

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

A61K 8/00 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

A61K 8/02 (2006.01)

[21] 申请号 200580008227.X

[43] 公开日 2007 年 3 月 14 日

[11] 公开号 CN 1929808A

[22] 申请日 2005.1.19

[21] 申请号 200580008227.X

[30] 优先权

[32] 2004. 2. 17 [33] US [31] 10/756,620

[86] 国际申请 PCT/US2005/001711 2005. 1. 19

[87] 国际公布 WO2005/081751 英 2005. 9. 9

[85] 进入国家阶段日期 2006. 9. 14

[71] 申请人 勒埃斯有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 李子君

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 刘 慧 杨 青

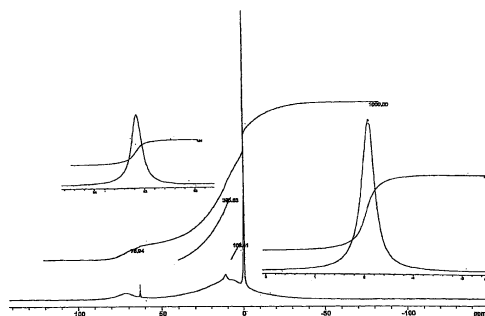
权利要求书 2 页 说明书 8 页 附图 2 页

[54] 发明名称

功效增强的铝 - 锆防汗剂

[57] 摘要

本发明涉及通过向活化铝组分中加入少量的 AlCl_3 和/或 HCl 而提供一种新型有效的和刺激性较小的铝 - 锆防汗剂组合物。在加热碱式氢氯酸铝的稀溶液并冷却至室温后,与少量 AlCl_3 或 HCl 混合,然后与锆的甘氨酸复合物反应之后,制得铝 - 锆盐,其具有最大量的解聚的铝和锆物质。将少量 AlCl_3 或 HCl 添加到稀的并活化的氢氯酸铝溶液中加速了活化的 ACH 溶液的解聚,并且当加入锆的甘氨酸化合物时,该溶液进一步解聚并导致形成较少聚合的锆物质。



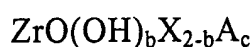
1. 制备固体活化铝—锆组合物的方法，该组合物具有的金属/氯根比为约 1.2 至约 1.3，该方法包括：

i) 将 8-20 重量%的下式的碱式卤化铝或碱式硝酸铝：



其中 X 为 Cl、Br 或 NO_3 ，其中 a 为约 1 至 1.5，加热到 50℃至约回流温度达约 2 至 20 小时并冷却至室温，在约室温下与少量 AlCl_3 或 HCl 或 AlCl_3 和 HCl 的混合物混合 5 分钟至约 30 分钟，

ii) 与下式的锆的甘氨酸化合物的溶液混合：



其中 b 为 0 至 0.7，X 为 Cl、Br 或 NO_3 ，A 为氨基酸，c 为 0.8 至约 1.2，和

iii) 将 (i) 和 (ii) 的混合溶液干燥成固体。

2. 权利要求 1 的方法，其中 AlCl_3 的添加量为使得在碱式卤化铝中的铝对 AlCl_3 (32°Be) 重量的重量比为约 0.5 至约 10。

3. 权利要求 1 的方法，其中 AlCl_3 的添加量为使得在碱式卤化铝中的铝对 AlCl_3 (32°Be) 重量的重量比为约 3 至约 5。

4. 权利要求 1 的方法，其中活化铝组分和 AlCl_3 的混合时间为约 1 至约 5 分钟。

5. 权利要求 1 的方法，其中活化铝组分和 AlCl_3 的混合时间为约 25 至约 30 分钟。

6. 权利要求 1 的方法，其中氨基酸为甘氨酸。

7. 权利要求 1 的方法，其中甘氨酸对锆的分子比为 1。

8. 活化铝—锆组合物，其具有的金属（Al+Zr）对氯根的摩尔比为约 1.20 至约 1.30，以及铝对锆的原子比为约 2 至 10，其通过 ^{27}Al NMR 显示在化学位移约 0ppm 处具有至少 10% 的 Al 物质以及在化学位移约 63ppm 处具有至少 2% 的 Al 物质。

9. 权利要求 8 的组合物，其中组合物具有约 20% 的 HPLC 谱带 IV。

10. 权利要求 8 的组合物，其中组合物具有的 HPLC 谱带 III/II 的面积比为约 1。

11. 权利要求 8 的组合物，其中组合物具有的氨基酸对锆的摩尔比为约 0.8 至约 1.2。

功效增强的铝-锆防汗剂

技术领域

本发明涉及制备固体铝-锆防汗剂的方法，该方法通过如下方式进行：通过向活化铝组分中加入少量 AlCl_3 和/或 HCl ，随后与锆的甘氨酸复合物混合并将溶液混合物干燥成粉末。这种新型的铝-锆 (Al-Zr) 组合物具有的金属 (Al+Zr) 对氯根的摩尔比为约 1.20 至约 1.30；HPLC 谱带 IV 为至少约 20%，但低于约 25%；并且通过 ^{27}Al NMR 显示，至少 10% 的铝出现在化学位移 (δ) 为约 0ppm 处以及至少 2% 的铝出现在化学位移为约 63ppm 处。

背景技术

铝-锆化合物作为有效的防汗剂是公知的。锆物质的存在通过铝物质的解聚而提高了铝-锆防汗剂的功效。当涉及活化铝防汗剂溶液时，这种解聚更加重要。然而，锆物质在此过程中却变得进一步聚合。

美国专利 4,775,528 描述了固体铝-锆防汗剂盐，其 HPLC 峰的峰 4 (或谱带 III) 的峰高对峰 3 (或谱带 II) 的峰高之比至少为 2。该专利的制备防汗剂的方法包括在至少 50°C 的温度下将活化的 (HPLC 峰 4 对峰 3 的面积比为至少 0.5) 氢氯酸铝 (aluminum chlorohydrate) 溶液与碱式氯化氧锆 (zirconyl hydroxy chloride) 溶液混合并快速干燥该溶液。

美国专利 4,871,525 公开了碱式甘氨酸卤化铝-锆 (aluminium-zirconium hydroxy halide glycinate) 复合物，其峰 4 对峰 3 的峰高比为 0.5 至 1.8，并且其中峰 (1+2) 包含少于 4 重量% 的聚合物分布。铝组分通过将金属铝与 AlCl_3 或 HCl 以浓度为约 8-35 重量% 直接反应而得到。将溶液中的铝组分、碱式氯化氧锆和甘氨酸保持在 50°C -100°C 下一段时间。然后将溶液干燥。

美国专利 4,775,528 和 4,871,525 都没有记载峰 5（或谱带 IV）并且明显没有认识到保持控制相应铝—锆防汗剂的限度的重要性。两篇专利的方法也都由于较高温度的处理而使锆物质在较高程度上聚合，据信这降低了相应铝—锆防汗剂盐的功效。

欧洲专利 0653203 A1 教导了使防汗剂活化的方法，也就是使其具有增强的功效的方法。该活化物是通过将活化铝组分与锆复合物反应而制备的。锆源选择为至少是聚合的，使得在最终产物中得到解聚锆物质。该参考文献也表明其没有认识到铝物质（例如铝单体和二聚体或谱带 IV 物质）的分布，据信该分布对于铝—锆防汗剂的功效是关键的。

美国专利 6,375,937 描述了铝—锆盐，其金属对氯根的摩尔比为约 0.9-1.2，甘氨酸对锆的摩尔比大于 1.3，而美国专利 6,436,381 涉及的铝—锆防汗剂盐，其高的峰 5 铝含量为至少 33%，其中防汗剂盐的金属对氯根的比为约 0.9-1.0。

具有低 M/Cl 比的铝—锆防汗剂，例如描述于美国专利 6,375,937 和 6,436,381 中的那些，倾向于对皮肤产生比相应的具有较高比的盐更强的刺激性。因此，为了使刺激性降至最低而倾向于加入更多的氨基酸，而这又倾向于降低铝—锆防汗剂的功效。

非常希望制备活化铝—锆盐，其不刺激皮肤并具有增强的功效。根据本发明已经发现具有 M/Cl 比为约 1.20 至约 1.30 的新型活化铝—锆组合物可以在少量 AlCl_3 或 HCl 的存在下而制备，以具有最大量的解聚的铝和锆物质，并提供具有增强功效和具有显著降低的皮肤刺激性的防汗剂。

活化铝—锆盐通常具有的特征性 HPLC 谱带 III/II 的面积比为至少

0.5, 通常至少为 1, 其中至少 80% 的铝在谱带 III 和 II 中。对于谱带 IV (或峰 5) 没有要求。为了具有上述 HPLC 分布图, 制备稀释的铝-锆防汗剂溶液并干燥。本领域中已知该如此稀释的 Al/Zr 溶液非常不稳定。在陈化时, 谱带 III 的百分比降低, 而谱带 II 的百分比增高。已知没有研究报道在陈化时由铝单体和二聚体组成的谱带 IV 的变化。只是最近才将较高的谱带 IV 归属于铝-锆防汗剂的较高功效, 参见美国专利 6,436,381。在陈化时, HPLC 谱带 IV 通常并不降低。揭示铝物质的结构的 ^{27}Al NMR 表明 Al 单体的量在陈化时降低, 正如可参照本文下面实施例 3 而看出。根据本发明, 本发明的发明人发现在活化铝-锆盐溶液中产生的铝单体和二聚物对反应条件非常敏感。在不同的反应条件下生成不同量的铝单体、二聚物和聚合物, 据信这影响了活化铝-锆盐的功效。在不同反应条件下铝结构的改变有时只能使用 ^{27}Al NMR 而观察到, 而不能通过 HPLC 体积排阻色谱观察到。

发明内容

本发明涉及制备固体活化铝-锆组合物的方法, 该组合物的金属对氯根的比为约 1.20 至约 1.30。防汗剂盐的 HPLC 谱带 IV 为至少约 20% 或更高, 但小于约 25%, 并且谱带 III 对谱带 II 的面积比为约 1 或更高。通过 ^{27}Al NMR 显示, 本发明的活化铝-锆盐在化学位移约为 0ppm 处具有至少 10% 的铝, 以及在化学位移为约 63ppm 处具有至少 20% 的铝。在获得必要的本发明的活化铝-锆盐过程中, 在反应过程中将少量的 AlCl_3 或 HCl 或其混合物加入到防汗剂盐中, 同时小心控制反应条件, 使得制备的防汗剂盐具有导致产品特性的最大程度解聚的铝和锆物质, 这提供了更高功效并避免皮肤刺激性。

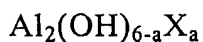
附图说明

图 1 为本发明粉末的 ^{27}Al NMR 谱图。

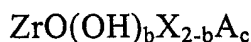
图 2 为根据本发明获得的另一种粉末的 HPLC 色谱图。

发明详述

本发明的活化铝—锆防汗剂盐的制备通过如下方式开始：将浓度为约 8 至约 20 重量%的下式的碱式卤化铝或碱式硝酸铝：



其中 X 为 Cl、Br 或 NO_3 ，其中 a 为约 1 至约 1.5，加热到约 50°C 至约回流温度达约 2 至 20 小时，冷却至室温，与少量 AlCl_3 或 HCl 或其混合物混合约 5 分钟至约 30 分钟，其中碱式卤化铝或碱式硝酸铝中的铝对 AlCl_3 (32°Be) 重量的重量比为约 0.5 至约 10，优选为约 1 至约 8，最优选为约 3 至约 5，然后在室温下与下式的锆的甘氨酸化合物混合不超过一小时：



其中 b 为 0 至 0.7，X 为 Cl、Br 或 NO_3 ，A 为氨基酸，c 为 0.8 至约 1.2，并喷雾干燥该溶液。

碱式甘氨酸氯化锆(zirconium chlorohydroxy glycinate)溶液通过如下方式制备：将碱式碳酸锆与盐酸或二氯化锆在高温下混合，然后在约室温下与甘氨酸混合。优选甘氨酸对锆的摩尔比为约 1。

本发明中反应条件对铝和锆物质的聚合物分布具有非常显著的作用，这又影响防汗剂溶液的功效。该作用对于所述活化铝—锆溶液是特别重要的。

根据本发明，向活化铝组分中加入少量 AlCl_3 或 HCl 产生了令人惊奇的有益效果。在加热碱式氢氯酸铝的稀溶液 (ACH) 并冷却至室温后，将 AlCl_3 或 HCl 引入并混合，随后与锆的甘氨酸复合物掺混之后，制得铝—锆盐，其具有最大量的解聚的铝和锆物质。不希望受任何理论束缚，相信向稀的并活化的 ACH 溶液中加入少量 AlCl_3 或 HCl 加速了活化的 ACH 溶液的解聚，其当加入锆的甘氨酸化合物溶液时导致进一步解聚。另外，锆物质还经历较弱的碱性环境，这促进了较少聚合的锆物质的形成。

重要的是将碱式甘氨酸氯化锆溶液缓慢加入到活化的碱式氯化铝溶液中，因为快速的加入导致聚合物的无规形成，该聚合物相对更易于进一步聚合成更高分子量的物质。

活化铝溶液的浓度对最终铝—锆盐的聚合有影响。根据本发明，活化铝溶液越稀，则越多聚合的锆物质将形成于最终的盐中。然而，如果活性碱式铝溶液的浓度过高，即其量显著超过 20 重量%或更高，则铝物质变得很难通过锆物质而解聚。活化碱式氢氯酸铝溶液的浓度优选为约 12 重量%至约 15 重量%。

^{27}Al NMR 表明活化铝溶液和碱式甘氨酸氯化锆的混合时间影响铝单体和 Al_{13} 物质的形成。混合时间依赖于活化铝溶液的浓度。需要一定的混合时间以产生最大量解聚的铝物质而同时保持锆物质处于最低聚合水平。混合时间还依赖于锆物质的形式。锆溶液的 Cl/Zr 比越高，则所需的混合时间越短。活化铝—锆溶液的陈化对铝单体的形成和锆物质的聚合都具有本质上的影响。一般而言，陈化时间越短，生成的铝单体的量越高，并且聚合的锆物质越少。

^{27}Al NMR 还表明，在越高量的甘氨酸存在下，存在的铝单体越少。这可归因于铝单体和甘氨酸之间的配位。另外还观察到较大铝聚合物物质的增加，例如 Al_{41} 聚物。然而当将少量的 AlCl_3 或 HCl 加入到活化铝组分中时，较高量的甘氨酸的存在没有使铝单体的量降低并且未观察到 Al_{41} 聚物增加。控制甘氨酸的量是必要的，因为过低的甘氨酸的量将导致锆物质迅速聚合，使得最终的铝—锆溶液迅速胶凝化，而过多的甘氨酸导致功效降低。优选控制甘氨酸的量使得甘氨酸对锆的比为约 0.8 至约 1.1。

铝复合物的聚合度可由连接于高效液相色谱 (HPLC) 的体积排阻色谱柱来确定。最高分子量的 Al 物质首先被洗脱，指定为谱带 I。谱带 II 和 III 指定为中间分子量的复合物。谱带 IV 指定为最低分子量的

Al 复合物，包括单体和二聚体。确定一个或多个峰的相对面积以表征所形成的铝复合物中的聚合物物质的分布。

使用串联连接的 Phenomenex 柱和 Waters 柱以获得 HPLC 色谱图。将 2 重量%的铝样品通过 45 微米过滤器过滤，并在 15 分钟内用 0.01N 的硝酸溶液作为流动相进行色谱分析。本发明的活化铝-锆防汗剂盐的 HPLC 谱带 IV 为约 20%或更高，但低于 25%，并且谱带 III/II 的面积比为约 1 或更高，优选约 1.2。选择 ^{27}Al 核磁共振 (NMR) 确定在活化铝-锆防汗剂盐中的不同铝物质的结构。通常刚好在测量前才将防汗剂盐溶于氘代水 (D_2O) 中形成 10 重量%的溶液。使用 Varian Inova 400 仪器在 104.2MHz 采集数据。

通过 ^{27}Al NMR，在化学位移为约 0ppm 处的尖峰通常表明八面体 Al 单体的存在，在约 63ppm 处的尖峰表明 Al_{13} 物质的存在，其中 12 个八面体 Al 物质由于在原子核处显著的导致有效的四极弛豫的电场梯度而显示出太宽的峰。在约 72ppm 处的宽化学位移表明 Al_{41} 物质的存在。更高分子量的铝物质通常表现出太宽的化学位移，以至于其不能被检出。活化铝防汗剂盐通常由 Al_{13} 、 Al_{41} 物质，和可能还由一些更高分子量的铝物质以及非常少量的 Al 单体和二聚体组成。在加入锆复合物时铝聚合物开始解聚形成更多单体和二聚体。然而，锆物质却倾向于进一步聚合。因而控制反应条件使得最终产物将具有最大量解聚的铝物质和最小量聚合的锆物质是非常重要的。根据本发明，能够获得铝-锆盐，其包含约 10%至约 15%的铝单体物质，同时将锆物质的聚合控制在非常低的水平上。

实施例 1

本实施例举例说明制备本发明的新型活化铝-锆防汗剂粉末的一般操作方法。

将 500 份 50%的 ACH (12.18%Al, 8.1%Cl) 溶液，1192 份水混

合并回流 4 小时，然后将其冷却至室温。在 5 分钟内向该溶液中加入 15 份 AlCl_3 (32°Be)。然后向上述溶液中加入 342 份碱式甘氨酸氯化锆溶液（甘氨酸/Zr 的比为 1）。将所得的溶液混合约 10 分钟并喷雾干燥。

粉末的化学分析如下：14.35% Al, 13.78% Zr, 18.38% Cl 和 10.9% 甘氨酸。将该粉末溶于 D_2O 中形成 10 重量%的溶液，并立即运行 ^{27}Al NMR，光谱示于图 1 中。

实施例 2

本实施例比较了 AlCl_3 的添加对于最终活化铝—锆粉末的作用。

铝—锆盐的制备方法与实施例 1 中的方法相似。采用 8.3% w/w 的活化 ACH 溶液。在一种情况下，加入 AlCl_3 ，而在另一种情况下不引入 AlCl_3 。结果列于表 I 中。

表 I

AlCl_3 的添加	8.3% w/w “ACH” 的 Al/Cl 比	ZHC 的 Cl/Zr 比	M/Cl	^{27}Al NMR		
				%@0ppm	%@63ppm	%@72ppm
是	1.97	1.73	1.3	11.89	0.34	8.81
否	1.96	1.79	1.3	8.70	0.205	12.15

从 ^{27}Al NMR 可见，加入少量的 AlCl_3 导致在最终活化铝—锆粉末中形成更多的解聚的铝物质。

实施例 3

本实施例举例说明铝—锆稀溶液的陈化作用。

将 12.5% w/w 的 Reach RE 301 稀溶液 (Reheis Intermediate, Al/Cl 比为 1.7) 回流 2 小时，将其冷却至室温。加入少量的 AlCl_3 (32°Be)，

然后加入碱式甘氨酸氯化锆 (Cl/Zr 比为 1.36 且甘氨酸/Zr 比为 1)。在室温下将该溶液分别陈化 0.5 小时 (S)、3 小时 (M) 和 6 小时 (E)，并喷雾干燥。采集三种粉末 (10 重量%的 D₂O 溶液) 的 ²⁷Al NMR 光谱，并将结果列于表 II 中：

表 II

	陈化时间	²⁷ Al NMR		
		%@0ppm	%@63ppm	%@72ppm
S	0.5 小时	11.2	0.56	9.76
M	3 小时	9.24	0.47	10.78
E	6 小时	8.87	0.094	11.17

虽然参考本发明的优选实施方案描述了本发明，但本领域技术人员将会意识到，可以对本发明的显而易见的变化方案进行改进而不背离本发明的主旨和范围。因此，本发明仅受权利要求的范围限制。

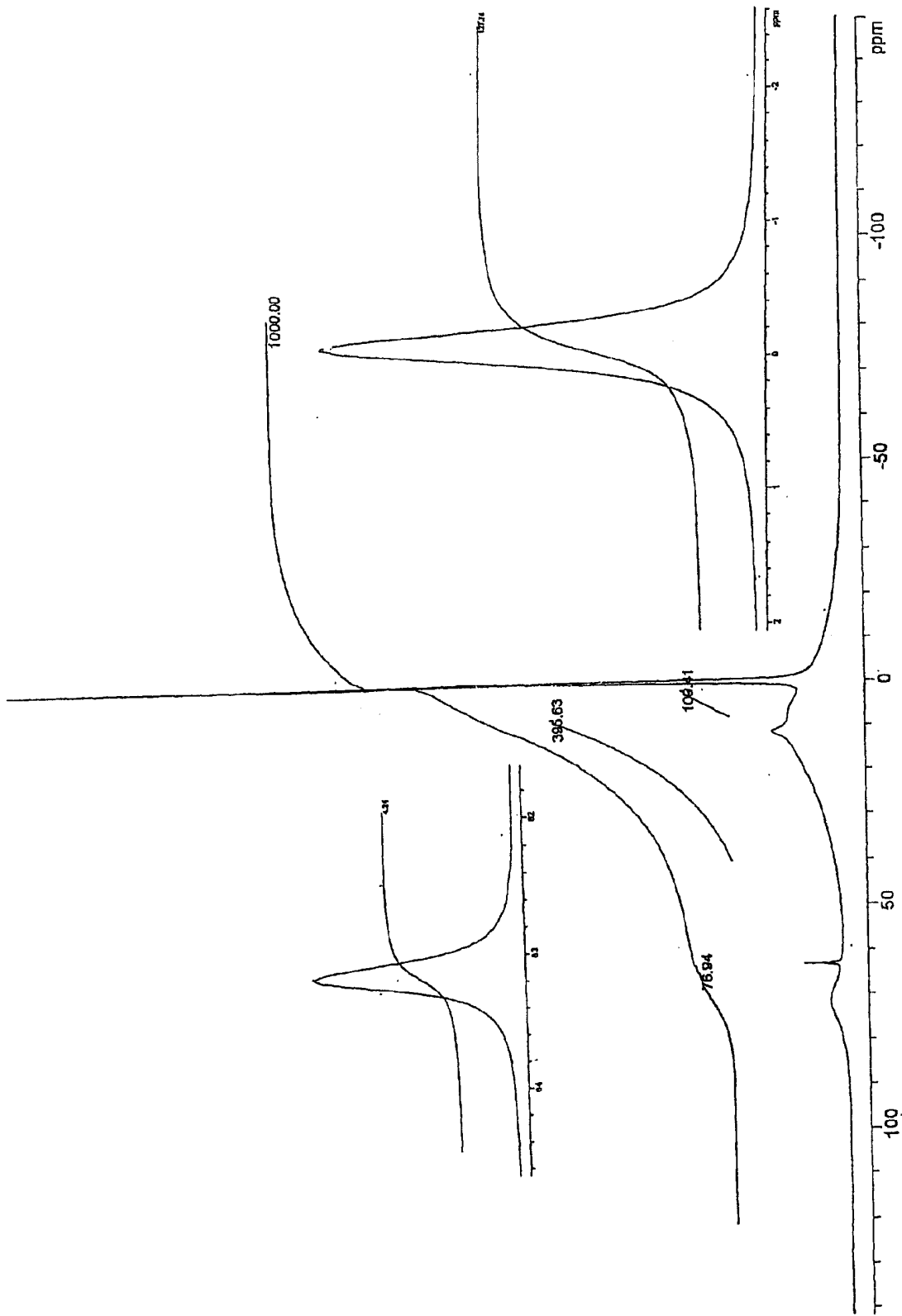


图 1

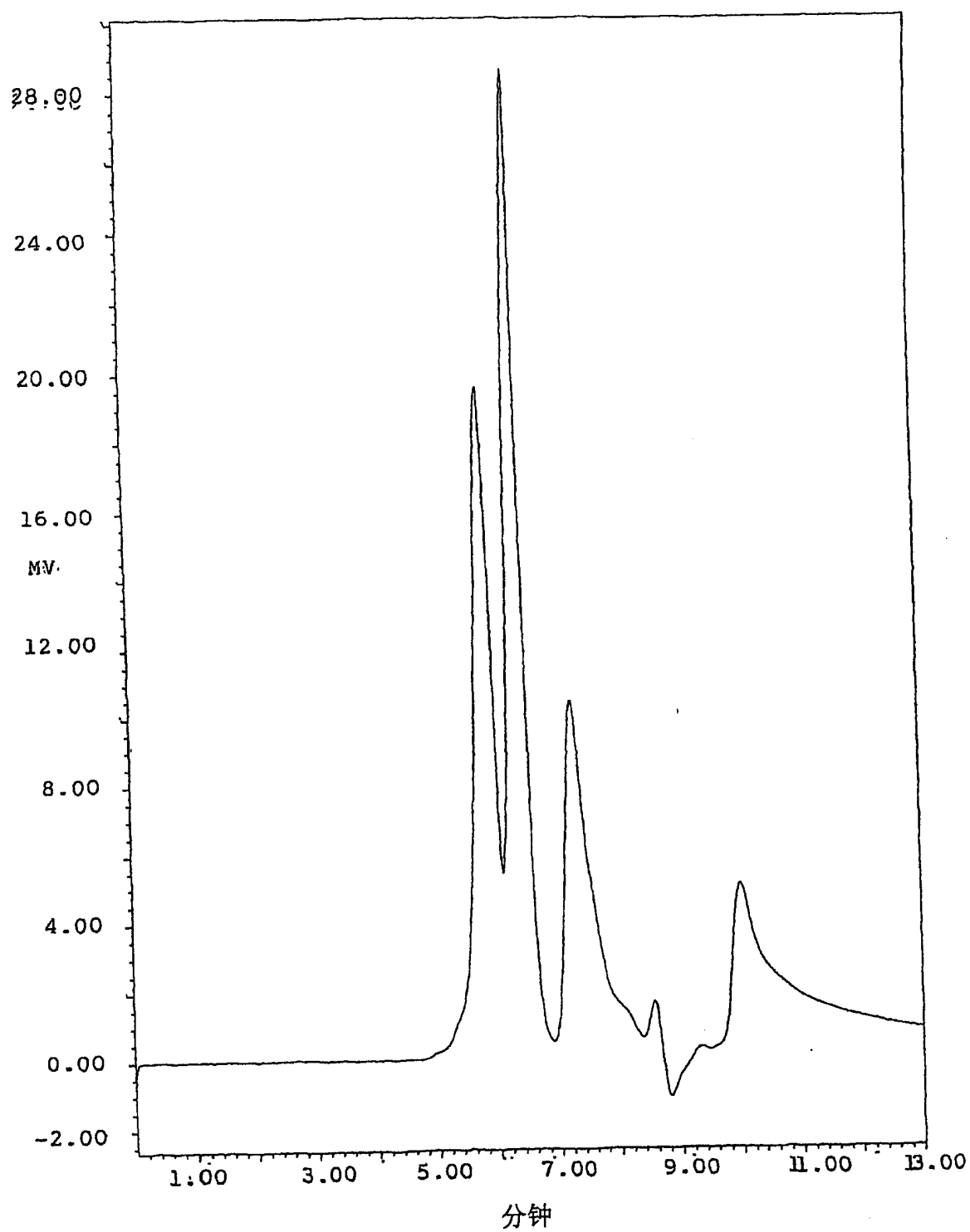


图2