

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201691363** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.02.28

(22) Дата подачи заявки
2015.02.13

(51) Int. Cl. *A61K 8/25* (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61Q 15/00 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)

(54) **СТАБИЛИЗИРОВАННЫЕ СИЛИКАТНЫЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ АНТИПЕРСПИРАНТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ**

(31) **1402669.4**

(32) **2014.02.14**

(33) **GB**

(86) **PCT/GB2015/050410**

(87) **WO 2015/121667 2015.08.20**

(71) Заявитель:
МЕДИКАЛ РИСЁРЧ КАУНСИЛ (GB)

(72) Изобретатель:
**Бастос Карлос Андре Пассос, Пауэлл
Джонатан Джозеф, Фариа Нуно Хорхе
Родригес (GB)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Описаны стабилизированные силикатные композиции и способы их получения и, в частности, композиции, содержащие поликремниевые кислоты, необязательно стабилизированные ингибитором роста, и их применение в качестве антиперспирантных композиций.

A1

201691363

201691363

A1

Стабилизированные силикатные композиции и их применение в качестве антиперспирантных композиций

Область техники

Настоящее изобретение относится к стабилизированным силикатным композициям и способам их получения, и в частности, к композициям, содержащим поликремниевые кислоты, необязательно стабилизированные ингибитором роста, и их применению в качестве антиперспирантных композиций.

Уровень техники

Антиперспиранты представляют собой соединения, которые подавляют потоотделение, как правило, посредством блокирования выделения пота наружу, или, в некоторых случаях, посредством подавления выработки пота¹. Антиперспиранты не следует путать с дезодорантами, задача которых снизить или замаскировать запах тела, вызванный потоотделением, а не уменьшить само потоотделение. На протяжении более 50 лет соединения алюминия являются основным активным ингредиентом в антиперспирантах.

Антиперспиранты на основе алюминия основываются на химических свойствах этого гидролизующегося металла, который остается растворимым при низких значениях pH, но полимеризуется в твердый минерал под воздействием нейтральных или слабокислых условий, имеющих место на коже. При использовании в качестве антиперспиранта активный алюминиевый агент формирует при низких значениях pH, обычно $\text{pH} < 4$ (некоторые агенты требуют такого низкого pH, как 2), чтобы гарантировать, что он останется растворимым при хранении. После нанесения на кожу растворимые соединения алюминия диффундируют в эккринные потовые протоки, где они сталкиваются с pH около 6, который вызывает гидролитическую полимеризацию и, следовательно, образование гелевой пробки, которая блокирует пору и препятствует выделению пота. Ключевым аспектом такого процесса механической закупорки является то, что соединения алюминия остаются растворимыми в антиперспирантном составе (например, шариковом дезодоранте) и будут полимеризоваться (и образовывать гель) только единожды в поре.

В патенте США 7303767 (J.M. Huber Corporation) описано использование микрочастиц силикатов металлов, в частности, силиката кальция, для применения в композициях для личной гигиены. Такие материалы состоят из крупных частиц (>1 мкм), которые покрыты гидрофильным слоем для адсорбирования запаха при применении, покрытие также служит для защиты кожи потребителей от высокого уровня pH силиката кальция без покрытия. В таких композициях микрочастицы силикатов металлов выступают в качестве дезодорантов, в то время как активные ингредиенты антиперспирантов представляют собой обычные соли алюминия или циркония, такие как галогениды алюминия, гидроксигалогениды алюминия, оксигалогениды циркония и гидроксигалогениды циркония.

В патенте США 5468473 (Mullen) описано применение силикатов в качестве гелеобразующих агентов для антиперспирантов-стиков. Силикаты играют формообразующую роль, и поэтому их применяют в комбинации с солями алюминия или циркония, которые по сути представляют собой единственные активные компоненты антиперспиранта в таких композициях при pH в диапазоне от 5,8 до 6,0.

В патенте США 2007/148113 (Lemoine и др.) применяют коллоидный диоксид кремния (SiO_2) с поверхностью, стабилизированной катионами, катионы предпочтительно представляют собой алюминий, цирконий или гафний. Описанный материал представляет собой полностью конденсированную форму кремниевой кислоты, то есть группы -ОН в нем фактически отсутствуют, и поэтому, скорее всего, он является биоустойчивым - нежелательная характеристика. Более того, материалы, описанные в патенте США 2007/148113, стабильны в их коллоидной форме при pH от 4,5 до 7 и не образуют гели при pH 6.

Другие гидролизующиеся металлы с химическим поведением, близким к поведению алюминия, были опробованы в качестве антиперспирантов. Тем не менее, низкая эффективность (то есть гель с неудовлетворительными физическими свойствами), высокая стоимость, и/или потенциальная токсичность помешали их развитию. В настоящее время цирконий является единственным гидролизующимся металлом помимо алюминия, который применяют в коммерческих целях в качестве антиперспиранта, но его применение весьма ограничено из-за опасений по поводу его токсичности.

Регулярное применение антиперспирантов на основе алюминия приводит к высоким уровням этого биологически инертного металла в коже, который, как известно, системно токсичен, что вызывает опасения. Кроме того, поскольку антиперспиранты применяются регулярно и в течение десятилетий, предполагаемый риск, связанный с их применением, неуклонно растет, и исследования связывают применение антиперспирантов с раком груди и болезнью Альцгеймера^{2,3}. Тем не менее, не существует современных альтернатив алюминию и, следовательно, стремление перейти к иным антиперспирантным агентам было до сих пор весьма ограничено.

Раскрытие сущности изобретения

В целом настоящее изобретение основано на идее авторов, что силикаты (или композиции поликремниевой кислоты) обладают высокой биосовместимостью и способны к формированию прочных прозрачных гелей, что могло бы сделать их подходящими для применения в антиперспирантах, поскольку они позволили бы преодолеть некоторые из недостатков, связанных с применением солей алюминия и циркония. Тем не менее, для того чтобы воспользоваться преимуществами хороших свойств силикатов для формирования стабильных биосовместимых гелей, настоящее изобретение направлено на решение фундаментальной проблемы, состоящей в том, что химия силикатов не делает их очевидным материалом для антиперспирантов, поскольку они остаются растворимыми только при рН выше 10,5 и до 11,0, а настолько щелочные растворы не могут быть непосредственно нанесены на кожу. С другой стороны, если рН растворов силикатов понижают до более приемлемых уровней (например, рН 8,0), установлено, что полимеризация протекает быстро и происходила бы в сформированном антиперспирантном материале, а не в потовых порах. Кроме того, даже если бы растворимость силикатов могла быть расширена до растворимости в условиях более низкой щелочности, существует дополнительная проблема, состоящая в том, что буферная способность кожи для умеренно щелочных растворов значительно ниже, чем для кислых растворов, таких как растворы антиперспирантов на основе алюминия, так что сдвиг рН, необходимый, чтобы вызвать полимеризацию в потовых порах, труднее достижим, чем необходимый при использовании солей алюминия и циркония. Соответственно, в одном аспекте настоящее изобретение относится к антиперспирантной композиции, включающей

стабилизированную силикатную композицию, которая содержит поликремниевые кислоты, где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг pH, что приводит к росту поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

Авторы настоящего изобретения решили эти проблемы благодаря пониманию, что возможно получать силикатные композиции, в которых силикат стабилизирован в виде поликремниевой кислоты при умеренно кислых значениях pH, таких как pH 2,5 или от 3,0 до 5,0. Способы, описанные в настоящем документе, предполагают, что кинетику процесса роста поликремниевых кислот, приводящего к образованию геля, можно замедлить таким образом, что композиция будет достаточно стабильной для составления антиперспирантной композиции на ее основе. Тем не менее, когда pH повышают до pH около 6,0 или более, как это происходит, когда композицию наносят на кожу, подавление роста прекращается, и силикатная композиция образует гель обычно в течение 5-30 минут. Во избежание сомнений, материалы, описанные в настоящем документе, образуют гели *in situ*, то есть в условиях кожи, и отличаются от композиций, где силикаты применяют в виде заранее образованного геля. Помимо этого, антиперспирантные композиции по настоящему изобретению могут иметь одно или более из следующих преимуществ по сравнению с известным уровнем техники, в частности, применением гидролизующихся солей алюминия и циркония.

Во-первых, стабилизированные силикатные композиции согласно настоящему изобретению отличаются от коллоидного диоксида кремния (SiO₂) со стабилизированной катионами поверхностью, описанного в патенте США 2007/148113. Последний материал полностью конденсирован и, следовательно, не может образовывать гель в ответ на изменение pH при нанесении на кожу субъекта с pH 6. Также в целом предпочтительно, чтобы, в отличие от коллоидного диоксида кремния (SiO₂) со стабилизированной катионами поверхностью, описанного в патенте США 2007/148113, поликремниевые кислоты по настоящему изобретению имели некоторое количество поверхностных гидроксильных групп, присутствующих на поверхности, даже если те, возможно, модифицированы катионами. В качестве примера, предпочтительно, если по меньшей мере 0,01% поверхностных кислородных групп будет

представлено гидроксильными группами (-ОН), более предпочтительно по меньшей мере 0,1%, более предпочтительно по меньшей мере 1%, более предпочтительно по меньшей мере 5% и более предпочтительно по меньшей мере 10%.

Свойства стабилизированных силикатных композиций по настоящему изобретению хорошо подходят для применения в качестве антиперспирантов. Безопасность композиций превосходна, поскольку поликремниевые кислоты хорошо переносятся кожей и, в отличие от солей алюминия, не было бы никаких проблем с безопасностью в отношении системной токсичности. Кроме того, значение рН исходной композиции (2,5 или от 3,0 до 5,0) и рН, при котором происходит образование геля, то есть рН 6, соответствуют физиологически приемлемым условиям. Более того, реакция образования геля происходит в течение короткого периода времени, как правило, от 5 до 30 минут. Гель, полученный посредством сдвига рН композиции, не имеет запаха и бесцветен, и, следовательно, не оставляет заметных пятен на коже или одежде. Более того, аморфные силикатные материалы считаются низко токсичными, и любой системно поглощаемый материал будет разложен до кремниевой кислоты, которая считается биологически желательной, например, для здоровья соединительной ткани. Сдвиг рН может быть при рН выше 5 и ниже 8, предпочтительно от 5,5 до 6,5, а более предпочтительно до рН приблизительно 6,0.

Соответственно, в одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу получения стабилизированных поликремниевых кислот, включающему:

- (a) получение щелочного раствора силиката, имеющего $\text{pH} \geq 9,5$;
- (b) необязательно добавление ингибитора роста в щелочной раствор силиката;
- (c) снижение рН до $\leq 4,0$ посредством добавления кислоты для образования композиции, содержащей поликремниевые кислоты;
- (d) необязательно добавление многовалентного катиона;
- (e) увеличение рН композиции до физиологически приемлемого рН за счет добавления основания, посредством этого образование стабилизированной композиции, содержащей поликремниевые кислоты;
- (f) необязательно добавление ингибитора роста, способного увеличить стабильность композиции;

(g) необязательно добавление неводного растворителя, способного увеличить стабильность композиции; а также

(h) необязательно включение в антиперспирантную композицию или косметический состав.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения антиперспирантной композиции, который включает получение стабилизированной силикатной композиции в соответствии со способом настоящего изобретения, дополнительный этап формирования стабилизированной коллоидной силикатной композиции с одним или несколькими дополнительными компонентами для получения антиперспирантной композиции.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена стабилизированная силикатная композиция, которую можно получить способами, описанными в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена антиперспирантная композиция, содержащая стабилизированную силикатную композицию, которую можно получить способами, описанными в настоящем документе.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена антиперспирантная композиция, содержащая стабилизированную силикатную композицию, которая содержит поликремниевые кислоты, где антиперспирантная композиция имеет рН в интервале между 2,5 (или 3,0) и 5,0, и где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение антиперспирантной композиции, как описано в настоящем документе, в косметическом способе воздействия на потоотделение у человека, где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен косметический способ воздействия на потоотделение у человека, включающий нанесение на поверхность кожи человека эффективного количества антиперспирантной композиции, как описано в настоящем документе, где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложена антиперспирантная композиция для применения в способе лечения заболевания, характеризующегося чрезмерным потоотделением, указанный способ включает нанесение на поверхность кожи субъекта эффективного количества антиперспирантной композиции, как определено в настоящем документе, где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено применение антиперспирантной композиции, как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания, характеризующегося чрезмерным потоотделением.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ лечения заболевания, характеризующегося чрезмерным потоотделением, способ, включающий применение антиперспирантной композиции, как определено в настоящем документе, к субъекту, нуждающемуся в лечении заболевания, характеризующегося чрезмерным потоотделением.

Варианты реализации настоящего изобретения будут теперь описаны посредством примера, но без ограничения, со ссылкой на прилагаемые фигуры. Тем не менее, различные дополнительные аспекты и варианты реализации настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники ввиду данного описания.

"И/или", когда оно использовано в настоящем документе, следует понимать, как конкретное раскрытие каждого из двух указанных элементов

или компонентов с добавлением или без добавления другого. Например, "А и/или В" следует понимать, как конкретное раскрытие каждого из элементов (I) А, (II) В и (III) А и В, как если бы каждый из них был изложен по отдельности в данном документе.

Если контекстом не продиктовано иное, описания и определения особенностей, изложенных выше, не ограничены каким-либо конкретным аспектом или вариантом реализации настоящего изобретения и в равной степени применимы ко всем аспектам и вариантам реализации, которые описаны.

Краткое описание чертежей

Фигура 1. Растворимость кремниевой кислоты в воде в зависимости от рН при 25 °С.

Фигура 2. Влияние рН на силикатные растворы. Силикатные растворы (0,5 М) остаются растворимыми неограниченно при рН 11,5, но образуют гель почти сразу после доведения до рН 8,0. Согласно визуальному осмотру, гель, образованный при рН 8,0, был прочнее, чем гель на основе алюминия.

Фигура 3. Влияние скорости падения рН на рост поликремниевых кислот. Значение рН растворов силикатов (0,5 М) понижали с рН 12 до рН 4 менее чем за 5 секунд, 1 мин или 2 мин. Увеличение вязкости коррелирует с постепенным ростом поликремниевых кислот, приводящим к образованию геля.

Фигура 4. Рост поликремниевых кислот (0,5 М) при рН 4. рН раствора понизили от рН 12 до рН 4 менее чем за 5 секунд. Увеличение вязкости коррелирует с постепенным ростом поликремниевых кислот, а вязкость выше 8 мПа·с соответствует полностью сформированному гелю.

Фигура 5. Увеличение вязкости в зависимости от времени в присутствии различных ингибиторов. Ни один ингибитор роста не был добавлен в контрольную пробу, тогда как 0,1 М глюконовой кислоты, 0,1 М адипиновой кислоты или 0,05 М янтарной кислоты добавили к 0,5 М раствору силиката до понижения до рН 4.

Фигура 6. Образование геля при повышении pH с 4,0 до 6,0 в стабилизированной композиции поликремниевой кислоты. Композицию поликремниевой кислоты (0,5 М), стабилизировали при помощи ксилита (1,5 М) при pH 4 до повышения pH. Заметим, что этанол не добавляли, поскольку этот анализ предназначен, чтобы имитировать применение в виде спрея, в котором 20%-ый об./об. этанол испарился бы. Однако, гелеобразование имело бы место при pH 6 независимо от присутствия этанола.

Фигура 7. Изменение размера частиц при повышении pH нестабилизированной суспензии поликремниевых кислот (0,5 М) от pH 1,0 до pH 4,0.

Фигура 8. Стабильность размера частиц во времени при pH 4,0 в суспензии поликремниевых кислот (0,5 М), стабилизированной сахарозой (1,5 М).

Фигура 9. Сравнение скорости растворения поликремниевых кислот (треугольники) по настоящему изобретению, стабилизированных ПЭГ (синтез: 0,5 М Si плюс 1,0 М ПЭГ) и коммерческих конденсированных силикатов (Ludox SM30®). Скорость растворения определяли при помощи анализа с использованием молибденовой кислоты, описанного в настоящем документе.

Рисунок 10: Кривые роста E.coli с течением времени в присутствии различных стабилизированных Cu-содержащих поликремниевых кислот по сравнению с не стабилизированными и не содержащими медь поликремниевыми кислотами.

Подробное описание изобретения

Стабилизированные силикатные композиции

Как хорошо известно в данной области техники, существует равновесие между кремниевой кислотой и более конденсированными силикатными соединениями, а именно ди- и три- кремниевыми кислотами, поликремниевыми кислотами и частицами диоксида кремния. Процесс образования и роста из растворов кремниевой кислоты включает в себя рост, при котором отдельная единица увеличивается в размере, и параллельно, и в зависимости от условий синтеза, структурную

организацию в более конденсированное (т.е. менее лабильное, растворимое и/или разлагаемое на составные части) состояние и, следовательно, в меньшей степени способное превратиться обратно в $\text{Si}(\text{OH})_4$ в отсутствие щелочи. Рост может включать полимеризацию, агломерацию, агрегацию или увеличение размера за счет поверхностного осаждения растворимых частиц. При надлежащих условиях рост поликремниевых кислот в конечном итоге приводит к образованию геля. Например, в условиях $\text{pH} \leq 9,5$, если концентрации Si являются относительно высокими ($\sim \geq 150$ мМ), частицы соединений устремятся к структуре геля. Эти факторы делают чрезвычайно трудной стабилизацию силикатных композиций выше таких концентраций водного силиката и при соответствующих физиологическим значениях pH.

Композиции поликремниевой кислоты по настоящему изобретению включают силикат в форме кластеров поликремниевой кислоты, или поликремниевых наночастиц, или коллоидов. В некоторых случаях композиции поликремниевой кислоты будут в форме наноразмерных агломератов. Кластеры поликремниевой кислоты представляют собой силикатные полимеры, содержащие два или более мономера силиката (кремниевой кислоты). Предпочтительно, чтобы радиус полимерных кластеров был относительно мал, так чтобы силикаты являлись относительно несконденсированными, например, когда радиус полимерного кластера не более, чем 10 Å. Предпочтительно, поликремниевые кислоты по настоящему изобретению представлены в виде золя, коллоидной дисперсии или дисперсии, в которой диспергированные поликремниевые кислоты присутствуют в виде дискретных, не агрегированных частиц, которые предпочтительно имеют средний диаметр менее 100 нм, более предпочтительно 10 нм или менее, более предпочтительно 5 нм или менее, 4 нм или менее, 3 нм или менее, 2 нм или менее или 1 нм. Полимерные композиции кремниевой кислоты по настоящему изобретению включают растворимую поликремниевую кислоту и наночастицы поликремниевой кислоты, имеющие средние диаметры 20 нм или менее, а в некоторых случаях средние диаметры, которые более предпочтительно менее 10 нм, более предпочтительно менее 5 нм, 4 нм, 3 нм, 2 нм или 1 нм. В некоторых вариантах реализации частицы могут варьироваться от приблизительно 1 нм до приблизительно 2 нм, или от приблизительно 1 нм до приблизительно 3 нм, или от приблизительно 1 нм до приблизительно 4 нм, или от приблизительно 1

нм до приблизительно 5 нм, или от приблизительно 1 нм до приблизительно 10 нм, или от приблизительно 1 нм до приблизительно 15 нм, или от приблизительно 1 нм до приблизительно 20 нм, или от приблизительно 5 нм до приблизительно 20 нм, или от приблизительно 5 нм до приблизительно 15 нм, или от приблизительно 5 нм до приблизительно 10 нм, или от приблизительно 10 нм до приблизительно 15 нм, или от приблизительно 10 нм до приблизительно 20 нм, или от приблизительно 15 нм до приблизительно 20 нм. Как правило, предпочтительно, чтобы частицы имели средние диаметры 5 нм или менее. Как правило, предпочтительны небольшие размеры полимерных поликремниевых кислот (например, менее 5 нм), поскольку они способствуют быстрой диффузии поликремниевых кислот в потовой проток, увеличивая эффективность антиперспиранта. Тем не менее, могут быть варианты применения и там, где большие размеры желательны. Они могут быть получены путем временного увеличения pH нестабилизированных поликремниевых кислот (Фигура 7). Долгосрочная стабильность впоследствии достигается понижением pH и/или добавлением стабилизатора.

Композиции поликремниевой кислоты по настоящему изобретению могут быть противопоставлены более конденсированным формам силикатов, содержащим более крупные наночастицы (например, предпочтительно, имеющие средний размер более чем 50 нм, а более предпочтительно более 20 нм), гелям поликремниевой кислоты и диоксиду кремния (SiO_2), полностью сконденсированной форме кремниевой кислоты, в котором группы -ОН практически отсутствуют. Размер частиц поликремниевых кислот может быть определен при помощи динамического рассеяния света, и предпочтительно, чтобы измерения проводились на свежеприготовленных пробах. Как будет понятно специалистам в данной области техники, поликремниевые кислоты будут находиться в равновесии с другими формами силикатов. Например, и в зависимости от конкретных условий, это может включать небольшие количества растворимой кремниевой кислоты.

Предпочтительно, чтобы полимерные силикатные композиции по настоящему изобретению имели свойство рассасываться, что означает, что они представляют собой незначительно сконденсированные аморфные силикаты, которые способны при введении подвергаться

растворению в терапевтически целесообразных временных рамках. Аморфная природа полимерных композиций кремниевой кислоты, и различные уровни конденсации, и соответствующая структурная организация твердой фазы, которая может быть представлена аморфными минеральными фазами, могут быть неразличимы посредством РДА (или эквивалента). Соответственно, в настоящем изобретении уровень конденсации может быть определен с помощью соответствующих *in vitro* анализов на растворимость, в которых слабо конденсированные аморфные силикаты демонстрируют более высокие скорости растворения по сравнению с конденсированными аморфными силикатами с эквивалентным размером частиц.

В одном примере анализ на растворение может включать взятие образца полимерной силикатной композиции и разбавление ее буфером. Анализ с использованием молибденовой кислоты может быть использован для определения концентрации растворимого силиката, присутствующего в аликвоте буфера, на протяжении времени анализа. Как показано в примерах, композиция может быть разбавлена 10 мМ буфером HEPES и доведена до pH 6,7-7,0. В типичном анализе с использованием молибденовой кислоты используют 100 мкл тестового раствора или стандарта (приготовленного из стандарта Sigma Aldrich Si ICP, 1000 мг/л) и 200 мкл молибденовой кислоты, окрашивающей раствор (0,6105 г $\text{NH}_4\text{Mo}_7 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 15 мл 0,5 н H_2SO_4 , 85 мл H_2O). Анализируемый раствор переносят в луночный планшет и перемешивают в течение 10 минут. После инкубационного периода может быть измерена оптическая плотность (405 нм), а концентрация растворимой кремниевой кислоты определена с помощью стандартной кривой. В качестве примера, будет способной к рассасыванию "незначительно сконденсированная" полимерная силикатная композиция, в которой, например, как определено *in vitro* анализом на растворимость, по меньшей мере 25% композиции, а более предпочтительно по меньшей мере 30%, а более предпочтительно по меньшей мере 35%, а более предпочтительно по меньшей мере 40%, а более предпочтительно по меньшей мере 50% композиции растворяется в течение 24 часов в буфере HEPES.

Стабилизированные силикатные материалы по настоящему изобретению являются метастабильными, это значит, что композиции обладают стабильностью, которая отвечает целям срока годности для их

применения по назначению, например, в качестве антиперспирантов, и не растут до достаточной для образования геля степени, пока не будут применены к субъекту. Тем не менее, применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН, который приводит к росту поликремниевых кислот с образованием геля, таким образом обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент посредством образования геля в потовых порах субъекта. В качестве иллюстрации, предпочтительно, чтобы силикатные композиции по настоящему изобретению были стабильны в течение более чем 6 месяцев, предпочтительно 12 месяцев или более, а более предпочтительно 24 месяца или более. Таким образом, поликремниевые кислоты по настоящему изобретению могут быть получены путем неполной конденсации молекул кремниевой кислоты (или силиката). Эти материалы являются метастабильными в виде отдельных, не агрегированных поликремниевых кислот и подвергаются процессу роста, приводящего к образованию геля, при воздействии физиологического триггера. Такой физиологический триггер обычно будет изменением рН, например, как это имеет место, когда силикатную композицию наносят на кожу субъекта, но специалистам в данной области техники будет понятно, что другие триггеры, такие как, но не ограничиваясь, изменение ионной силы, солевой состав, повышение температуры или воздействие эндогенно образованных молекул (например, молочной кислоты) также могут быть задействованы.

Удобно то, что ход роста до образования геля, а, следовательно, стабильность силикатных композиций, могут быть определены посредством измерения вязкости композиций. В экспериментах, описанных в настоящем документе, вязкости выше 8,0 мПа·с при 25°C соответствует полностью сформированный гель. Предпочтительно, стабилизированные силикатные композиции по настоящему изобретению имеют вязкость, измеренную при 25°C, менее чем 4,0 мПа·с, более предпочтительно менее чем 3,0 мПа·с, а еще более предпочтительно менее чем 2,0 мПа·с. Как хорошо известно в данной области техники, вязкость может быть измерена с помощью метода низкочастотной вибрации, например, при помощи вискозиметра SV-10 Vibro (от & D Ltd., Japan), в котором две позолоченные пластины являются частью камертонного приспособления с частотой 30Гц. Амплитуда колебаний зависит от вязкости материала, которая измеряется в режиме реального времени. Предпочтительно, чтобы измерения проводились на

свежеприготовленных пробах.

Композиции, описанные в настоящем документе, получают с помощью процесса поликонденсации ортокремниевой кислоты. Данный процесс конденсации является неполным и дает материалы, которые отличаются от диоксида кремния (SiO_2), и которые могут быть описаны с помощью следующей общей композиционной формулы: $[\text{SiO}_x(\text{OH})_{4-2x}]_n$ где $0 < x < 2$.

Способы получения стабилизированных силикатных композиций
Настоящее изобретение основано на способе получения стабилизированных поликремниевых кислот, включающем:

- (a) получение щелочного раствора силиката, имеющего $\text{pH} \geq 9,5$;
- (b) необязательно добавление ингибитора роста в щелочной раствор силиката;
- (c) снижение pH до $\leq 4,0$ посредством добавления кислоты с образованием композиции, содержащей поликремниевые кислоты;
- (d) необязательно добавление многовалентного катиона;
- (e) повышение pH композиции до физиологически приемлемого pH за счет добавления основания, с образованием посредством этого стабилизированной композиции, содержащей поликремниевые кислоты;
- (f) необязательно добавление ингибитора роста, способного увеличить стабильность композиции;
- (g) необязательно добавление неводного растворителя, способного увеличить стабильность композиции; а также
- (h) необязательно включение в антиперспирантную композицию или косметический состав.

Специалистам в данной области техники будет очевидно, что допустимо изменить порядок некоторых этапов описанного выше способа и/или осуществить некоторые этапы одновременно. Другие этапы не являются обязательными, как указано выше и объяснено далее.

В работе, которая привела к данному изобретению, авторы обнаружили, что ряд факторов способствуют стабильности силикатных композиций, в том числе скорость, с которой понижают pH щелочного раствора силиката, добавление соединений, которые, как обнаружено, действуют как ингибиторы роста, добавление многовалентных катионов и/или

добавление неводного растворителя. Соответственно, способы настоящего изобретения могут использовать эти подходы по отдельности или в любой комбинации для получения силикатных композиций, обладающих достаточной стабильностью для применения, например, в качестве антиперспирантов.

Исходя из этих факторов, нижеприведенные эксперименты показывают, что скорость, с которой рН щелочного раствора силиката понижают на стадии (с), оказывает существенное влияние на стабильность получаемых композиций поликремниевой кислоты. Предпочтительно, рН понижают в течение менее чем 60 секунд, более предпочтительно менее чем 30 секунд, более предпочтительно менее 10 секунд, или наиболее предпочтительно менее 5 секунд.

Как будет очевидно специалистам в данной области техники, стеклянные электроды могут быть отравлены в присутствии поликремниевых кислот (т.е. кластеров, коллоидов и т.д.), в результате чего давая ошибочные результаты рН. Поэтому необходимо соблюдать большую осторожность при проведении таких измерений, и результаты рН следует подтверждать при помощи полосок для измерения уровня рН высокого качества, как это сделано в работе, описанной в настоящем документе.

На стадии (а) предпочтительно, чтобы концентрация раствора силиката щелочного металла была в пределах от 0,05 М до 1,0 М, а более предпочтительно в пределах от 0,1 М до 1,0 М. Использование значений рН, которые выше, чем 9,5, предпочтительно также для того, чтобы поддерживать растворимость силикатов, и предпочтительно на стадии (а) рН щелочного раствора силиката составляет приблизительно 10,5 или выше, а еще более предпочтительно составляет приблизительно 11,5 или выше.

Настоящее изобретение также основано на той находке, что добавление по меньшей мере одного ингибитора роста в силикатный раствор до того, как рН понизили, помогает поддерживать стабильность композиции. Специалист может проводить стандартные испытания, чтобы определить, какие ингибиторы роста лучше всего работают в той или иной ситуации, и возможно использовать комбинации из более чем одного различного ингибитора роста, например, двух, трех, четырех, или пяти или более

ингибиторов роста, например, посредством их добавления на стадии (b). В качестве примера, ингибиторы роста включают карбоновые кислоты, в том числе поликарбоновые кислоты, такие как полиакриловая кислота, аминокислоты, неорганические анионы, полиолы, такие как полиалкиленгликоль и/или четвертичный ион аммония, например, холин. Ингибиторы роста, как правило, добавляют в концентрации в пределах от 0,01 М до 3,0 М, а более предпочтительно в пределах от 0,1 М до 1,5 М.

В вариантах реализации настоящего изобретения, где в качестве ингибиторов роста использованы карбоновые кислоты, карбоновая кислота может представлять собой C_{2-10} карбоновую кислоту, например, дикарбоновую кислоту, такую как щавелевая кислота, малоновая кислота, глутаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота или пимелиновая кислота, или их ионизированные формы (т.е. соответствующий карбоксилат), такие как адипат. Или, например, монокарбоновая кислота, такая как глюконовая кислота. Другими примерами ингибиторов роста являются дикарбоновые кислоты, которые могут быть представлены формулой $HOOC-R_1-COOH$ (или их ионизированными формами), где R_1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алкильную, C_{1-10} алкенильную или C_{1-10} алкинильную группу. В целом, применение карбоновых кислот, в которых R_1 представляет собой C_{1-10} алкильную группу, а более предпочтительно представляет собой C_{2-6} алкильную группу, является предпочтительным. Предпочтительные необязательные заместители группы R_1 включают в себя одну или более гидроксильную группу, например, как в яблочной кислоте. В предпочтительных вариантах реализации группа R_1 представляет собой линейную алкильную группу. Более предпочтительная группа карбоновых кислот включает адипиновую кислоту (или адипат), глутаровую кислоту (или глутарат), пимелиновую кислоту (или пимелинат), янтарную кислоту (или сукцинат) и яблочную кислоту (или малат). Представлена ли карбоновая кислота в виде кислоты или частично, или полностью ионизирована и присутствует в форме карбоксилат-аниона, будет зависеть от целого ряда факторов, таких как рН, при котором материал был получен и/или восстановлен, применение последующей обработки или стадии приготовления состава, и того, как карбоновую кислоту вносят в стабилизированную композицию поликремниевой кислоты. Во избежание сомнений, применение ингибиторов роста на основе карбоновых кислот в соответствии с

настоящим изобретением охватывает все эти возможности, то есть ингибитор роста присутствует в виде карбоновой кислоты, в неионизированной форме, в частично ионизированной форме (например, если ингибитор роста представляет собой дикарбоновую кислоту) или в полностью ионизированной форме в виде карбоксилатного иона, а также их смеси.

Примеры пригодных аминокислотных ингибиторов роста включают аспарагиновую кислоту. Примеры ингибиторов роста, которые являются полиолами, т.е. множественно гидроксильными спиртами, включают мономерный полиол, такой как глицерин, этиленгликоль, ксилит, пропиленгликоль или полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль или полипропиленгликоль. Примеры ингибиторов роста, которые представляют собой сахара (сахариды), включают мономерные, димерные, тримерные и полимерные сахара, такие как глюкоза, фруктоза, манноза, сахароза, трейтол, эритритол, сорбит, маннит, галактитол или адонит.

В настоящем изобретении полимерные силикатные композиции содержат ингибитор роста, который представляет собой полиалкиленгликоль. Полиалкиленгликоли представляют собой семейство полиэфирных соединений, которое включает полиэтиленгликоль (ПЭГ) и полипропиленгликоль. В некоторых вариантах реализации возможно использовать комбинации из более чем одного разного полиалкиленгликоля, например, двух, трех, четырех, или пяти или более сахаров или полиалкиленгликолей, например, посредством их добавления на стадии (а) и/или (b). Полиалкиленгликолевые ингибиторы роста обычно добавляют в концентрации в пределах от 0,01 М до 3,0 М, а более предпочтительно от 0,03 до 2,0 М, а наиболее предпочтительно от 0,1 М до 1,5 М. Квалифицированный специалист может провести рутинные испытания, чтобы определить, какие комбинации сахаров и/или полиалкиленгликолей лучше всего работают в той или иной ситуации.

Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения не считают, что эти материалы выступают в качестве лигандов в обычном смысле по наличию сильного взаимодействия с участием передачи одной или нескольких пар электронов между лигандом (донором) и центральным атомом

(акцептором) с образованием координационного комплекса, а скорее имеют более слабое взаимодействие, которое, тем не менее, способно стабилизировать силикатные композиции в виде поликремниевых кислот.

На стадии (с) предпочтительно, чтобы рН композиции понижали до $\text{pH} \leq 1,5$, чтобы ингибировать рост поликремниевых кислот, который в противном случае имел бы место ниже рН приблизительно 9,0 и приводил бы к неконтролируемому образованию силикатных гелей.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения поликремниевые кислоты могут быть приведены в контакт с многовалентными катионами, такими как Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} и/или Zn^{2+} , так как авторы обнаружили, что это помогает стабилизировать композиции. Не желая быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что катионы покрывают поликремниевые кислоты посредством взаимодействия со свободными силанольными группами (-ОН), присутствующими в материалах. В качестве ориентира, является предпочтительным, чтобы многовалентный катион был добавлен для обеспечения конечной концентрации в пределах от 0,01 М до 1,0 М, а более предпочтительно многовалентный катион добавляют, чтобы обеспечить конечную концентрацию в пределах от 0,05 М до 0,5 М. Добавление Cu^{2+} или Ag^+ в стабилизированные композиции поликремниевой кислоты по настоящему изобретению имеет дополнительное преимущество ограничения роста бактерий (в настоящем документе показанное на примере *E.coli*). Ограничение роста бактерий является особенно предпочтительным, так как оно связано с выделением запаха из подмышечной впадины, вызванного деятельностью бактерий кожной микрофлоры, разрушающих липидные компоненты пота. Как было отмечено выше, добавление Al^{3+} , как правило, не является предпочтительным.

На стадии (е), как только рост поликремниевых кислот был ингибирован, предпочтительно, чтобы рН композиции повысили до физиологического рН, чтобы адаптировать состав таким образом, чтобы он мог быть использован в антиперспирантных композициях, предпочтительно до рН в пределах от 2,5 (или 3,0) до 5,0, более предпочтительно до рН в пределах от 2,5 до 4,5, более предпочтительно до рН в пределах от 3,0 до 4,5, и более предпочтительно до рН в пределах от 3,5 до 4,0. Удобно,

что это может быть сделано посредством добавления основания, такого как гидроксид натрия или карбонат натрия.

Авторы настоящего изобретения также неожиданно обнаружили, что композиции поликремниевой кислоты по настоящему изобретению могут быть дополнительно стабилизированы посредством добавления неводного растворителя, например, спирта. Предпочтительным примером спирта является этанол. В качестве иллюстрации, неводный растворитель может быть добавлен в количестве от 5 до 70% об./об., или от 10 до 60% об./об., или от 10 до 50% об./об., или от 20 до 50% об./об., или от 10 до 20% об./об. Кроме того, в ряде случаев авторы настоящего изобретения обнаружили, что комбинация полиолов (таких как полиалкиленгликоль) со спиртом была особенно эффективна для стабилизации композиций.

Антиперспирантные композиции

Антиперспирантная композиция по настоящему изобретению может быть оформлена в соответствии с любым подходом, известным в данной области техники, например, для доставки с помощью аэрозольного устройства, флакона с насосом-дозатором, роликового аппликатора, устройства, оснащенного перфорированной стенкой, или стика. Поскольку активность антиперспиранта обеспечивается благодаря стабилизированным силикатам по настоящему изобретению, предпочтительно композиция не содержит солей алюминия или циркония в качестве дополнительных активных ингредиентов антиперспиранта.

Кроме того, антиперспирантные композиции по настоящему изобретению могут содержать один или более дополнительных антиперспирантно активный агент, дезодоратор, летучие и нелетучие масла, силиконовые и на основе углеводов смягчающие масла, суспендирующий агент, органическую пудру, несмешивающуюся с водой органическую жидкую фазу и по меньшей мере один агент для структурирования указанной фазы и/или отдушку или ароматизатор, растворяющий отдушку агент или агент для смывания.

Кроме того, композиция, содержащая стабилизированные частицы поликремниевой кислоты по настоящему изобретению, может быть включена в антиперспирантную композицию или косметический состав,

содержащий полиалкиленгликоль, например ПЭГ. Полиалкиленгликоли, такие как ПЭГ, особенно хорошо подходят для местной доставки силиката, поскольку легко образуют крем или мазь, хорошо подходят для включения в антиперспирантную композицию и доступны в диапазоне различных молекулярных масс, что позволяет специально подобрать вязкость и другие физические параметры, которые могут быть желательны для конечной композиции. Как будет очевидно для специалистов в данной области техники, доставка для местного применения может быть также осуществлена при помощи мазей на основе, отличной от ПЭГ. В этом случае при первоначальной стабилизации с помощью ПЭГ, как описано в настоящем документе, силикаты добавляют в мазь на основе, отличной от ПЭГ, например, стабилизированная ПЭГ наносиликатная композиция, добавленная в дополнительный, другой носитель, такой как гидроксипропилцеллюлоза.

Эти антиперспирантные композиции или композиции косметических составов могут быть в форме кремов, лосьонов, гелей, суспензий, дисперсий, микроэмульсий, нанодисперсий, микросфер, гидрогелей, эмульсий ("масло в воде" и "вода в масле", а также множественных эмульсий) и многослойных гелей и т.п., см., например, *The Chemistry and Manufacture of Cosmetics*, Schlossman и др., 1998. Композиции могут быть приготовлены в виде водных или силиконовых композиций, или могут быть приготовлены в виде эмульсий из одной или нескольких масляных фаз в водной непрерывной фазе (или водной фазы в масляной фазе). Тип носителя, применяемого в настоящем изобретении, зависит от типа формы продукта, желаемой для композиции для местного применения. Носитель может быть твердым, полутвердым или жидким. Подходящие носители являются жидкими или полутвердыми, например, кремы, лосьоны, гели, стики, мази, пасты, спреи и муссы. В частности, носитель представлен в форме крема, мази, лосьона или геля, более конкретно, имеющего достаточную густоту или предел текучести, чтобы предотвратить седиментацию частиц. Носитель сам по себе может быть инертным или может обладать своими собственными преимуществами. Носитель должен также быть физически и химически совместим со стабилизированными полимерными силикатными композициями или другими ингредиентами, добавленными в носитель. Примеры носителей включают воду, гидроксипропилцеллюлозу, пропиленгликоль, бутиленгликоль и полиэтиленгликоль, или их комбинацию.

Примеры отдушек включают парфюмерные масла, део-парфюмы как описано в EP 0 545 556 A, или отдушки, описанные в патенте США 2014/179748. Количество отдушки, добавленной в антиперспирантные композиции по настоящему изобретению, предпочтительно составляет до 5% по массе, более предпочтительно от 0,1% до 3,5% по массе, а наиболее предпочтительно от 0,5% до 2,5% по массе. Ароматизатор или отдушка также могут быть добавлены в инкапсулированной форме, высвобождение которой инициируется после нанесения посредством гидролиза или сдвига на поверхности человеческого тела.

Медицинское применение

В дополнение к косметическим применениям настоящего изобретения, например, в композициях для личной гигиены, настоящее изобретение имеет применение для лечения заболеваний, характеризующихся повышенной потливостью. Гипергидроз представляет собой заболевание, при котором человек потеет чрезмерно и непредсказуемо, часто без нормальных температурных триггеров или триггеров окружающей среды, в норме запускающих потоотделение. Субъекты, страдающие от гипергидроза, могут иметь гиперактивные потовые железы и состояния, ведущие к неконтролируемому потоотделению, вызывающие значительный физический и эмоциональный дискомфорт. Как известно специалистам в данной области техники, первичный или очаговый гипергидроз характеризуется чрезмерной потливостью, затрагивающей ладони, стопы и подмышки. В случаях, когда чрезмерное потоотделение является результатом другого заболевания, оно называется вторичным гипергидрозом, и в таких случаях потливость может затрагивать любую часть тела. Заболевания, которые приводят к вторичным гипергидрозам, включают акромегалию, тревожные расстройства, рак, включая лейкемию и неходжкинскую лимфому, карциноидный синдром, эндокардит, сердечный приступ, гипертиреоз, наркоманию, ожирение, диабет, болезни сердца, ВИЧ/СПИД, гипертиреоз, болезни легких, воздействие препаратов, таких как бета-блокаторы и трициклические антидепрессанты, менопаузу, болезнь Паркинсона, феохромоцитому, повреждения спинного мозга, инсульт, стресс, туберкулез, лихорадку или инфекцию.

Экспериментальная часть

Силикат (или кремниевая кислота) является очень биосовместимым и

может образовывать прочные прозрачные гели. Однако, его применение в качестве антиперспиранта не было зарегистрировано. Это не удивительно, поскольку химия силиката не делает его очевидным кандидатом в антиперспиранты, поскольку он ведет себя, в противоположность алюминию, оставаясь растворимым только при pH выше 10,5-11 (Фигура 1). Такие щелочные растворы не могут быть непосредственно нанесены на кожу, а если pH раствора силиката был понижен до более приемлемого уровня (например, до pH 8,0), то быстро следует рост, т.е. в разработанном антиперспирантном материале, а не в потовых порах, как показано на Фигуре 2. Более того, даже если растворимость силикатов могла бы быть расширена до более низких pH, остается проблема, заключающаяся в том, что буферная способность кожи значительно ниже для умеренно щелочных растворов, чем для кислых растворов, таких как растворы алюминиевых антиперспирантов.

Настоящее изобретение основано на обнаружении, что можно производить силикатные композиции, в которых силикат присутствует в форме поликремниевых кислот, а не мономерной кремниевой кислоты, а также что силикатные композиции достаточно стабильны, чтобы быть применены в качестве антиперспирантов. Первое важное соображение заключалось в том, что, когда pH растворов силикатов понижают достаточно, предпочтительно ниже pH 7,0 (например, pH 2,5 или от 3,0 до 5,0, а более предпочтительно приблизительно 4,0), скорость роста резко замедляется с нескольких секунд до нескольких часов. Второе важное соображение заключается в том, что это явление зависит от скорости, с которой понижают pH (см. Фигуру 3). Эти действия являются достаточными для предотвращения роста и образования геля в течение приблизительно 8 часов (см. Фигуру 4).

Затем авторы настоящего изобретения обнаружили, что скорость роста поликремниевых кислот может быть дополнительно снижена посредством добавления дополнительных ингибиторов роста (Таблица 1). Несмотря на то, что добавление этих ингибиторов роста не приводит к предотвращению полимеризации, некоторые ингибиторы роста еще больше снижают скорость роста (Фигура 5) до такой степени, при которой оптимизированная силикатная композиция может иметь стабильность, достаточную для включения в антиперспирантную композицию.

Таблица 1. Соединения, испытанные в качестве ингибиторов роста.

Гель был сформирован в течение 24 часов для всех тестируемых комбинаций.

Ингибиторы роста добавляли в 0,5 М раствор силиката до понижения до рН 4.

Тип ингибитора роста	Соединение	Испытанная концентрация (М)
Карбоновая кислота	Щавелевая кислота	0,1
	Малоновая кислота	0,1
	Глюконовая кислота	0,05, 0,1, 0,5, 1,5
	Винная кислота	0,1
	Янтарная кислота	0,05, 0,1, 0,5,
	Адипиновая кислота	0,05, 0,1
	Пимелиновая кислота	0,1
Аминокислоты	Аспарагиновая кислота	0,1
Холин	Холин	0,05, 0,1, 0,5,
Неорганический	Фосфат	0,1
Полиолы	Глицерин	1,5
	Ксилит	0,1

Неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что полиолы были особенно эффективны в подавлении роста, когда их добавляли вместе с неионным растворителем. В следующих экспериментах спирт (этанол) был выбран в качестве неионного растворителя. В Таблице 2 показаны комбинации, которые были наиболее эффективны для подавления роста. Комбинация глицерин/этанол представляет особый интерес, поскольку оставалась стабильной в течение более чем семи дней.

Важно отметить, что наблюдаемая в этих экспериментах стабилизация имеет место в пределах от приблизительно рН 2,5 (или 3,0) до 5,0 (например, при приблизительно рН 4), а как только рН силикатных растворов доводят до рН 6,0 (как в потовом протоке), процесс роста приводит к относительно быстрому образованию геля (Фигура 6),

пригодного для применения в качестве активного компонента антиперспиранта.

Таблица 2. Комбинации полиолов с этанолом, которые подавляли рост в течение более пяти дней. Полиолы добавляли в раствор силиката до понижения до pH 4 и добавляли этанол после доведения pH.

[Si] моль/л	Стабилизатор	[Стабилизатор] моль/л	Этанол % (об./об.)
0,3	Глицерин	1,8	50
0,4	Ксилит	1,2	20

Примечание: измерения вязкости были невозможны, поскольку привели бы к потере этанола и последующему росту с образованием геля.

Помимо этих исследований, авторы настоящего изобретения также обнаружили, что сложные полиолы, такие как сахароза, могут быть использованы в качестве ингибиторов роста, и начальные эксперименты показывают, что они способны подавлять рост в течение недель даже в отсутствие этанола. Важно, что такие растворы силикатов по-прежнему претерпевают рост при сдвиге pH до pH 6.

Следующие примеры иллюстрируют получение стабилизированных силикатных композиций в соответствии с настоящим изобретением.

Пример 1

Приготовили 0,5 М раствор силиката при pH ~ 11,5. Затем pH понизили до pH < 1,5 посредством добавления сразу всего соответствующего объема 37% HCl. NaOH (0,1-0,5 М) добавили для доведения pH до 3,5-4,0.

Пример 2

Приготовили 0,5 М раствор силиката при pH ~ 11,5. Затем pH понизили до pH < 1,5 посредством добавления сразу всего соответствующего объема 37% HCl. NaOH (0,1-0,5 М) добавили для доведения pH до 3,5-4,0. В конце добавили X% этанол, где X = 10, 20, 30 или 50%.

Пример 3

Приготовили 0,5 М раствор силиката при pH ~ 11,5. Затем добавили

сахарозу, чтобы получить конечную концентрацию 1,5 М. Затем рН понизили до рН < 1,5 посредством добавления соответствующего объема 37% HCl всего за раз. Затем добавили CaCl₂, чтобы получить конечную концентрацию Y. NaOH (0,1-0,5 М) добавили для доведения рН до 3,5-4,0. Y= 0,05, 0,1 или 0,25 М CaCl₂.

Пример 4

Приготовили 0,5 М раствор силиката при рН ~ 11,5. Затем добавили сахарозу, чтобы получить конечную концентрацию 1,5 М. Затем рН понизили до рН < 1,5 посредством добавления сразу всего соответствующего объема 37% HCl. Затем добавили CaCl₂, чтобы получить конечную концентрацию 0,1 М. Карбонат натрия (0,1-0,5 М) добавили для доведения рН до 3,5-4,0.

Пример 5

Приготовили раствор силиката при рН ~ 11,5. Затем в этом растворе растворили ингибитор роста (см. приведенную ниже таблицу; применимую ко всем ингибиторам, кроме ПЭГ и полиакриловой кислоты). Затем рН понизили до рН < 1,5 посредством добавления сразу всего соответствующего объема 37% HCl. NaOH (0,1-0,5 М) добавили для доведения рН до 3,5-4,0.

Пример 6

Приготовили раствор силиката при рН ~ 11,5. Затем рН понизили до рН < 1,5 посредством добавления сразу всего соответствующего объема 37% HCl. NaOH (0,1-0,5 М) добавили для доведения рН до 3,5-4,0. Затем в этом растворе растворили ингибитор роста (см. нижеприведенную таблицу).

Пример 7

Каждый материал из примеров с 1 по 6 был включен в состав крема на основе ПЭГ в соответствии со следующей процедурой. ПЭГ 3350 (5,25 г) расплавляли и добавляли гидроксид натрия для обеспечения рН крема, как только тот образуется, выше рН 3. Поликремниевые кислоты, стабилизированные ПЭГ 200 (2,3 г суспензии) смешивали с ПЭГ 400 (6,15 г) при 65-70°C и добавляли к расплаву ПЭГ. Полученную смесь гомогенизировали и давали ей остыть до комнатной температуры.

Пример 8

Каждый материал из примеров с 1 по 6 был включен в состав крема на основе ПЭГ в соответствии со следующей процедурой. ПЭГ 3350 (5,25 г) расплавляли и добавляли гидроксид натрия для обеспечения рН крема, как только тот образуется, выше рН 3. Поликремниевые кислоты, стабилизированные ПЭГ 200 (2,3 г суспензии) смешивали с ПЭГ 400 (6,15 г) при комнатной температуре и добавляли к расплаву ПЭГ. Полученную смесь гомогенизировали и давали ей остыть до комнатной температуры.

Пример 9

Растворение стабилизированных композиций поликремниевой кислоты по настоящему изобретению сравнили с растворением коммерчески доступной полностью конденсированной формы коллоидного диоксида кремния, как описано в патенте США 2007/148113 при помощи Ludox SM30®

(<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/420794?lang=en®ion=GB>). На Фигуре 9 показано, что стабилизированные композиции поликремниевой кислоты по настоящему изобретению являются лабильными и в значительной степени полностью растворяются, в то время как растворение коллоидного диоксида кремния составляет менее 20%.

Пример 10

Гидродинамический размер частиц стабилизированных композиций поликремниевой кислоты по настоящему изобретению, стабилизированных 1,5 М сахарозой, определяли спустя 1 час после синтеза, показав, что размеры частиц варьируются от приблизительно 1 нм до приблизительно 3 нм.

Пример 11

При помощи способа, описанного в настоящем документе, была определена способность мелких частиц (< 5 нм, как правило, < 3,5 нм) наращивать размер при падении рН. Тем не менее, более крупные размеры частиц могут быть достигнуты посредством повышения рН. Целесообразно влиять на скорость роста посредством выбора соответствующего значения рН и концентрации. На Фигуре 7 показано, как более медленная скорость роста может быть достигнута только за счет повышения рН до 4. Как было указано выше, рост размера может быть

сдержан посредством добавления стабилизатора (например, ПЭГ, Фигура 8) или разбавления суспензии.

Пример 12

Добавление Cu^{2+} в стабилизированные композиции поликремниевой кислоты по настоящему изобретению имеет дополнительное преимущество ограничения роста бактерий (в настоящем документе показанное на примере *E.coli*). Ограничение роста бактерий является особенно предпочтительным, так как оно связано с выделением запаха из подмышечной впадины, вызванного деятельностью бактерий кожной микрофлоры, разрушающих липидные компоненты пота. Соответственно, поликремниевые кислоты с присадкой меди были синтезированы с использованием 0,5 М раствора силиката при pH ~ 11.5. Затем pH понизили до pH < 1,5 посредством добавления сразу всего соответствующего объема 37% HCl. $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ добавили для достижения конечной концентрации 25 мМ Cu. NaOH (0,1-0,5 М) добавили для доведения pH до 3,5-4,0.

Антимикробное действие стабилизированной композиции поликремниевой кислоты по настоящему изобретению было исследовано. Силикатные полимеры с добавлением меди показали антимикробную активность, но ингибиторы роста не повлияли отрицательно на активность меди в отношении бактерий. Значительного различия между стабилизированными и нестабилизированными материалами не было (Фигура 10). В действительности, стабилизация допустила бы более высокие концентрации силиката с добавлением меди и никакого влияния стабилизатора на эффективность.

Пример 13

Антиперспирантную эффективность стабилизированных поликремниевых кислот (SiA) сравнивали с таковой хлоргидрата алюминия (АХГ). АХГ применяют в качестве местного антиперспиранта или дезодоранта для тела благодаря снижению потоотделения, ограничению доступности пота для разложения бактериями кожи в пахучие продукты. В настоящее время это - "золотой стандарт" антиперспиранта. Стабилизированные поликремниевые кислоты подготовили для исследования следующим образом. 8 мл 6,25М раствора силиката натрия развели в 50 мл H_2O

сверхвысокой чистоты. Затем pH резко понизили до pH <1,5 посредством быстрого добавления 4 мл 37% HCl при постоянном перемешивании. Окончательное значение pH довели до 3,5±0,5 (полоски для измерения уровня pH 0-6, BDH 31505), используя сначала 5M NaOH (около 0,5 мл), а затем 0,5M NaOH (около 2 мл). Добавили 30 мл этанола и конечный объем довели до 100 мл посредством добавления H₂O сверхвысокой чистоты.

Ингредиент	“АХГ”	“SiA”
Алюминия хлоридрат	10%	-
Поликремниевые кислоты (как [Si])	-	0,5M
Этанол	-	30%(об./об.)
H ₂ O	доб 100 %	доб 70%
Конечное показание pH	4,0 ± 0,5	4,0 ± 0,5

Пример 14

Тест на эффективность антиперспиранта

Методика:

Гравиметрический тест на пот был проведен с использованием ватных тампонов для сбора пота в подмышечных впадинах. Говоря кратко, 24 субъекта (12 женского пола + 12 мужского пола), воздерживавшихся от использования антиперспирантов в течение более двух недель, были охвачены. Единоразовое нанесение в подмышечные впадины 500мг раствора проводили вслепую и случайным образом в правую или левую подмышечную впадину для обоих испытуемых растворов (“АХГ” против “SiA”). Через шесть часов после нанесения ватные тампоны помещали в обе подмышечные впадины и потоотделение индуцировали при помощи

сауны с температурой 75 °С и относительной влажностью 30%. Пот собирали в течение 15 минут и оценивали увеличение веса тампонов.

Результаты:

Количество подмышечного пота в подмышечных впадинах нормализовалось до базового уровня пота, полученного из теста с сауной в идентичных условиях перед применением продукта (=100%), для того чтобы вычислить относительное снижение количества пота. Как показано в приведенной ниже таблице, композиция поликремниевой кислоты по настоящему изобретению была столь же эффективна, как АХГ при выбранных условиях теста, без рисков, которые, как известно, связаны с композициями на основе алюминия.

образец	базовый уровень [г]	после обработки [г]	относительное снижение [%]	Значимость р
“АХГ”	0,75 ± 0,45	0,35 ± 0,24	53,3	<0,001
“SiA”	0,74 ± 0,48	0,34 ± 0,29	54,1	<0,001

Таблица 3: Примеры комбинаций реагентов, применяемых в производстве композиций по настоящему изобретению, и используемых соотношений представлены ниже.

[Кремний], М	Ингибитор	[ингибитор], М	Другие компоненты
0,5	Глутаровая кислота	0,1	
0,5	Адипиновая кислота	0,1	
0,5	Адипиновая кислота	0,1	+ 20% этанол
0,5	Пимелиновая кислота	0,1	
0,5	Щавелевая кислота	0,1	
0,5	Малоновая кислота	0,1	
0,5	Янтарная кислота	0,05-0,5	
0,5	Глюконовая кислота	0,05-1,5	
0,5	Ксилит	0,1-3,0	
0,5	Ксилит	1,5	+20% этанол
0,3	Ксилит	0,9-1,2	+50% этанол
0,5	Глицерин	1,5-3,0	
0,5	Глицерин	1,5-3,0	
0,5	Сахароза	0,5-3,0	
0,5	Глюкоза	1,5	
0,5	Фруктоза	1,5	
0,5	Мальтоза	0,5-1,5	
0,5	Полиакриловая кислота	0,5-1,0 *	
0,5	Полиэтиленгликоль	0,5-1,0 *	

* относится к концентрации мономерной группы в полимере

Ссылки:

Все документы, упомянутые в данном перечне, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

1. Markey, Botulinum A exotoxin in cosmetic dermatology. *Clinical and Experimental Dermatology*, 25(3): 173-175, 2000.
2. Tomljenovic, Aluminum and Alzheimer's Disease: After a Century of Controversy, Is there a Plausible Link? *Journal of Alzheimers Disease*, 23(4): 567-598, 2011.
3. Darbre, Aluminium, antiperspirants and breast cancer. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 99(9): 1912-1919, 2005.
4. Jugdaohsingh и др., Is there a biochemical role for silicon?, in *Metal Ions in Biology and Medicine*, т. 10, P. Collery, и др., Editors. 2008, John Libbey Eurotext: Montrouge. страницы 45-55.

Патент США 7303767.

Патент США 5468473.

Патент США 2007/148113.

Формула изобретения

1. Антиперспирантная композиция, содержащая стабилизированную силикатную композицию, которая содержит поликремниевые кислоты, где антиперспирантная композиция имеет рН от 2,5 до 5,0, и где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.
2. Антиперспирантная композиция по п. 1, где композиция поликремниевой кислоты стабилизирована при помощи ингибитора роста.
3. Антиперспирантная композиция по п. 1 или п. 2, где сдвиг рН представляет собой сдвиг рН до рН выше 5 и ниже 8, предпочтительно до от 5,5 до 6,5, а более предпочтительно до рН приблизительно 6,0.
4. Антиперспирантная композиция по любому из п.п. 1-3, где сдвиг рН происходит в порах кожи и приводит к образованию силикатного геля в порах.
5. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где рН композиции составляет от рН 2,5 до 5,0, необязательно от рН 3,0 до 5,0, или необязательно от рН 2,5 до 4,5, или необязательно от рН 3,0 до 4,5, или необязательно от рН 3,5 до 4,0.
6. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где стабилизированный силикат стабилизирован по меньшей мере одним ингибитором роста, и необязательно двумя, тремя, четырьмя или пятью ингибиторами роста.
7. Антиперспирантная композиция по п. 6, где ингибитор роста представляет собой карбоновую кислоту, аминокислоту, неорганический анион, полиол, сахарид и/или четвертичный катион аммония.
8. Антиперспирантная композиция по п. 7, где карбоновая кислота представляет собой C₂₋₁₀ карбоновую кислоту, а предпочтительно дикарбоновую кислоту, такую как щавелевая кислота, малоновая кислота, глюконовая кислота, глутаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота или пимелиновая кислота, аминокислоту,

которая представляет собой аспарагиновую кислоту, полиол, такой как мономерный полиол, такой как глицерин, этиленгликоль, ксилит, пропиленгликоль, или полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль или полипропиленгликоль, или полиол, который представляет собой сахарид, такой как глюкоза, фруктоза, манноза, сахароза, треитол, эритритол, сорбит, декстран, маннит, декстран, галактитол или адонит, или четвертичный аммонийный катион в виде холина.

9. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где частицы стабилизированной поликремниевой кислоты включены в антиперспирантную композицию или косметический состав, содержащей один или более полиалкиленгликолей.

10. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где частицы стабилизированной поликремниевой кислоты включены в антиперспирантную композицию или косметический состав, содержащий полиэтиленгликоль (ПЭГ).

11. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где частицы стабилизированной поликремниевой кислоты незначительно сконденсированы, как определено *in vitro* анализом на растворимость, в которой по меньшей мере 25% композиции, или по меньшей мере 30%, или необязательно по меньшей мере 35%, или необязательно по меньшей мере 40%, или необязательно по меньшей мере 50% композиции растворяется в течение 24 часов в буфере HEPES.

12. Антиперспирантная композиция по п. 11, где *in vitro* анализом на растворимость является анализ с использованием молибденовой кислоты для определения доли растворимой кремниевой кислоты.

13. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где стабилизированная силикатная композиция содержит многовалентный катион, такой как Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{3+} и/или Zn^{2+} .

14. Антиперспирантная композиция по п. 13, где многовалентный катион добавлен с получением стабилизированной силикатной композиции с конечной концентрацией от 0,01 М до 1,0 М, и предпочтительно с конечной концентрацией от 0,05 М до 0,5 М.

15. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где стабилизированная силикатная композиция стабилизирована неводным растворителем, таким как спирт.

16. Антиперспирантная композиция по п. 15, где спирт представляет собой этанол.

17. Антиперспирантная композиция по п. 15 или п. 16, где неводный растворитель добавлен в количестве от 10 до 70% об./об.

18. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция содержит один или более из дополнительных антиперспирантно активных агентов, дезодораторов, летучих и нелетучих масел, силиконовых смягчающих масел и смягчающих масел на основе углеводородов, суспендирующих агентов, отдушек или ароматизаторов, органических пудр и/или несмешивающихся с водой органических жидких фаз и по меньшей мере один агент для структурирования указанной фазы.

19. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция не содержит солей алюминия или циркония.

20. Антиперспирантная композиция по любому из предшествующих пунктов, где композиция может быть получена таким образом, что она может быть заключена в аэрозольное устройство, флакон с насосом-дозатором, роликовый аппликатор, устройство, оснащенное перфорированной стенкой, или карандаш (стик).

21. Применение антиперспирантной композиции по любому из предшествующих пунктов в косметическом способе воздействия на потоотделение у человека, где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг pH композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

22. Косметический способ воздействия на человеческое потоотделение, включающий нанесение на поверхность кожи человека эффективного количества антиперспирантной композиции по любому из

п.п. 1-20, где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

23. Косметический способ по п.22, где способ предназначен для воздействия на запах человеческого тела.

22. Антиперспирантная композиция для применения в способе лечения заболевания, характеризующегося чрезмерным потоотделением, способе, включающем нанесение на поверхность кожи субъекта эффективного количества антиперспирантной композиции по любому из п.п. 1-20, где применение антиперспирантной композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

23. Антиперспирантная композиция для применения в способе лечения по п. 22, где заболевание представляет собой гипергидроз.

24. Антиперспирантная композиция для применения в способе лечения по п. 22 или п. 23, где гипергидроз представляет собой первичный или очаговый гипергидроз или вторичный гипергидроз.

25. Антиперспирантная композиция для применения в способе лечения по п. 24, где чрезмерное потоотделение вызвано акромегалией, тревожными расстройствами, раком, включая лейкемию и неходжкинскую лимфому, карциноидным синдромом, эндокардитом, сердечным приступом, гипертиреозом, наркоманией, ожирением, диабетом, болезнями сердца, ВИЧ/СПИДом, гипертиреозом, болезнями легких, воздействием препаратов, таких как бета-блокаторы и трициклические антидепрессанты, менопаузой, болезнью Паркинсона, феохромоцитомой, повреждениями спинного мозга, инсультом, стрессом, туберкулезом, лихорадкой или инфекцией.

26. Применение антиперспирантной композиции по любому из предшествующих пунктов в косметическом способе воздействия на потоотделение у человека, где применение антиперспирантной

композиции к субъекту вызывает сдвиг рН композиции, что индуцирует рост поликремниевых кислот с образованием геля, тем самым обеспечивая антиперспирантно активный ингредиент.

27. Способ получения стабилизированных поликремниевых кислот, включающий:

- (a) получение щелочного раствора силиката, имеющего $\text{pH} \geq 9,5$;
- (b) необязательно добавление ингибитора роста в щелочной раствор силиката;
- (c) понижение рН до $\leq 4,0$ посредством добавления кислоты с образованием композиции, содержащей поликремниевые кислоты;
- (d) необязательно добавление многовалентного катиона и/или ингибитора роста;
- (e) увеличение рН композиции до физиологически приемлемого рН путем добавления основания, посредством этого образование стабилизированной композиции, содержащей поликремниевые кислоты;
- (f) необязательно добавление ингибитора роста, способного увеличить стабильность композиции;
- (g) необязательно добавление неводного растворителя, способного увеличить стабильность композиции; а также
- (h) необязательно включение в антиперспирантный состав или косметический состав для применения к субъекту.

28. Способ по п. 27, где на стадии (c) рН понижают в течение менее чем 60 секунд, менее чем 30 секунд, менее чем 10 секунд или менее чем 5 секунд.

29. Способ по п. 27 или п. 28, где на стадии (c) рН понижают до $\text{pH} \leq 3,0$.

30. Способ по любому из п.п. 27-29, где концентрация раствора силиката составляет от 0,05 М до 3,0 М.

31. Способ по любому из п.п. 27-30, где концентрация раствора силиката составляет от 0,1 М до 1,5 М.

32. Способ по любому из п.п. 27-31, где силикатная композиция стабильна в течение 6 месяцев или более, 12 месяцев или более, или 24 месяцев или более.

33. Способ по любому из п.п. 27-32, где частицы поликремниевой кислоты имеют средний диаметр менее чем 20 нм, необязательно 10 нм или менее, необязательно 5 нм или менее и необязательно от 1 до 3 нм.

34. Способ по любому из п.п. 27-33, где стабилизированная силикатная композиция имеет вязкость, измеренную при 25°C, менее чем 4,0 мПа·с, а предпочтительно менее чем 2,0 мПа·с в свежеприготовленном образце.

35. Способ по любому из п.п. 27-34, где на стадии (а) рН щелочного раствора силиката составляет приблизительно 11,5.

36. Способ по любому из п.п. 27-35, где по меньшей мере один ингибитор роста добавляют на стадии (b).

37. Способ по п. 36, где два, три, четыре или пять ингибиторов роста добавляют на стадии (b).

38. Способ по п. 36 или п. 37, где ингибитор роста представляет собой карбоновую кислоту, аминокислоту, неорганический анион, полиол (например, полиалкиленгликоль), сахарид и/или четвертичный катион аммония.

39. Способ по п. 38, где карбоновая кислота представляет собой C₂₋₁₀ карбоновую кислоту, и предпочтительно дикарбоновую кислоту, такую как щавелевая кислота, малоновая кислота, глюконовая кислота, глутаровая кислота, винная кислота, янтарная кислота, адипиновая кислота или пимелиновая кислота, аминокислоту, которая представляет собой аспарагиновую кислоту, полиол, такой как мономерный полиол, такой как глицерин, этиленгликоль, ксилит, пропиленгликоль, или полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль или полипропиленгликоль или полиол, который представляет собой сахарид, такой как глюкоза, фруктоза, манноза, сахароза, тритол, эритритол, сорбит, декстран, маннит, галактитол или адонит, или четвертичный катион аммония в виде холина.

40. Способ по любому из п.п. 27-39, где на стадии (с) рН композиции понижают до рН ≤ 1,5.

41. Способ по любому из п.п. 27-40, где многовалентный катион представляет собой Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} и/или Zn^{2+} .
42. Способ по любому из п.п. 27-41, где многовалентный катион добавляют, чтобы обеспечить конечную концентрацию в пределах от 0,01 М до 1,0 М.
43. Способ по любому из п.п. 27-42, где многовалентный катион добавляют, чтобы обеспечить конечную концентрацию в пределах от 0,05 М до 0,5 М.
44. Способ по любому из п.п. 27-43, где на стадии (е) рН композиции повышают до рН в пределах от 3,0 до 5,0.
45. Способ по п. 44, где на стадии (е) рН композиции повышают до рН в пределах от 3,5 до 4,0.
46. Способ по любому из п.п. 27-45, где основание на стадии (е) представляет собой гидроксид натрия или карбонат натрия.
47. Способ по любому из п.п. 27-45, где неводный растворитель представляет собой спирт.
48. Способ по п. 47, где спирт представляет собой этанол.
49. Способ по любому из п.п. 27-48, где неводный растворитель добавляют в количестве от 10 до 70% об./об.
50. Способ получения антиперспирантной композиции, который включает получение стабилизированной силикатной композиции в соответствии со способом по любому из п.п. 27-49, дополнительный этап формирования стабилизированной коллоидной силикатной композиции с одним или более дополнительными компонентами с получением антиперспирантной композиции.

51. Способ по п. 50, где частицы стабилизированной поликремниевой кислоты включены в антиперспирантную композицию или косметический состав, содержащие один или более полиалкиленгликолей.

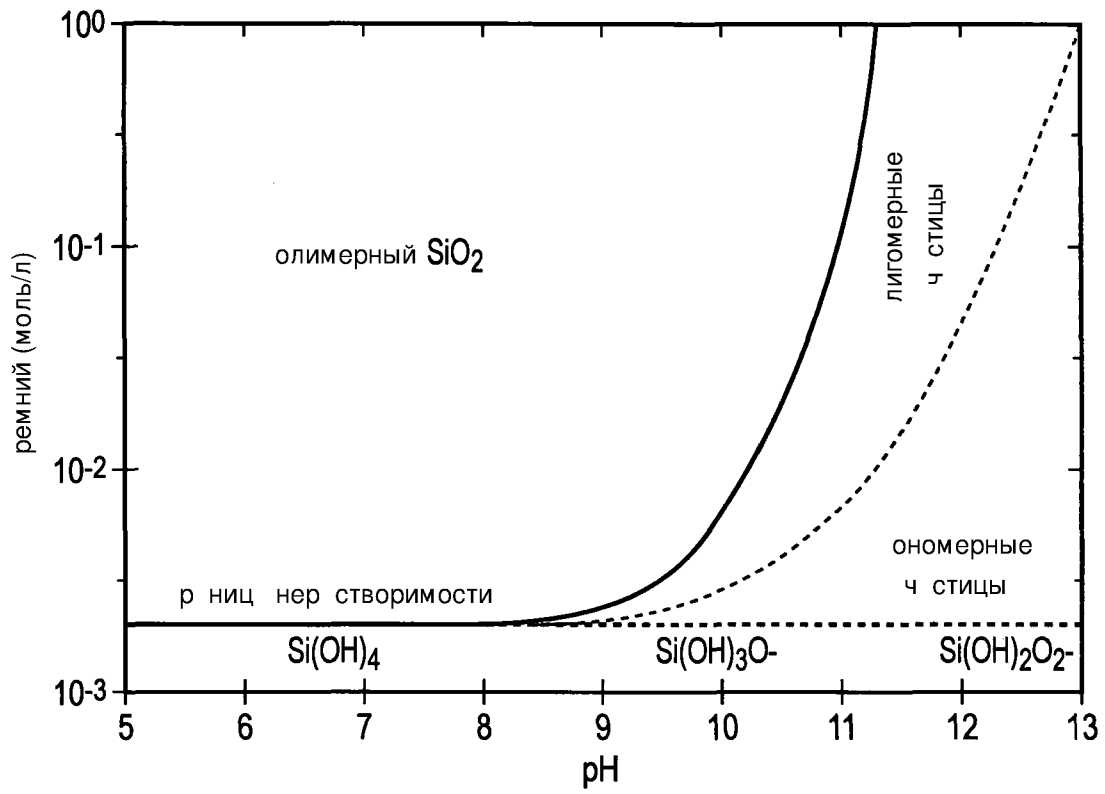
52. Способ по п. 51, где частицы стабилизированной поликремниевой кислоты включены в антиперспирантную композицию или косметический состав, содержащие полиэтиленгликоль (ПЭГ).

53. Способ по любому из п.п. 50-52, где дополнительные компоненты включают один или более из дополнительных антиперспирантно активных агентов, дезодораторов, летучих и нелетучих масел, силиконовых смягчающих масел и смягчающих масел на основе углеводов, суспендирующих агентов, органических пудр и/или несмешивающихся с водой органических жидких фаз и по меньшей мере один агент для структурирования указанной фазы.

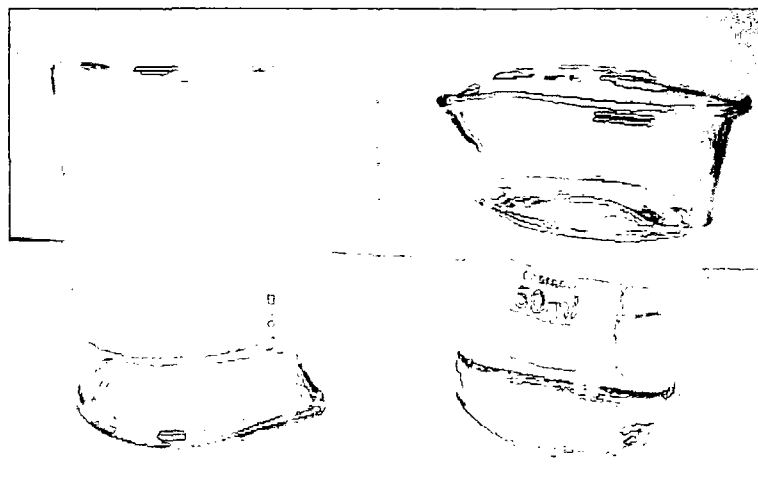
54. Стабилизированная силикатная композиция, полученная способом по любому из п.п. 27-49.

55. Антиперспирантная композиция, содержащая стабилизированную силикатную композицию, полученную способом по любому из п.п. 50-53.

1/5



. 1

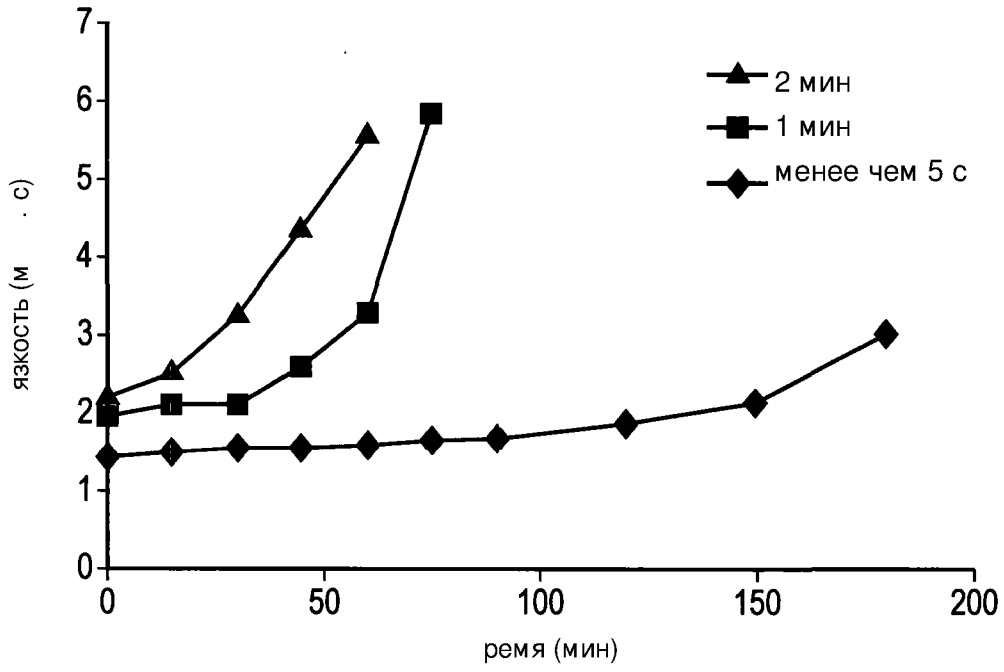


осле 1 мин при pH 8,0

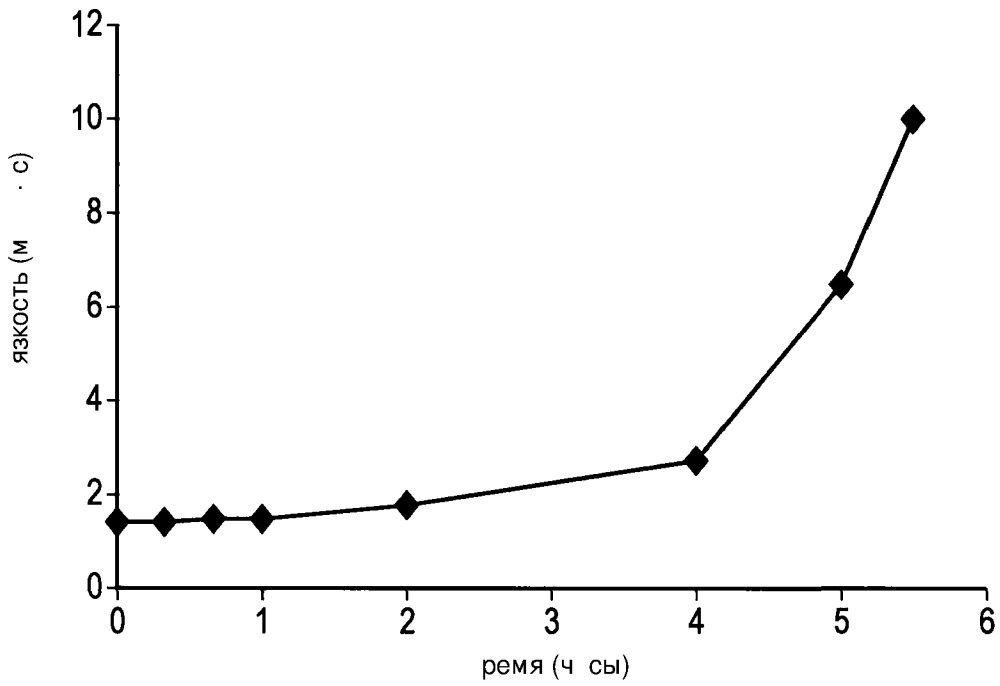
pH > 11,5

. 2

2/5

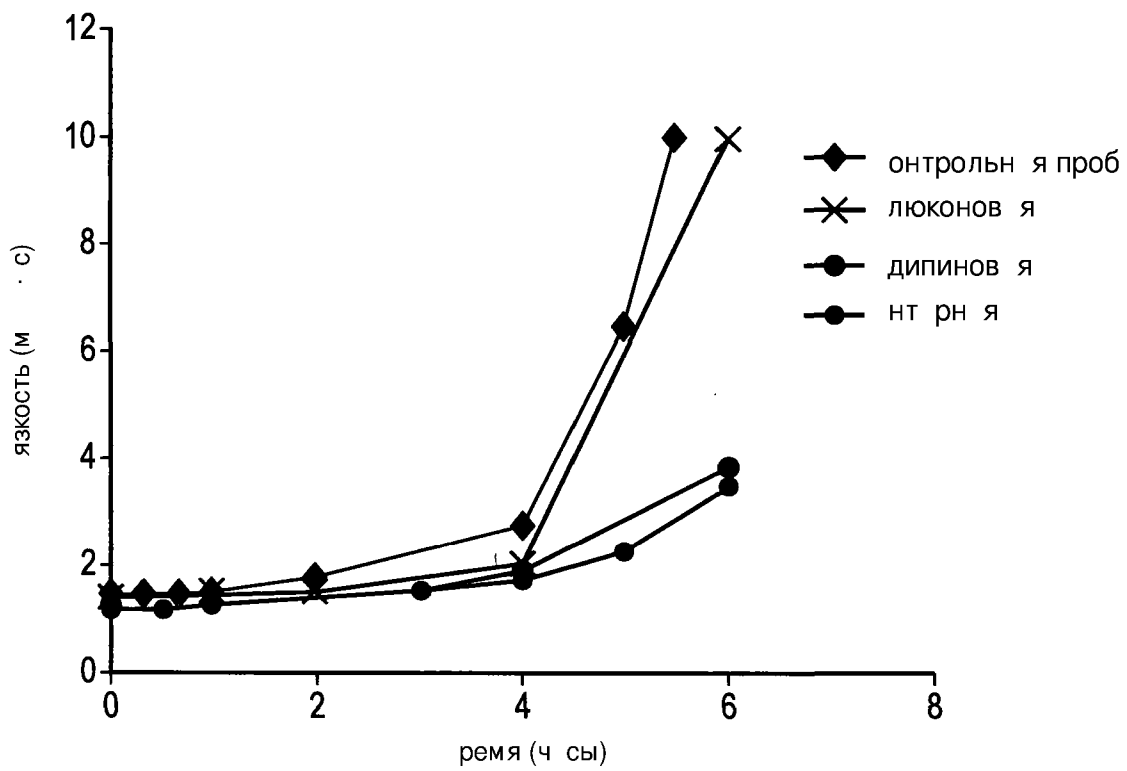


. 3

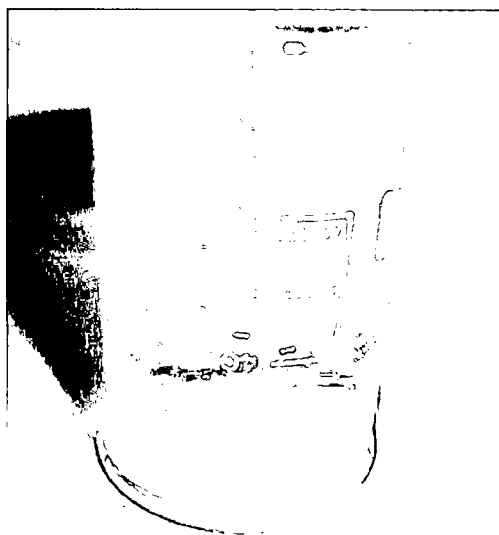


. 4

3/5

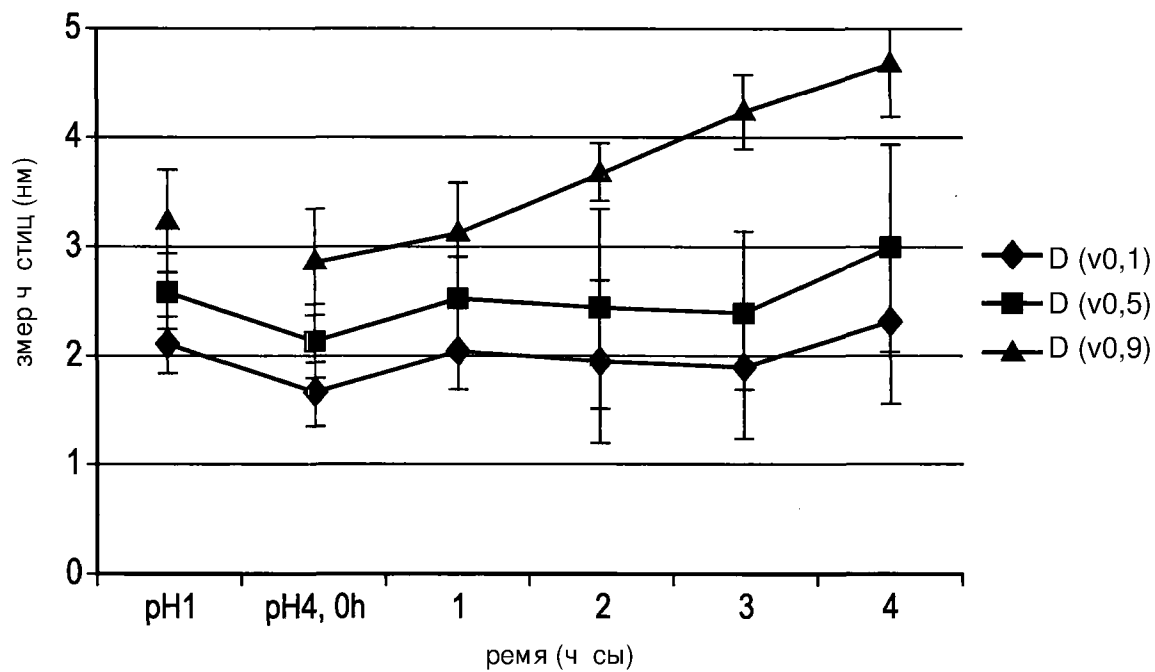


.5

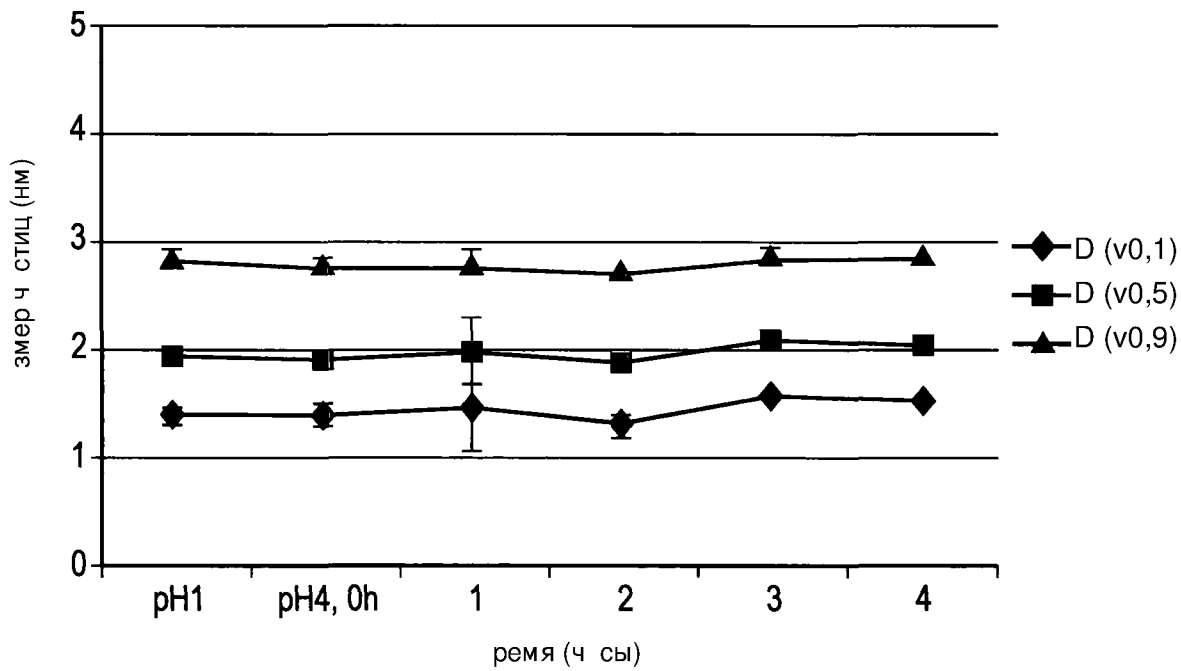


.6

4/5

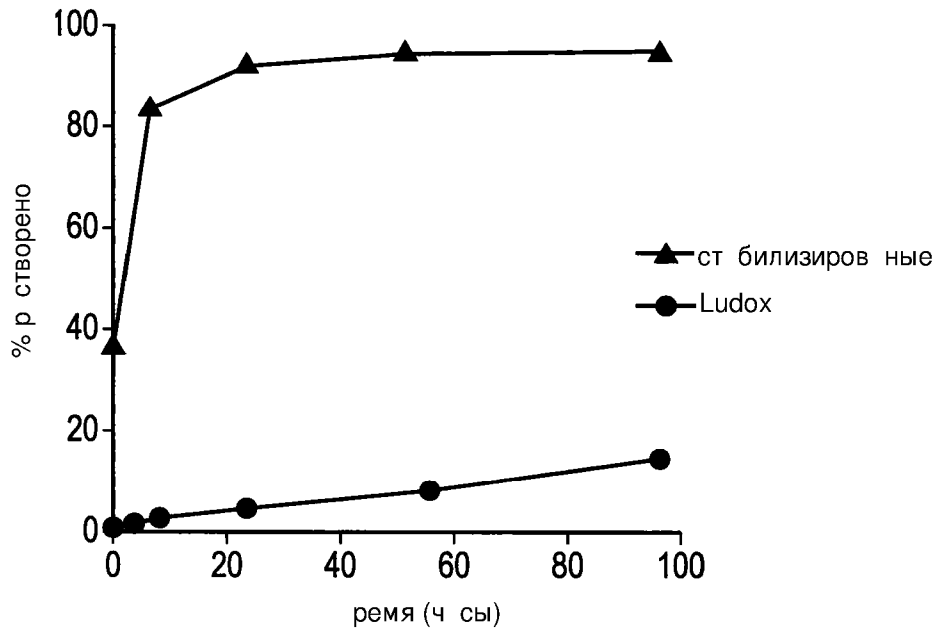


. 7

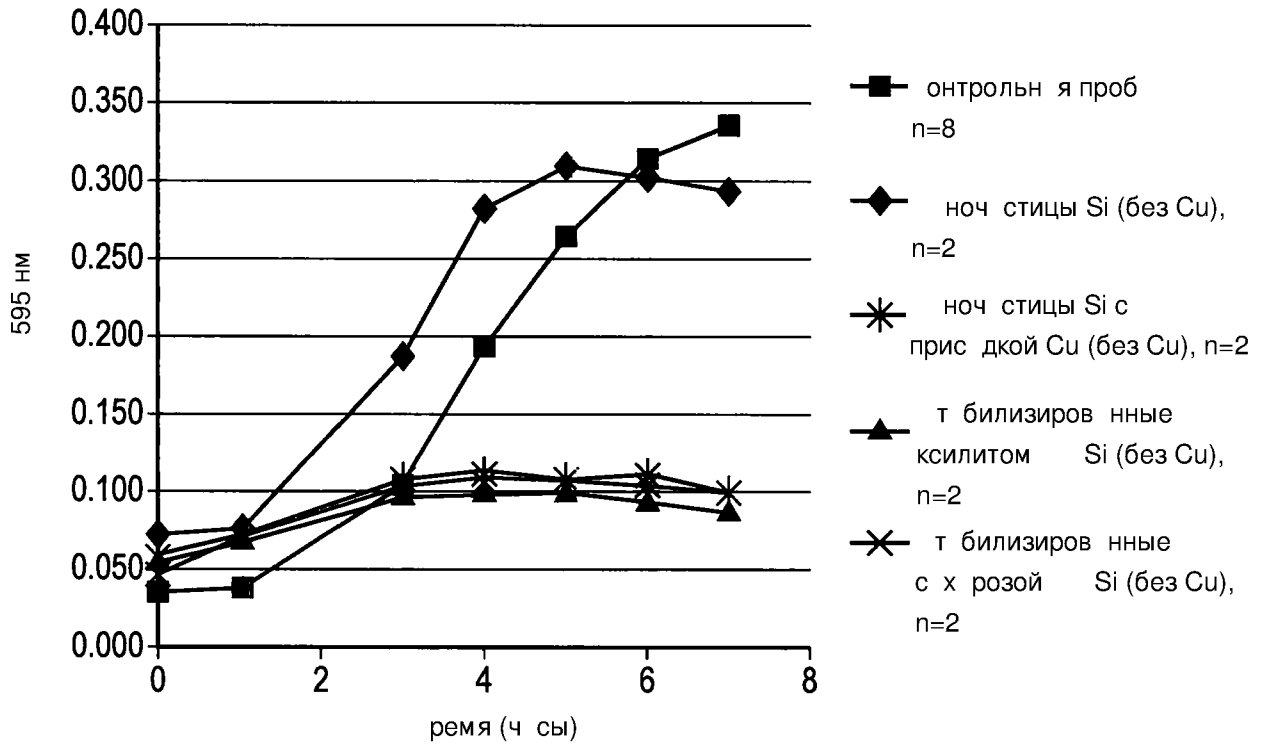


. 8

5/5



. 9



. 10