

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 7/32



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200310114327.3

[43] 公开日 2004年6月2日

[11] 公开号 CN 1500466A

[22] 申请日 2003.11.12

[21] 申请号 200310114327.3

[30] 优先权

[32] 2002.11.12 [33] US [31] 10/292, 861

[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

贾瓦哈拉尔·丘尼拉利·帕雷赫

[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 丁业平 王维玉

权利要求书5页 说明书5页

[54] 发明名称 含锶的增效止汗剂组合物

[57] 摘要

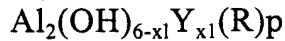
本发明公开了含有锶和氨基酸的增效铝和铝-锆止汗剂活性成分，其具有稳定的高 HPLC 条带 III/II 比值。本发明还公开了制造这种止汗剂活性成分的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种稳定的高效止汗剂组合物，含有：

a) 大约 1 到大约 6wt%的锶，以及

5 b) 大约 2 到 8wt%的氨基酸，具有 HPLC 条带III/II的峰面积比
不低于 0.7，并含有下式



其中 Y 为 Cl, Br, I 和/或 NO_3 ，以及 X_1 大于 0，小于或者等于 6（即， $0 < X_1 \leq 6$ ）；其中“R”为具有至少两个碳原子和至少一个羟基的有机
10 溶剂，以及“p”值从 0 到 5。

2. 权利要求 1 的组合物，其中包括下式锆盐



其中 X 选自卤化物，硝酸盐，高氯酸盐，碳酸盐或者硫酸盐；b 从 0.5
15 到 2；a 是 X 的化合价；(2-ab)大于或者等于 0。

3. 权利要求 1 的组合物，其中止汗剂活性物质包括在 FDA OTC
暂定最终专论第I类中。

20 4. 权利要求 2 的组合物，其中止汗剂活性物质包括在 FDA OTC
暂定最终专论第I类中。

5. 根据权利要求 1 的组合物，其中止汗剂活性成分的浓度为大约 5 到大约 35wt%。

25

6. 根据权利要求 2 的组合物，其中止汗剂活性成分的浓度为大约 5 到大约 35wt%。

30

7. 根据权利要求 1 的组合物，其含有的稳定 HPLC 条带III/II比值至少为 0.7。

8. 根据权利要求 1 的组合物，其中锶盐选自氯化锶，溴化锶，硝酸锶，柠檬酸锶，甲酸锶，乳酸锶，甘氨酸锶，硫酸锶，碳酸锶和氢氧化锶和它们的混合物。

5

9. 根据权利要求 2 的组合物，其中铝/锶的原子比为大约 1:10 到 10:1，以及金属和阴离子的比值为大约 0.9:1 到 2.1:1。

10

10. 根据权利要求 1 的组合物，其中有机溶剂为带有至少两个碳原子和至少两个羟基的多元醇。

11. 权利要求 1 的组合物，其被干燥为固体产物。

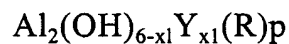
12. 权利要求 2 的组合物，其被干燥为固体产物。

15

13. 一种形成稳定高效止汗剂溶液的方法，所述止汗剂溶液的 HPLC 条带 III/II 的峰面积比值至少为 0.7，所述方法包括：

a) 加热下列物质的混合物：(i) 至少 10wt% 和不多于 35wt% 的具有下式止汗剂活性成分的溶液：

20



其中 Y 为 Cl, Br, I 和/或 NO_3 ，以及 X_1 大于 0，小于或者等于 6（即， $0 < X_1 \leq 6$ ）；并且其中“R”为具有至少两个碳原子和至少一个羟基的有机溶剂，以及“p”值为 0 到 5；(ii) 一种氨基酸和 (iii) 一种锶盐；以及

25

b) 保持加热直到形成高效溶液。

14. 根据权利要求 13 的方法，其中溶液中锶的浓度为 1 到 6wt%。

15. 根据权利要求 13 的方法，其中氨基酸的浓度为 2 到 8wt%。

30

16. 根据权利要求 13 的方法，包括向混合物中加入下式的锆盐
$$\text{ZrO}(\text{OH})_{2-ab}\text{X}_b$$

其中 X 选自卤化物，硝酸盐，高氯酸盐，碳酸盐或者硫酸盐；b 为 0.5 到 2；a 是 X 的化合价；(2-ab)大于或者等于 0。

5

17. 根据权利要求 13 的方法，其中止汗剂活性成分的浓度为大约 5 到大约 35wt%。

10

18. 根据权利要求 16 的方法，其中止汗剂活性成分的浓度为大约 5 到大约 35wt%。

19. 根据权利要求 13 的方法，其中混合物的加热保持回流 1 到 4 小时。

15

20. 根据权利要求 13 的方法，其中锶盐选自氯化锶，溴化锶，硝酸锶，柠檬酸锶，甲酸锶，乳酸锶，甘氨酸锶，硫酸锶，碳酸锶，氢氧化锶和它们的混合物。

20

21. 根据权利要求 16 的方法，其中铝/锆的原子比为 1:10 到 10:1，以及金属和阴离子的比值在大约 0.9:1 和 2.1:1 之间。

22. 根据权利要求 13 的方法，其中含有带有至少两个碳原子和至少两个羟基的多元醇。

25

23. 根据权利要求 16 的方法，其中含有带有至少两个碳原子和至少两个羟基的多元醇。

24. 根据权利要求 13 的方法，其包括干燥溶液到固体形式的步骤。

30

25. 根据权利要求 16 的方法，其包括干燥溶液到固体形式的步骤。

5 26. 一种形成铝止汗剂活性成分的方法，所述铝止汗剂活性成分的 HPLC 条带 III/II 的比值至少为 0.7，并含有大约 1 到 6wt% 的锶，和大约 2 到 8wt% 的氨基酸，所述方法包括

将铝金属与卤化铝盐，硝酸铝盐或者硫酸铝盐的水溶液的混合物在氨基酸和锶盐存在的条件下反应。

10 27. 根据权利要求 26 的方法，其中水溶液包括带有至少两个碳原子和至少两个羟基的多元醇。

28. 根据权利要求 26 的方法，其包括加入下式的锆盐



15 其中 X 选自卤化物，硝酸盐，高氯酸盐，碳酸盐或者硫酸盐；b 为 0.5 到 2；a 是 X 的化合价；(2-ab) 大于或者等于 0。

29. 根据权利要求 26 的方法，其中止汗剂活性成分的浓度为大约 5 到大约 35wt%。

20

30. 根据权利要求 28 的方法，其中止汗剂活性成分的浓度为大约 5 到大约 35wt%。

25 31. 根据权利要求 26 的方法，其中锶盐选自氯化锶，溴化锶，硝酸锶，柠檬酸锶，甲酸锶，乳酸锶，甘氨酸锶，硫酸锶，碳酸锶，氢氧化锶和它们的混合物。

32. 根据权利要求 28 的方法，其中铝/锆的原子比为 1:10 到 10:1，以及金属和阴离子的原子比为大约 0.9:1 到 2.1:1。

30

33. 根据权利要求 28 的方法，其中水溶液包含带有至少两个碳原子和至少两个羟基的多元醇。

34. 根据权利要求 26 的组合物，其被干燥为固体产物。

5

35. 根据权利要求 28 的组合物，其被干燥为固体产物。

含锶的增效止汗剂组合物

5 本发明涉及一种含锶和氨基酸的增效止汗剂溶液。尤其是，本发明涉及一种增效止汗剂水溶液，其在相对高的活性浓度时有高 HPLC 条带III/II比值，并且高条带III/II比值随着时间的推移而稳定。

发明背景

10 增效铝和铝-锆的组合物，根据使用的分析方法，通常其条带III/II（或者峰 4/3）面积的比值至少为 0.5-0.9，其中在上述条带中包括至少 70%的铝。但是，这种溶液不稳定，即回复到它们未增效的状态，这就意味着条带III/II峰面积的比值降低到 0.3 以下，尤其是浓度大于 20wt%时。增效的铝和铝-锆盐仅以粉末的形式市售获得。

15

美国专利 6,042,816 公开了一种含有钙和氨基酸的增效稳定止汗剂溶液，以及生产所述溶液的方法。“稳定”是指在室温下 HPLC 条带III/II面积比值保持在 0.5 或者更高，优选至少 0.7，时间至少一个月。但是，如专利中所述，“用镁，锡，锌，钡和锶代替钙试验类似溶液时，4/3 的峰比并不稳定。”

20

本发明令人意外地发现，含有锶和氨基酸的铝和铝-锆止汗剂溶液显示的 HPLC 色谱具有高条带III，条带III/II的面积比在室温下保持高于 0.7 至少一个月。

25

本发明的概述

本发明的止汗剂溶液由于锶和氨基酸一起存在具有增强的效果和稳定性，并含有相对高浓度的止汗剂活性成分。这种溶液可以制成水溶液和多元醇溶液。

30

本发明的组合物可以通过加热带有锶盐和氨基酸的铝和铝-锆止汗剂溶液合适的时间来容易地制备。

5 选择性方法包括将铝和含有锶盐和氨基酸的卤化铝或者硝酸铝的铝盐水溶液在存在或者不存在锆复合物的条件下反应。

本发明的详细描述

本发明的增效铝和铝-锆止汗剂溶液含有 1)5 到 35wt% 的下式组分：

10 $Al_2(OH)_{6-x_1}Y_{x_1}(R)_p$

其中 Y 为 Cl, Br, I 和/或 NO_3 , 以及 X_1 大于 0 小于或者等于 6 (即, $0 < X_1 \leq 6$); 其中“R”为具有至少两个碳原子和至少一个羟基的有机溶剂, “p”值为从 0 到 5; 2) 一种氨基酸; 和 3) 锶盐。所设计的止汗剂也包括上述通式化合物和下式锆化合物的反应产物

15 $ZrO(OH)_{2-ab}X_b$

其中 X 选自卤化物, 硝酸盐, 高氯酸盐, 碳酸盐或者硫酸盐; b 从 0.5 到 2; a 是 X 的化合价; (2-ab) 大于或者等于 0。

20 优选溶液表现出 HPLC 条带 III/II 的面积比至少为 0.7, 在室温下保持稳定至少一个月。至少 70%, 优选至少 80% 的铝包括在条带 II 和 III, 以及包括在条带 IV 中。溶液由低于 10%, 即大约 0 到大约 10% 的 Al^{b*} 型的物种组成, 其效果较差。

25 *是指根据 Hem 和 Roberson 以及 Hem 和 Smith 的 Ferron 方法测定的铝的物种 (参考文献“止汗剂和除臭剂”, Carl Laden 等 1988, 第 141 页)。

30 溶液中锶的含量应该从大约 1 到大约 6wt%, 优选从大约 2 到大约 5%, 最优选从大约 3 到 4%。优选锶盐包括氯化锶, 溴化锶, 硝酸锶, 柠檬酸锶, 甲酸锶, 乳酸锶, 甘氨酸锶, 硫酸锶, 碳酸锶和氢

氧化锶和它们的混合物。

5 本发明的组合物还包括氨基酸。此处有用的合适氨基酸具有大量氨基，其等于分子中羧基的数目，例如甘氨酸。其它可被使用的合适氨基酸化合物包括铝，钙，镁，钠，碱和碱土金属的甘氨酸盐，甘氨酸锌等，DL-缬氨酸，丙氨酸，精氨酸，L-脯氨酸等，以及它们的混合物。优选氨基酸包括甘氨酸，丙氨酸和缬氨酸，其中甘氨酸为最优选。氨基酸的用量应该从大约 2% 到大约 8wt%，优选从大约 3% 到大约 7%，最优选从大约 4% 到大约 6%。

10

铝复合物的聚合程度通过高效液相色谱（HPLC）进行确定。最大分子量的 Al 物种首先洗脱出来，指定为条带I。条带II和III是指中间分子量的 Al 复合物。条带IV是指最低分子量的 Al 复合物，包括单体和二聚体。一个或者多个峰相对面积的确定是为了鉴定聚合物物种在形成的铝复合物中的分布。理想地，本发明组合物条带III峰面积的百分比从大约 35 到大约 75%。条带III/II的面积比大于 0.7，至少 70% 的 Al 物种包括在条带II，III和IV中。

15

Phenominex 柱(RP2)用于获得 HPLC 色谱。2wt% 的 Al 或者 Al-Zr 溶液样品通过 0.45 微米的过滤器进行过滤，并利用 0.01N 的硝酸溶液作为流动相在大约 5 到大约 10 分钟内进行色谱分离。

20

本发明提供了制造稳定的含有锶和氨基酸的铝和铝-锆止汗剂溶液的方法，所述止汗剂溶液具有高条带III/II比，且比值随着时间的推移保持稳定。

25

本发明进一步在下述实施例中描述。在实施例中，份为重量份。

实施例 1

30 Al:Cl 比值为 1.9:1 的碱性水合氯化铝（200 份），和 41 份的氯化

锶六水合物以及 25 份的甘氨酸混合，并向其中加入 191 份的水。溶液利用回流冷凝器加热到回流 2 个小时。

实施例 2

5 本实施例类似于实施例 1，除了无水固体的浓度增加。

实施例 3

在这个实施例中，和水一起使用 (5.45%) 多元醇，即丙二醇 (PG)。

10 实施例 4 和 5

在这些实施例中，铝和锶的原子比为从 5.63 到 9.25。

实施例 1-5 的结果示于下表 I 中。

表 I

| | %Al | %Zr | %Cl | %甘氨酸 | %Sr | %A.S. | %Al ^b | Al/Zr |
|-------|------|------|------|------|------|-------|------------------|-------|
| 实施例 1 | 5.15 | | 6.04 | 5.46 | 2.96 | 18.0 | 2.0 | |
| 实施例 2 | 7.93 | | 7.99 | 5.84 | 3.02 | 27.1 | 7.2 | |
| 实施例 3 | 7.85 | | 8.06 | 5.82 | 3.01 | 26.9 | 0.0 | |
| 实施例 4 | 4.69 | 2.87 | 7.78 | 4.84 | 2.84 | 22.6 | 4.4 | 5.63 |
| 实施例 5 | 7.01 | 2.61 | 9.03 | 5.48 | 2.82 | 29.5 | 5.2 | 9.25 |

15

表 II 显示的是实施例 1-5 溶液的 HPLC 条带 III/II 峰面积比值长达 6 个月的稳定性数据。

表 II

| | 最初 III/II | 1 个月 III/II | 2 个月 III/II | 3 个月 III/II | 4 个月 III/II | 5 个月 III/II | 6 个月 III/II |
|-------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 实施例 1 | 2.6 | 2.9 | 2.5 | 2.7 | 2.9 | 3.1 | 2.5 |
| 实施例 2 | 1.5 | 1.6 | 2 | 2 | 2 | 2.2 | 2.3 |
| 实施例 3 | 1.5 | 1.6 | 2.1 | 1.8 | 1.7 | 1.9 | 2.0 |
| 实施例 4 | 1.8 | 1.9 | 2.1 | 1.9 | 1.9 | 1.9 | 2.1 |
| 实施例 5 | 1.6 | 1.5 | 1.8 | 1.8 | 1.8 | 1.6 | 1.5 |

20

实施例 6

52 份的 32^DBaume 氯化铝，89 份的锆氧氯化物，20 份的甘氨酸，30 份的氯化锶六水合物，23 份的铝和 285 份的丙二醇混合并加热到约 120°C。7.5 小时后获得几乎澄清的溶液，过滤产生清亮的黄色溶液。

5

化学分析：通过 Ferron 分析 5.24%Al，4.7%Zr，7.8%Cl，2.87%甘氨酸，59.8%PG，和 1.92%Sr 及 7.1%Al^b。最初III/II比为 7.2，6 个月后为 7.1。

10

虽然本发明以特定实施方式进行了描述，但是本发明并不限于此。可以替换成分和含量的多种改变，同时依然保持本发明的优点。因此，本发明仅由附属权利要求的范围所限制。