



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 652 024 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 7/38

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ **FASCICULE DU BREVET** A5

⑫① Numéro de la demande: 2492/82

⑫② Date de dépôt: 23.04.1982

⑫③ Priorité(s): 23.04.1981 US 256649

⑫④ Brevet délivré le: 31.10.1985

⑫⑤ Fascicule du brevet
publié le: 31.10.1985

⑦③ Titulaire(s):
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

⑦② Inventeur(s):
Rosenberg, Allan H., Randolph/NJ (US)
Weintraub, Leonard, Millburn/NJ (US)

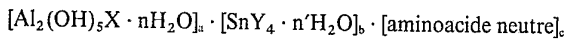
⑦④ Mandataire:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ **Composition contre la transpiration.**

⑤⑦ La composition contient un halogénohydrate d'aluminium et un halogénure stannique et aussi, avantageusement, un amino-acide neutre. Cette matière sous forme de poudre ou incorporée à un véhicule liquide ou solide est utile pour inhiber la transpiration lorsqu'elle est appliquée à la peau d'une personne.

REVENDECATIONS

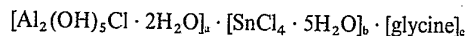
1. Composition contre la transpiration, caractérisée en ce qu'elle correspond à la formule empirique:



dans laquelle:

- a) X et Y représentent un halogène;
- b) n et n' sont des nombres de 0 à 6;
- c) le rapport en poids a/b va de 0,3 à 1,8, et
- d) le rapport en poids c/b va de 0 à 1,3.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle correspond à la formule empirique:



3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une poudre sèche.

4. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le rapport en poids a/b est de 1,11 et le rapport en poids c/b est de 0,22 et de préférence de 0,43.

5. Produit contre la transpiration, caractérisé en ce qu'il comprend un véhicule auquel est incorporée une proportion de 3 à 50% en poids, sur la base du poids total dudit produit, de la composition selon la revendication 1.

6. Produit selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comprend la composition dans une proportion de 15 à 30% en poids, sur la base du poids total dudit produit.

7. Produit selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que le véhicule est un véhicule liquide, de préférence un véhicule aqueux.

8. Produit selon l'une des revendications 5 ou 6, caractérisé en ce que le véhicule est un véhicule en bâton pour produit contre la transpiration.

La présente invention concerne de nouvelles compositions et produits contre la transpiration, qui sont très efficaces et qui ont un faible potentiel d'irritation vis-à-vis de la peau.

Quelques suggestions ont été faites dans l'art antérieur en ce qui concerne l'utilisation de sels d'étain, tels que le chlorure d'étain, dans une préparation de crème à raser pour tenter d'arrêter la transpiration ou d'en supprimer l'odeur. De telles compositions sont décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 2145583. De même, on a vaguement enseigné l'utilisation de sels métalliques d'acides minéraux tels que des sels d'étain de l'acide chlorhydrique pour inhiber la transpiration (voir brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 2236387). Pour réduire l'action corrosive de ces matières, l'inventeur recommande d'utiliser, entre autres composants, des aminoacides, par exemple la glycine. Toutefois, des compositions de cette nature laissent beaucoup à désirer du point de vue du potentiel d'irritation et/ou de celui de l'activité.

On a maintenant trouvé que des combinaisons très efficaces contre la transpiration, de faible potentiel d'irritation pour la peau, pouvaient être obtenues par mélange d'un halogénure stannique avec un halogénhydrate d'aluminium, de préférence conjointement avec un aminoacide neutre.

L'un des mécanismes que l'on soupçonne de contribuer à l'efficacité de sels métalliques contre la transpiration est leur aptitude à former des gels d'hydroxyde produisant une obstruction dans les canaux sudorifères. On admet que des sels métalliques s'hydrolysent en formant des solutions acides qui se diffusent dans les canaux sudorifères et forment ensuite un hydroxyde insoluble par neutralisation sous l'effet de la sueur présente dans les canaux. Leur aptitude à former des bouchons d'hydroxyde (en fonction du pH de la sueur), le type de bouchon formé (c'est-à-dire gélatineux ou cristallin) et la

profondeur de pénétration dans le canal sudorifère sont tous des facteurs contribuant à l'activité de sels métalliques contre la transpiration.

On a trouvé par des études de diffusion *in vitro* que les combinaisons contre la transpiration selon la présente invention ont en solution les propriétés qui sont compatibles avec une activité efficace contre la transpiration. Ces solutions se diffusent très profondément dans des tubes capillaires avant qu'une précipitation n'ait lieu. En outre, des précipités gélatineux sont formés à un pH relativement bas (5,0).

En outre, des données de toxicité vis-à-vis des animaux indiquent que les combinaisons conformes à l'invention ne sont pas toxiques ni irritantes. Cela a été démontré dans des études portant sur des animaux, à des concentrations comprises dans la plage de 16 à 48%.

L'un des buts de la présente invention est donc d'obtenir une composition efficace contre la transpiration, contenant un halogénhydrate d'aluminium et un halogénure stannique, qui peut aussi contenir un aminoacide neutre et dont le potentiel d'irritation vis-à-vis de la peau est faible.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention ressortiront de la description détaillée qui va suivre.

Les objets de la présente invention sont donc la composition définie dans la revendication 1 ainsi que le produit contenant cette composition, défini dans la revendication 5.

Dans la composition selon l'invention, le rapport molaire Al/Sn est par exemple de 1 à 6 et le rapport molaire de l'acide neutre à Sn peut être de 0 à 6. L'acide neutre préconisé est la glycine.

L'incorporation d'un aminoacide neutre et en particulier de la glycine aux compositions contre la transpiration selon l'invention est très avantageuse bien qu'il s'agisse d'une opération facultative. Lorsque le chlorhydrate d'aluminium, par exemple, est ajouté à une solution de $SnCl_4 \cdot 5H_2O$, il réduit l'acidité de la solution et donne, dans certaines plages de concentration, des solutions qui sont stables à la gélification. Cette plage de stabilité peut être élargie par l'addition d'un aminoacide neutre tel que la glycine.

Deux compositions contre la transpiration entrant dans le cadre de la définition donnée ci-dessus se sont montrées particulièrement convenables. L'une de ces compositions, portant ci-après la désignation SnAG A, correspond à la formule I ci-dessus, dans laquelle la glycine constitue l'acide neutre, le chlore est l'halogène, n est égal à 2, n' est égal à 5, et elle est caractérisée par les rapports en poids suivants: a/b = 1,11 et c/b = 0,22.

Une seconde composition, portant ci-après la désignation SnAG B, correspond à la formule I ci-dessus, dans laquelle la glycine constitue l'acide neutre, le chlore est l'halogène, n est égal à 2, n' est égal à 5, et elle est caractérisée par les rapports en poids suivants: a/b = 1,11 et c/b = 0,43.

Les compositions contre la transpiration selon la présente invention peuvent être préparées par mélange de l'halogénhydrate d'aluminium, de l'halogénure stannique et, le cas échéant, de l'acide neutre en solution. On ne sait pas très bien si un complexe moléculaire véritable est formé dans le processus ou s'il s'agit d'un simple mélange. En conséquence, l'expression compositions contre la transpiration utilisée dans le présent mémoire couvre les complexes moléculaires vrais des divers ingrédients ou leurs simples mélanges.

Les compositions contre la transpiration selon la présente invention sont en général préparées par formation d'une solution, habituellement une solution aqueuse, des ingrédients dans les rapports appropriés. La solution est ensuite séchée pour éliminer le solvant et pour former une poudre sèche. Diverses opérations sont connues dans la pratique pour obtenir le produit séché désiré. Ces opérations comprennent une évaporation sous vide, un séchage par pulvérisation, etc. La poudre séchée peut ensuite être utilisée pour formuler divers produits.

Toutefois, la solution de la composition contre la transpiration décrite ci-dessus peut être utilisée telle quelle comme agent contre la transpiration sans séchage préalable de la solution pour former une poudre. En outre, lorsque le produit final doit prendre la forme

d'une solution contenant le solvant utilisé pour préparer la composition ou pour former une émulsion dans laquelle la solution de la composition contre la transpiration forme tout ou partie d'une phase de ladite émulsion, la solution de la composition contre la transpiration peut aussi être utilisée directement, c'est-à-dire sans passer au préalable par une étape de séchage.

Les produits contre la transpiration selon la présente invention peuvent être utilisés sous diverses formes d'application. On peut ainsi les utiliser sous la forme de simples solutions dans des solvants dans lesquels ils sont suffisamment solubles, par exemple l'eau, l'alcool, des solvants hydroalcooliques. On peut les distribuer au moyen des applicateurs classiques à bille largement utilisés dans ce domaine ou d'autres types d'applicateurs qui conviennent à la distribution de solutions de cette nature. Ces solutions peuvent aussi être distribuées sous la forme de tampons qui ont été saturés desdites solutions.

Le produit contre la transpiration selon la présente invention peut être utilisé sous la forme d'un produit du type d'une suspension. Dans ce cas, le produit séché pourrait être distribué dans un véhicule dans lequel il peut être mis en suspension mais n'est pas soluble. Il s'agit d'ordinaire de véhicules hydrophobes qui peuvent être illustrés par des matières telles que des silicones, comme la cyclo-méthicone et la diméthicone, des esters tels que le myristate d'isopropyle ou le phthalate de dibutyle, des alcools gras à longue chaîne tels que l'alcool stéarylique et des glycols tels que le propylène glycol, etc. On peut aussi les distribuer au moyen d'un applicateur à bille.

Les compositions contre la transpiration selon l'invention, sous la forme d'une solution, pourraient être formulées d'une façon similaire en produits du type en émulsion devant être distribués à l'aide d'applicateurs du type à bille ou au moyen de distributeurs à aérosol ou bien elles peuvent être incorporées à des crèmes ou des pommades. Sous la forme sèche, ces matières peuvent être incluses comme ingrédients actifs dans des produits en bâton contre la transpiration, ou distribuées sous la forme d'une poudre.

La quantité de composition contre la transpiration selon l'invention, pouvant ou non contenir l'acide aminé, qui est renfermée dans des produits conforme à la présente invention varie selon la forme d'application particulière et le degré d'activité recherché. Toutefois, habituellement, sur base sèche, la composition représente 3 à 50% en poids sur la base du poids total du produit et, de préférence, 15 à 30% sur la même base pondérale.

L'invention est illustrée en outre par les exemples suivants.

Exemple 1:

Préparation de SnAG A en poudre

On ajoute 185 g de glycine à un becher en verre contenant 1910 g d'une solution aqueuse à 50% de chlorhydrate d'aluminium. On agite le mélange au moyen d'un agitateur magnétique jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Cette solution est appelée solution I.

On ajoute 860 g de chlorure stannique pentahydraté à un autre becher en verre contenant 1209 g d'eau désionisée. On chauffe le mélange à environ 50°C (au moyen d'une plaque chauffante) et on agite jusqu'à l'obtention d'une solution limpide. Cette solution est appelée solution II.

La solution I est ajoutée lentement à la solution II sous agitation jusqu'à l'obtention d'une solution limpide homogène. Le produit SnAG A sous la forme solide est obtenu à partir de la solution aqueuse résultante SnAG A par évaporation de cette solution sous vide (en utilisant une pompe à vide à un seul étage sous pression inférieure à 1333 Pa) à 70°C au moyen d'un évaporateur rotatif Buchi. Le produit SnAG A solide résultant est broyé à l'aide d'un mortier et d'un pilon puis séché à nouveau pendant 1 h à 70°C dans l'évaporateur rotatif. La substance solide séchée à nouveau est ensuite broyée une nouvelle fois au mortier et au pilon et conservée.

En variante, on peut conduire l'opération de séchage en séchant par pulvérisation la solution limpide obtenue par mélange des solu-

tions I et II ci-dessus. Dans cette opération, on utilise un atomiseur Niro dans lequel on maintient la température d'addition à 200°C et on maintient la température de sortie dans la plage d'environ 122 à 130°C.

Une solution aqueuse à 20% de la matière solide obtenue par les opérations ci-dessus a un pH de 3,3, tandis qu'une solution à 16% a un pH de 3,5.

Exemple 2:

Préparation de SnAG B en poudre

En suivant le mode opératoire décrit ci-dessus, on produit la combinaison SnAG B en poudre. Toutefois, dans ce cas, on utilise les quantités suivantes de matières de départ:

| | |
|---|--------|
| Glycine | 233 g |
| Chlorhydrate d'aluminium (solution à 50%) | 1200 g |
| Chlorure stannique pentahydraté | 540 g |
| Eau désionisée | 900 g |

Une solution aqueuse à 20% de la matière solide obtenue par ce procédé a un pH de 3,5, tandis qu'une solution à 16% a un pH de 3,7.

Les exemples 3, 3A, 4 et 5 suivants sont des compositions aqueuses de SnAG A et de SnAG B qui sont utiles comme compositions contre la transpiration.

Exemple 3:

Formule 1976

| Ingrédients | % en poids |
|---|------------|
| SnAG A (poudre) | 24,00 |
| Eau désionisée | 76,00 |
| Aspect: solution limpide | |
| Couleur: incolore à légèrement jaune | |
| pH: 3,1 ± 0,5 | |
| Quantité totale de SnAG A dans la formule: 24,0 ± 2,4%. | |

Exemple 3A:

On prépare une composition comme la formule 1976 mais en utilisant 12% de SnAG A en poudre avec 88% d'eau désionisée.

Exemple 4:

Formule 1977

| Ingrédients | % en poids |
|---|------------|
| SnAG B (en poudre) | 24,00 |
| Eau désionisée | 76,00 |
| Aspect: solution limpide | |
| Couleur: incolore à légèrement jaune | |
| pH: 3,3 ± 0,5 | |
| Quantité totale de SnAG B dans la formule: 24,0 ± 2,4%. | |

Exemple 5:

Formule 1978

| Ingrédients | % en poids |
|---|------------|
| SnAG A (en poudre) | 48,00 |
| Eau désionisée | 52,00 |
| Aspect: solution limpide à légèrement trouble | |
| Couleur: incolore à légèrement jaune | |
| pH: 2,3 ± 0,5 | |
| Quantité totale de SnAG A dans la formule: 48,0 ± 4,8%. | |

Les exemples suivants sont donnés sous forme de tableau (tableau I). Ils illustrent divers produits aqueux contenant des quantités variables des ingrédients contenus dans la composition contre la transpiration selon la présente invention. Les divers rapports molaires des ingrédients sont précisés sur le tableau.

Tableau I
Compositions SnAG

| Composé | Composant ACH (50%) | Poids (g) SnCl ₄ · 5H ₂ O | Glycine | H ₂ O | Matière solides (% en poids) | pH | Rapports molaires | | |
|--|---------------------|--|---------|------------------|---------------------------------|-----|-------------------|------------|------------|
| | | | | | | | Al/Sn | 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 = Solution de SnAG IV légèrement trouble. | | | | | | | | | |
| 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 |

Les compositions SnAG I, VI, A et B solides sont obtenues par évaporation de la solution.
Les matières solides sont des matières granulaires et très hygroscopiques, d'un blanc sale.
Les pH des solutions à 20% et à 16% des matières solides A et B sont respectivement égaux à 3,3 et 3,5 et à 3,5 et 3,7.

Exemple 6:

Suspension de SnAG appliquée à la bille, 1944-3

| Ingrédients | % (poids/poids) |
|-----------------------|-----------------|
| Bentone 38 | 2,50 |
| Alcool anhydre, SD-40 | 2,00 |
| SnAG A en poudre | 24,00 |
| Cyclométhicone 7158 | 71,30 |
| Parfum | 0,20 |
| | 100,00 |

Exemple 7:

SnAG appliqué à la bille, 1944-4

| Ingrédients | % (poids/poids) |
|--|-----------------|
| Ethers polyoxypropyléniques d'alcools gras, E-SP | 4,00 |
| Ether de polyoxyéthylène (2) stéaryle | 2,90 |
| Ether de polyoxyéthylène (20) stéaryle | 1,10 |
| Hydroxytoluène butylé | 0,05 |
| Edétate disodique dihydraté | 0,10 |
| Eau désionisée | 67,35 |
| SnAG B en poudre | 24,00 |
| Parfum | 0,30 |
| Matière colorante | 0,20 |
| | 100,00 |

Exemple 8:

SnAG solide en bâton, 1944-5

| Ingrédients | % (poids/poids) |
|---------------------------------|-----------------|
| Alcool stéarylique | 10,00 |
| Huile de ricin hydrogénée MP-80 | 3,00 |
| Cire paraffinique FT 300 | 3,00 |
| Hydroxytoluène butylé | 0,05 |
| Cyclométhicone 7158 | 52,75 |
| Talc 5152 | 7,00 |
| SnAG A en poudre | 24,00 |
| Parfum | 0,20 |
| | 100,00 |

20

Etude de la précipitation

Des solutions de SnAG à des concentrations de 3,8% et de 16% ont été diffusées dans des tubes capillaires en verre contenant une solution-tampon à pH 5,0, à la température ambiante. Les tubes capillaires mesuraient 6,35 cm de longueur sur 0,5 mm de diamètre intérieur. Le pH du tampon a été choisi pour représenter la partie basse de la plage de pH de la sueur humaine. Les tubes capillaires ont été remplis de solution-tampon, puis placés dans des bechers contenant des solutions de SnAG. On a noté le temps de formation du précipité, la distance du précipité à la pointe du capillaire et toutes autres modifications visuelles. La distance du précipité à la pointe du capillaire a été mesurée à l'aide d'un cathétomètre. Une lampe de haute densité a été utilisée pour l'éclairage.

Les résultats de ces essais sont reproduits sur le tableau II.

Tableau II

| Solution | Temps de formation du précipité (min) | Distance du précipité à la pointe du capillaire (mm) |
|-----------------|---------------------------------------|--|
| 16% de SnAG I | 1 | 8,8 |
| 3,8% de SnAG I | Immédiat | 7,5 |
| 16% de SnAG VI | 1 | 10,7 |
| 3,8% de SnAG VI | Immédiat | 7,8 |

45

En contraste avec les résultats obtenus dans ces essais, des solutions de chlorhydrate d'aluminium (ACH) n'ont pas précipité à pH 5 et aux pH inférieurs. Des solutions de chlorhydrate de zirconium/aluminium et glycine (ZAG) ont précipité à pH 5, mais ne sont pas diffusés au-delà de la pointe du capillaire.

Il va de soi que la présente invention n'a été décrite qu'à titre explicatif mais nullement limitatif, et que de nombreuses modifications peuvent y être apportées sans sortir de son cadre.