes of zalven. In droge vorm kunnen deze materialen worden opgenomen als de actieve ingrediënten in anti-transpiratie-staafprodukten of worden afgegeven als poeder.

De hoeveelheid van de onderhavige anti-transpiratie-
 25 combinatie, die al of niet het aminozuur kan bevatten, die in de produkten volgens de uitvinding wordt opgenomen, zal afhangen van de bepaalde doseringsvorm en de mate van de vereiste activiteit. Gewoonlijk zal dit echter op droge basis ongeveer 3 - 50 gew.% zijn, gebaseerd op het totale gewicht van de samenstelling en bij voorkeur ongeveer 15 - 30%
 30 op dezelfde gewichtsbasis.

De volgende voorbeelden worden ter verdere illustratie van de uitvinding gegeven. Het is echter duidelijk, dat de uitvinding daartoe niet is beperkt.

Voorbeeld I

35 Bereiding van SnAg A-poeder

In een glazen beker worden 185 g glycine toegevoegd aan

1910 g 50%'s waterige oplossing van aluminiumchlorhydraat. Het mengsel wordt geroerd door een magnetische roerder tot een heldere oplossing is verkregen (deze oplossing wordt oplossing I genoemd).

In een andere glazen beker worden 860 g stannichloridepentahydraat toegevoegd aan 1209 g gedeïoniseerd water. Het mengsel wordt verhit tot bij benadering 50°C (door middel van een kookplaat) en geroerd tot een heldere oplossing is verkregen (deze oplossing wordt oplossing II genoemd).

Oplossing I wordt langzaam onder roeren toegevoegd aan oplossing II tot een uniforme, heldere oplossing is verkregen. SnAg A-vaste stof wordt verkregen uit de overeenkomende waterige SnAg A oplossing door de oplossing onder vacuum (onder toepassing van een ééntropsvacuumpomp bij minder dan 10 torr) bij 70°C door middel van een Buchi Roto-Vapor in te dampen. De verkregen SnAg A vaste stof wordt in een vijzel met stamper fijngevreven en daarna opnieuw gedurende een uur bij 70°C in de Roto-Vapor gedroogd. De opnieuw gedroogde vaste stof werd dan opnieuw in een vijzel en stamper fijngevreven en opgeslagen.

In een andere procedure kan de droogtrap worden uitgevoerd door de heldere oplossing, verkregen door het mengen van oplossing I en oplossing II als boven, te sproeidrogen. In deze procedure wordt een Niro-verstuiver toegepast, waarbij de inlaattemperatuur wordt gehandhaafd op 200°C en de uitlaattemperatuur op ongeveer $122 - 130^{\circ}\text{C}$.

Een 20%'s waterige oplossing van de volgens voornoemde methode verkregen vaste stof heeft een pH van 3,3; een 16%'s oplossing heeft daarentegen een pH van 3,5.

Voorbeeld II

Bereiding van SnAg B-poeder

Volgens dezelfde procedure als boven genoemd werd SnAg B-poeder bereid. In dit geval werden echter de volgende hoeveelheden van uitgangsmaterialen toegepast.

	glycine	233 g
	aluminiumchlorhydraat (50%'s oplossing)	1200 g
	stannichloridepentahydraat	540 g
35	gedeïoniseerd water	900 g

Een 20%'s waterige oplossing van de vaste stof, die

volgens deze werkwijze was verkregen, had een pH van 3,5; een 16%'s oplossing had echter een pH van 3,7.

De volgende voorbeelden III, IIIA, IV en V zijn waterige samenstellingen van SnAg A en SnAg B, die geschikt zijn als anti-transpiratiemiddelen:

Voorbeeld III

Formule 1976

	<u>Ingrediënten</u>	<u>gew. %</u>
	SnAg A (poeder)	24,00
10	gedeïoniseerd water	76,00

Uiterlijk: heldere oplossing

Kleur: water-wit tot enigszins geel

pH: $3,1 \pm 0,5$

Totaal SnAg A in de formule: $24,0 \pm 2,4\%$.

15 Voorbeeld IIIA

Een samenstelling zoals formule 1976 werd bereid, met uitzondering, dat 12% SnAg A-poeder werd toegepast met 88% gedeïoniseerd water.

Voorbeeld IV

20 Formule 1977

	<u>Ingrediënten</u>	<u>gew. %</u>
	SnAg B (poeder)	24,00
	gedeïoniseerd water	76,00

Uiterlijk: heldere oplossing

25 Kleur: water-wit tot enigszins geel,

pH: $3,3 \pm 0,5$

Totaal SnAg B in formule: $24,0 \pm 2,4\%$

Voorbeeld V

Formule 1978

	<u>Ingrediënten</u>	<u>gew. %</u>
30	SnAg A (poeder)	48,00
	gedeïoniseerd water	52,00

Uiterlijk: helder tot enigszins troebelachtige oplossing

Kleur: waterwit tot enigszins geel

35 pH: $2,3 \pm 0,5$

Totaal SnAg A in de formule: $48,0 \pm 4,8\%$.

De volgende voorbeelden worden in tabelvorm gegeven (tabel A). Deze illustreren een aantal waterige samenstellingen, die verschillende hoeveelheden van de in de anti-transpiratiecombinatie van de uitvinding aanwezige ingrediënten omvatten. De verschillende molver-
5 houdingen van de materialen worden in de tabel aangegeven.

T A B E L A

SnAg Samenstellingen

Verbinding	Component ACH (50%)	Gewicht (g) $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Glycine	H_2O	Gew.% vaste stof	pH	Mol Al/Sn	Verhouding Al/glycine	glycine/Sn
SnAg III	100	30,5	13,3	100	38	3,1	5,5	2,7	2,0
SnAg I	200	61	26,7	100	48	2,7	5,5	2,7	2,0
SnAg VIII	100	30,5	6,6	44,4	48	2,4	5,5	5,5	1,0
SnAg V	100	45	19,4	75	48	2,7	3,7	1,8	2,0
SnAg VI	100	45	9,7	63,3	48	2,4	3,7	3,7	1,0
SnAg IV ^a	100	15,3	13,3	100	34	3,5	10,9	2,7	4,0
a = SnAg IV oplossing lichttroebel									
SnAg A	1910	859,5	185,3	1209	48	2,4	3,7	3,7	1,0
SnAg B	1200	540	232,8	900	48	2,7	3,7	1,8	2,0

Vaste SnAg I, VI, A en B worden verkregen door indamping van de oplossing.

Vaste stoffen zijn gebroken wit, korrelvormig en zeer hygroscopisch.

pH van 20%'s en 16%'s oplossingen van vaste stof A en B zijn resp. 3,3, 3,5 en 3,5, 3,7.

Voorbeeld VISnAg suspensie voor rol-applicator 1944-3

	<u>Ingrediënten</u>	<u>% (w/w)</u>
	Benton 38	2,50
5	Anhydrische alcohol, SD-40	2,00
	SnAg A-poeder	24,00
	Cyclomethicon 7158	71,30
	Parfum	<u>0,20</u>
		100,00

10 Voorbeeld VIISnAg voor rol-applicator 1944-4

	<u>Ingrediënten</u>	<u>% (w/w)</u>
	Polyoxypropyleenvetalcohol ethers	
	E-SP	4,00
15	Polyoxyethyleen (2)stearylether	2,90
	Polyoxyethyleen (20)stearylether	1,10
	Gebutyleerd hydroxytolueen	0,05
	Dinatriumedetaat, dihydraat	0,10
	Gedeïoniseerd water	67,35
20	SnAg B poeder	40,00
	Parfum	0,30
	Kleur	<u>0,20</u>
		100,00

Voorbeeld VIII25 SnAg vaste staaf 1944-5

	<u>Ingrediënten</u>	<u>% (w/w)</u>
	Stearylalcohol	10,00
	Gehydrogeneerde ricinusolie	
	MP-80	3,00
30	Paraffinewas FT-300	3,00
	Gebutyleerd hydroxytolueen	0,05
	Cyclomethicon 7158	52,75
	Talk 5251	7,00
	SnAg A poeder	24,00
35	Parfum	<u>0,20</u>
		100,00

Precipitatieonderzoek

SnAg-oplossingen bij concentraties van 3,8% en 16% werden gediffundeerd in glazen capillairen, die een bufferoplossing met een pH van 5,0 bij kamertemperatuur bevatten. De capillairen waren 6,3 cm lang met een inwendige diameter van 0,5 mm. De buffer-pH werd gekozen om het lage pH-gebied van het menselijke zweet te representeren. De capillairen werden gevuld met bufferoplossing en daarna gebracht in SnAg-oplossingen bevattende bekers. De tijd tot de vorming van een precipitaat, de afstand van het precipitaat van de capillaire top en elke eventuele andere visuele verandering werden genoteerd. De afstand van het precipitaat van de capillairtop werd gemeten met een kathetometer. Een lamp met hoge intensiteit werd voor de belichting toegepast.

De resultaten van deze proeven worden samengevat in tabel B.

T A B E L B

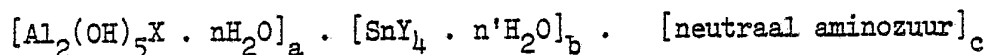
Oplossing	Tijd tot neerslag wordt gevormd (min)	Afstand neerslag van capillair punt (mm)
16% SnAg I	1	8,8
3,8% SnAg I	onmiddellijk	7,5
16% SnAg VI	1	10,7
3,8% SnAg VI	onmiddellijk	7,8

In tegenstelling tot de in deze proeven verkregen resultaten bleken aluminiumchlorhydraat (ACH)-oplossingen bij pH 5 en lager niet neer te slaan. Zirkoniumaluminiumchlorhydraatglycine (ZAG)-oplossingen sloegen bij pH 5 neer, maar diffundeerden niet buiten de capillaire punt.

CONCLUSIES

=====

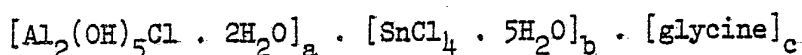
1. Anti-transpiratiecombinatie met de volgende empirische samenstelling:



waarin:

- 5 (a) X en Y halogeen zijn;
- (b) n en n' getallen zijn van 0 - 6;
- (c) de gewichtsverhouding a/b ongeveer 0,3 tot ongeveer 1,8 is; en
- (d) de gewichtsverhouding c/b 0 tot ongeveer 1,3 is.

2. Anti-transpiratiecombinatie volgens conclusie 1, met
10 het kenmerk, dat deze voldoet aan de empirische samenstelling:



3. Anti-transpiratiecombinatie volgens conclusie 2 in de vorm van een droog poeder.

15 4. Anti-transpiratiecombinatie volgens conclusie 2, aanwezig in een vloeibare drager.

5. Anti-transpiratiecombinatie volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat de vloeibare drager een waterige drager is.

6. Anti-transpiratiecombinatie volgens conclusie 2, met
20 het kenmerk, dat deze aanwezig is in een anti-transpiratiestaafdrager.

7. Anti-transpiratiecombinatie volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat de gewichtsverhouding van a/b ongeveer 1,11 en de gewichtsverhouding van c/b ongeveer 0,22 is.

8. Anti-transpiratiecombinatie volgens conclusie 2, met
25 het kenmerk, dat de gewichtsverhouding van a/b ongeveer 1,11 en de gewichtsverhouding van c/b ongeveer 0,43 is.

9. Anti-transpiratiesamenstelling, omvattende een drager, waarin is opgenomen ongeveer 3 tot ongeveer 50 gew.%, gebaseerd op het totale gewicht van genoemde samenstelling, van de anti-transpiratiecombinatie als gedefinieerd in conclusies 1, 2, 3, 7 of 8.
30

10. Samenstelling volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat de drager een vloeibare drager is.

11. Samenstelling volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat

de vloeibare drager een waterige drager is.

12. Anti-transpiratiesamenstelling, omvattende een drager met daarin opgenomen ongeveer 15 tot ongeveer 30 gew.%, gebaseerd op het totale gewicht van de samenstelling van de anti-transpiratiecombinatie, 5 als gedefinieerd in conclusie 1, 2, 3, 7 of 8.

13. Samenstelling volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat de drager een vloeibare drager is.

14. Samenstelling volgens conclusie 13, met het kenmerk, dat de vloeibare drager een waterige drager is.

- 10 15. Samenstelling volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat de drager een anti-transpiratiestaafdrager is.

16. Werkwijze voor het remmen van transpiratie in een subject, met het kenmerk, dat op de huid van een dergelijk subject een voor anti-transpiratiedoeleinden effectieve hoeveelheid van een samenstel- 15 ling, gedefinieerd in conclusies 1 - 15, wordt aangebracht.