



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	16 A1
21	432.200	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	22-11-1974	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO	23-11-73	ESTADOS UNIDOS
41	418.712	
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPOSICIONES ASTRINGENTES UTILES COMO ANTITRANSPIRANTES.	
71 SOLICITANTE (S)	ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Greyhound Tower, PHOENIX, Arizona 85077 Estados Unidos		
72 INVENTOR (ES)	ANDREW M. RUBINO, de nacionalidad estadounidense, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.	
73 TITULAR (ES)	ARMOUR PHARMACEUTICAL COMPANY.	
74 REPRESENTANTE	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

**POOR
QUALITY**

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Se proporcionan complejos antitranspirantes que com-
prenden una combinación de un compuesto básico de aluminio,
un compuesto de circonio y un compuesto amínico que puede ser
5 una sal alcalina o una hidroxisal de un aminoácido, en el que
el número de grupos amino es igual al número de grupos carbo-
xilo en la molécula. Los diversos componentes están presentes
en el complejo en cantidades tales que la relación molar
Al/Zr es alrededor de 10:1 a 1:10 y el pH de una solución
10 acuosa que contiene de 5 a 15 % en peso del complejo (calcu-
lado sobre los óxidos de aluminio y circonio) es como mínimo
alrededor de 3. El compuesto básico de aluminio puede ser
uno cualquiera de las sales básicas de aluminio antitranspi-
rantes habituales, especialmente los haluros básicos de alu-
15 minio y el compuesto de circonio puede ser una oxisal de zir-
conio y/o una hidroxisal de circonio. Las sales amínicas pue-
den ser solubles o insolubles y los compuestos especialmente
preferidos comprenden los glicinatos alcalinos y alcalino-
térreos, los dihidroxi- o monohidroxi-glicinatos de aluminio
20 y el hidroxiglicinato de aluminio y magnesio. Los complejos
pueden utilizarse en las formas antitranspirantes convencio-
nales, que comprenden soluciones acuosas, pulverizadores en
aerosol (incluidos los pulverizadores en aerosol de polvo
en aceite) así como cremas, lociones y barras cremosas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 Esta invención se refiere a sistemas antitranspiran-
tes de aluminio-zirconio con sales de aminoácidos. Más espe-
cialmente, la invención se dirige a complejos de circonio so-
lubles en agua, que tienen un pH suficientemente alto para
30 ser aceptable en las formulaciones antitranspirantes para la

1 aplicación a las axilas humanas.

Desde hace algún tiempo se sabe en la técnica que las sales de zirconio proporcionan unas propiedades antitranspirantes. excepcionalmente eficaces. Estos compuestos de zirconio han estado constituidos fundamentalmente por las sales ácidas de zirconio, como el oxiclорuro de zirconio, el cloruro de zirconio, el hidroxiclорuro de zirconio y otros haluros y sulfatos sustitutos de estas sales. Sin embargo, las sales de zirconio son extraordinariamente ácidas e irritantes para la piel. Por ejemplo, una solución de cloruro de zirconio que es eficaz como antitranspirante tiene un pH de solamente alrededor de 0,8 y una solución de hidroxiclорuro de zirconio que es eficaz como antitranspirante tiene un pH de solamente alrededor de 1,2. Como resultado de ello, es necesario regular estas soluciones hasta un pH que sea adecuado para la aplicación a la piel humana, es decir, hasta un pH de aproximadamente 3 a 5 como mínimo.

Se han realizado varios intentos en la técnica anterior para regular las soluciones de las sales de zirconio y para formar complejos de zirconio que aprovechen la eficacia de los compuestos de zirconio. Un primer intento consistió en la puesta a punto de un lactato de sodio y zirconio para uso en formulaciones del tipo de barra de colonia. Esta sal compleja de lactato era suficientemente alcalina (pH 8,5) pero ineficaz como antitranspirante y repetidas veces estuvo implicada en la generación de "granulomas de zirconio" en algunos usuarios.

Otros intentos para hacer uso de las sales ácidas de zirconio implicaban el regular las soluciones de estas sales con urea (véase la patente estadounidense nº 2.814.584 de

1 Daley) o con aminoácidos solubles en agua (véanse las patentes estadounidenses 2.814.585 de Daley y 2.854.382 de Grad) o hidroxihaluros de aluminio (véase la patente estadounidense nº 2.906.668 de Beckman).

5 Más recientemente, se han formado varios derivados que contienen compuestos de zirconio, incluidos los derivados amina-amida de la patente estadounidense nº 3.407.254 de Siegal y colaboradores y los polihidroxi-derivados de la patente estadounidense nº 3.405.153 de Jones y Rubino.

10 Aunque los intentos anteriores han conseguido en grados variables reducir las características ácidas de las sales de zirconio, no se ha encontrado todavía una composición antitranspirante de zirconio totalmente satisfactoria. Por lo tanto, se desea encontrar una composición antitranspirante
15 de zirconio que haga uso eficazmente de las excepcionales propiedades antitranspirantes del zirconio, mientras que al mismo tiempo compensa la acidez y otros inconvenientes de las sales de zirconio.

20 COMPENDIO DE LA INVENCION

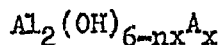
De acuerdo con esta invención, se ha encontrado que pueden conseguirse composiciones antitranspirantes eficaces formando un complejo soluble en agua que comprende una combinación de un compuesto básico de aluminio, un compuesto de zirconio seleccionado entre las oxisales de zirconio, las hidroxisales de zirconio y sus mezclas y un compuesto amínico
25 seleccionado entre las sales alcalinas e hidroxisales de los aminoácidos. Estos compuestos deben estar presentes en el complejo en cantidades tales que la relación molar Al/Zr sea alrededor de 10:1 a 1:10 y preferiblemente alrededor de 1:1
30 a 4:1 y debe ser tal que dé un pH de aproximadamente 3 como

1 mínimo cuando el complejo se pone en solución acuosa en una
cantidad tal que la solución contiene alrededor de 5 a 15 %
en peso de zirconio más aluminio, calculado en forma de óxi-
dos.

5 Los complejos astringentes de esta invención pueden
ser obtenidos en solución o en forma de polvo seco. Como re-
sultado de ello, los complejos son satisfactorios para uso
en una amplia variedad de formas antitranspirantes convencio-
nales, como lociones, cremas, aplicadores esféricos, pulve-
10 rizados alcoholicos en aerosol y los actualmente populares
pulverizadores de polvo en aceite.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

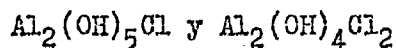
Los complejos básicos de aluminio que pueden ser uti-
lizados para formar los complejos de esta invención compren-
den las sales básicas de aluminio convencionales que son co-
15 nocidas desde hace algún tiempo en la técnica de los anti-
transpirantes y que presentan por sí mismas un grado de efi-
cacia antitranspirante, como resultado de la presencia del
ión aluminio activo. Estas sales básicas de aluminio pueden
20 ser representadas por la siguiente fórmula empírica general:



donde x puede variar entre un número superior a 0 e inferior
a 6, 6-nx es mayor o igual a 0, n es la valencia de A y A es-
25 tá seleccionada entre el grupo formado por haluros, nitrato
sulfamato, sulfato y mezclas de los mismos.

Naturalmente, se sobreentiende que la fórmula ante-
rior está muy simplificada y pretende representar e incluir
los compuestos básicos de aluminio que contienen moléculas
coordinadas y/o combinadas de agua así como los polímeros,
30 los complejos y mezclas de la fórmula básica anterior.

1 Los compuestos básicos de aluminio especialmente pre-
feridos de la fórmula anterior son los cloruros básicos de
aluminio $2/3$ a $5/6$, donde A es cloruro y X está comprendido
entre 1 y 2 aproximadamente y no es necesariamente un número
5 entero. Así, estos cloruros básicos de aluminio pueden ser
representados por las fórmulas:

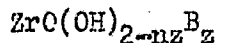


Los cloruros básicos de aluminio también se denomi-
nan clorohidróxidos de aluminio o clorhidratos de aluminio o
10 hidroxicloruros de aluminio y se encuentran en el mercado ven-
didos por la Reheis Chemical Company, Division of Armour
Pharmaceutical Company, bajo el nombre comercial de
"Chlorhydrol".

Además de las sales básicas de aluminio sencillas in-
15 dicadas más arriba, también se utilizan ventajosamente en los
complejos de esta invención los complejos o derivados de las
sales básicas de aluminio. Son ejemplos de estos derivados o
complejos los derivados fenolsulfónicos descritos en la pa-
tente estadounidense nº 3.634.480 de Sheffield. Estos com-
20 plejos se forman por reacción de un cloruro básico de alumi-
nio $5/6$ con ácido fenolsulfónico, fenolsulfonato de cinc o
fenolsulfonato de aluminio. Otros derivados y complejos ade-
cuados de las sales básicas de aluminio que pueden ser uti-
lizados en los complejos de esta invención resultarán evi-
25 dentes para los que posean una experiencia común en esta téc-
nica, a la vista de la presente memoria.

Los compuestos de zirconio que son útiles para for-
mar los complejos de esta invención comprenden las oxisales
de zirconio y las hidroxisales de zirconio, también denomina-
30 das sales de zirconilo e hidroxisales de zirconilo. Estos com-

1 puestos pueden ser representados por la siguiente fórmula em-
pírica general:



5 donde z puede variar entre 0,9 y 2 aproximadamente y no tie-
ne que ser necesariamente un número entero, n es la valencia
de B, 2-nz es superior o igual a 0 y B puede ser el mismo
que A en la fórmula anterior, es decir, B puede estar selec-
cionado entre el grupo formado por haluros, nitrato, sulfama-
to, sulfato y mezclas de los mismos. Aunque en esta memoria
10 solo se ilustran los compuestos de zirconio, se sobreentiende
que pueden utilizarse otros metales del Grupo IVB, inclui-
do el hafnio para formar los complejos de esta invención.

15 Como en el caso de los compuestos básicos de alumi-
nio, se sobreentiende que la fórmula anterior está muy simpli-
ficada y pretende representar e incluir los compuestos con
agua coordinada y/o combinada en cantidades variables, así co-
mo los polímeros, mezclas y complejos de los anteriores. Como
puede observarse en la fórmula anterior, las hidroxisales de
zirconio realmente representan una gama de compuestos con
20 cantidades variables de grupos hidroxilo, que oscilan entre
alrededor de 1,1 y solamente un poco más de 0 grupos por molé-
cula.

25 Los compuestos de zirconio especialmente preferidos
para uso en esta invención son el cloruro de zirconilo (tam-
bién denominado cloruro básico de zirconio u oxiclорuro de
zirconio) y el hidroxiclорuro de zirconilo, que pueden ser
representados por las fórmulas sencillas ZrOCl_2 y ZrO(OH)Cl ,
respectivamente. Estos compuestos se encuentran en el merca-
do en forma de solución. Alternativamente, los compuestos de
30 zirconio pueden prepararse por disolución de una pasta comer-

1 cial de carbonato de zirconio (zirconia hidratada carbonata-
da) en la cantidad apropiada del ácido del anión a utilizar,
v.g. ácido clorhídrico.

5 Los compuestos amínicos útiles en la preparación de
los complejos de esta invención son las sales alcalinas e
hidroxisales de los aminoácidos. Es importante observar que
pueden utilizarse tanto las sales solubles como las insolu-
bles, en contradicción con las enseñanzas de las patentes es-
tadounidenses núms. 2.814.585 y 2.854.382 de Daley y Grad,
10 respectivamente, que indican que solamente pueden utilizarse
los aminoácidos que son suficientemente solubles en solución
acuosa para regular las soluciones antitranspirantes de zir-
conio. Este fenómeno puede ser explicado por la creencia de
que las sales de los aminoácidos, incluso si son insolubles
15 en agua, forman complejos con los compuestos de zirconio y
con los compuestos básicos de aluminio, complejos que son so-
lubles en agua. Además, como los complejos de esta invención
pueden ser secados a una forma pulverulenta sólida, no es
necesario que los complejos de la invención sean estables en
20 solución acuosa durante un largo periodo de tiempo, excepto
cuando se desea volver a disolver el polvo para uso en forma
de solución.

25 Entre las sales de aminoácidos que pueden emplearse
en esta invención se encuentran las derivadas de los llamados
aminoácidos neutros, es decir, aminoácidos en los que el nú-
mero de grupos amino es igual al número de grupos carboxilo
en la molécula. Son ejemplos de estos aminoácidos la glicina,
DL-valina, β -alanina, arginina y L-(-)-prolina y mezclas de
las mismas. Las sales correspondientes son los glicinatos,
30 DL-valinatos, β -alaninatos, argininatos y L-(-)-prolinatos.

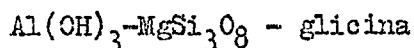
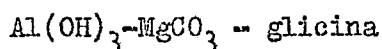
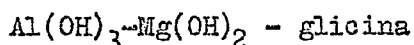
1 Las sales adecuadas de otros aminoácidos útiles en esta invención resultarán evidentes para los que posean una experiencia normal en esta técnica, a la vista de esta memoria.

5 Las sales particulares de aminoácidos que pueden utilizarse incluyen las sales alcalinas y las hidroxisales. En el sentido empleado aquí, el término "alcalino" aplicado a las sales de los aminoácidos no se limita a las que presentan un pH superior a 7,0, ya que algunos complejos o sales no perfectamente neutralizadas pueden presentar unos valores del pH inferior a 7,0 (v.g. 6,0 ó 6,5) y ser todavía útiles en esta invención. En lugar de ello, "alcalino" se emplea simplemente para referirse a los cationes alcalinos y alcalino-térreos habituales, incluido el catión amonio. Por ejemplo, las sales alcalinas adecuadas comprenden las de sodio, 10 potasio, amonio, magnesio y calcio de los aminoácidos antes mencionados. Estas sales pueden obtenerse comercialmente o pueden ser preparadas haciendo reaccionar el aminoácido particular en solución acuosa con el carbonato o hidróxido del metal alcalino o alcalino-térreo particular.

20 Las hidroxisales adecuadas de aminoácidos que pueden ser empleadas en esta invención comprenden las dihidroxisales y monohidroxisales de aluminio de los aminoácidos y los llamados compuestos de aluminio-magnesio-hidroxiglicina. Especialmente, estas hidroxisales son los productos de reacción de hidroxiantácidos de aluminio con la sal amínica apropiada. 25 Por ejemplo, las dihidroxi y monohidroxisales de aluminio pueden obtenerse comercialmente o prepararse por reacción del aminoácido con hidróxido de aluminio ($Al(OH)_3$) en polvo en solución acuosa, con agitación.

30

1 Análogamente, el aminoácido deseado puede reaccionar
con las composiciones de hidróxido de aluminio-antácido de
magnesio estabilizadas con glicina descritas en la patente
estadounidense nº 3.208.906 de Beekman. Por comodidad, estos
5 antácidos serán denominados compuestos de aluminio-magnesio-
hidroxiglicina. Como ejemplos de estos compuestos, todos los
cuales son insolubles en agua, citaremos los siguientes:



Los compuestos amínicos especialmente preferidos para
uso en esta invención comprenden el dihidroxiglicinato de
aluminio (Al(OH)₂.OOC.CH₂.NH₂), el monohidroxiglicinato de
aluminio (Al(OH)(OOC.CH₂.NH₂)₂), que son productos comerciales
15 expandidos por la Chattem Chemical Co. y K and K Laboratories,
Inc., así como el glicinato magnésico (Mg(OOC.CH₂.NH₂)₂) y
el glicinato cálcico (Ca(OOC.CH₂.NH₂)₂). Los glicinatos co-
merciales de la forma anterior se presentan en una amplia ga-
ma de basicidades diferentes. Por consiguiente, la cantidad
20 de glicinato o de otra sal de aminoácido que es necesaria pa-
ra formar un complejo que presente en solución acuosa un pH
de alrededor de 3 como mínimo dependerá de la basicidad parti-
cular de la aminosal.

Las cantidades particulares de cada uno de los com-
25 puestos a emplear para formar los complejos de esta inven-
ción pueden variar entre amplios límites, que dependen de las
propiedades particulares deseadas.

En general, las cantidades relativas de compuesto bá-
sico de aluminio y compuesto de zirconio a agregar deben ser
30 tales que den una relación molar Al/Zr comprendida aproxima-

1 damente entre 10:1 y 1:10 y preferiblemente alrededor de 1:1
a 4:1. Aunque pueden ser convenientes cantidades mayores de
zirconio en el complejo desde el punto de vista de la efica-
cia antitranspirante, se observará que el zirconio es consi-
5 derablemente más caro que el aluminio. Además, cuanto mayo-
res sean las cantidades de zirconio en el complejo, mayores
son las posibilidades de irritación de la piel y mayor es la
cantidad de compuesto amínico que debe ser agregada para ob-
tener un pH satisfactorio.

10 La cantidad de compuesto amínico a agregar también
variará considerablemente dependiendo de la relación Al/Zr,
del compuesto amínico particular utilizado y del intervalo
de pH que se desea para el complejo astringente particular.
En general, debe agregarse compuesto amínico suficiente para
15 que el pH de una solución acuosa del complejo a las concen-
traciones normales para un antitranspirante sea alrededor
de 3 como mínimo y preferiblemente esté comprendido entre
3 y 5 aproximadamente. La concentración habitual de los com-
plejos de esta invención para uso antitranspirante debe ser
20 tal que una solución contenga una concentración total de alu-
minio más zirconio de alrededor de 5 a 15 % en peso, estando
calculadas las cantidades de aluminio y zirconio en forma
de óxidos (es decir, ZrO_2 y Al_2O_3).

25 Si se desea, el pH o la concentración de aluminio en
los complejos de esta invención puede ser ajustado añadiendo
cloruro de aluminio ($AlCl_3$) a la mezcla de reacción en la
formación de los complejos de este invento. El cloruro de
aluminio, aunque es bastante ácido en solución es muy cono-
cido por su eficacia antitranspirante.

30

1 El método de formación de los complejos de esta in-
vención no es especialmente crítico. En general, los comple-
jos pueden formarse simplemente añadiendo los diversos compo-
nentes unidos a una solución acuosa y después, si se desea,
5 secando la solución hasta formar un polvo seco. Los diversos
componentes se agregan preferiblemente de uno en uno y agi-
tando, y calentar moderadamente, por ejemplo hasta un máximo
de aproximadamente 75 u 85°C durante hasta media hora,
puede ser ventajoso después de la adición de ciertos ingre-
10 dientes, especialmente cuando se añade un compuesto insoluble
o cuando se forma un precipitado después de la adición
de un ingrediente. Si se está utilizando un compuesto amíni-
co insoluble en agua, es preferible agregar éste en último
lugar.

15 La operación de secado no es especialmente crítica y
puede realizarse por diferentes métodos, tales como secado a
vacío, secado en estufa, secado por pulverización o liofili-
zación. Se sobreentiende que secar no significa eliminar to-
do el agua, ya que debe quedar una cierta cantidad de agua
20 en el complejo en forma de agua coordinada y/o combinada.
Así, un secado hasta justamente pasar el punto en que la so-
lución se convierte en un sólido friable debe ser suficiente.
Si el complejo se seca en exceso, de manera que se elimine
parte del agua coordinada y/o combinada, la estabilidad y/o
25 la actividad del complejo pueden ser perjudicadas y el com-
plejo puede no ser fácilmente redisoluble en los disolventes,
especialmente en los disolventes hidroalcohólicos.

Aunque se ha indicado que el proceso de la reacción
no se considera especialmente crítico, se sobreentiende que
30 son necesarios un tiempo, una calefacción y una agitación

1 suficientes para permitir la reacción de las sales para formar los nuevos complejos de esta invención. Esto es especialmente cierto en el caso de las sales insolubles de aminoácidos que pueden ser utilizadas para formar los complejos de este invento. Aunque no deseamos quedar limitados por ninguna teoría particular, creemos que la reacción prosigue durante el secado de la solución hasta formar un polvo sólido. Así, el pH de una solución reconstituida es con frecuencia más alto de lo que de otra forma cabría esperar teniendo en cuenta el pH de la solución antes de secar, incluso teniendo en cuenta diferentes concentraciones de la solución.

Los complejos de esta invención serán ilustrados ahora con más detalle mediante los siguientes ejemplos específicos, no limitativos:

EJEMPLO 1

Se preparan glicinato de dihidroxialuminio [glicinato de $Al(OH)_2$] por reacción de 4 g de glicina con 5 g de hidróxido de aluminio en polvo (28,8 % de Al) en 50 g de agua, con agitación. La mezcla se calienta a $75^{\circ}C$ durante 30 minutos. Después de enfriar, se añaden con agitación 77 g de cloruro de zirconilo al 30 % (13,6 % de Zr). Esta mezcla se calienta a $50^{\circ}C$ durante 15 minutos. La solución transparente resultante se agrega después a 75 g de clorhidrato de aluminio al 50 % (cloruro básico de aluminio), $Al_2(OH)_5Cl$ (12,5 % de Al) con agitación y después se seca a $50^{\circ}C$ bajo un vacío de 303 mm de mercurio. El producto seco contiene 13,6 % de Al, 11,9 % de Zr, 4,5 % de glicina y 23,3 % de Cl.

EJEMPLO 2

Se prepara glicinato de monohidroxialuminio [(glicinato) $_2Al(OH)$] haciendo reaccionar 4 g de glicina con

1 2,5 g de hidróxido de aluminio en polvo (28,8 % de Al) en
30 g de agua. La mezcla se calienta a 80°C durante media ho-
ra con agitación. La suspensión se deja enfriar antes de añ-
dir 200 g de hidroxloruro de zirconilo al 33,3 %,
5 ZrO(OH)Cl (14,1 % de Zr). La mezcla se calienta a 75°C du-
rante 30 minutos. La solución transparente resultante se mez-
cla después con 4,14 g de clorhidróxido de aluminio al 50 %
(cloruro básico de aluminio) (12,5 % de Al). El producto se
seca en estufa a 45°C bajo un vacío de 175 mm de mercurio y
10 se encuentra que contiene 1,9 % de Al, 43,9 % de Zr, 5,1 %
de glicina y 17,6 % de Cl.

EJEMPLO 3

15 Se prepara glicinato de dihidróxido de aluminio ha-
ciendo reaccionar 30 g de gel de hidróxido de aluminio, que
se puede adquirir en la Reheis Chemical Company bajo la mar-
ca comercial F-1000 (carbonato básico de aluminio en forma de
gel comprimido) (5,29 % de Al) con 4,41 g de glicina, con
intensa agitación. La suspensión se agita durante 15 minutos
a 65°C y después se enfría. Se añaden 50 g de hidroxloruro
20 de zirconilo al 33,3 % (14,1 % de Zr) a la suspensión ante-
rior. La mezcla se agita y se calienta a 75°C hasta que se
obtiene una solución transparente. Después se añaden 70 g de
clorhidróxido de aluminio al 50 % (12,8 % de Al) a la solu-
ción anterior, con agitación. Se evapora la solución a 55°C
25 bajo un vacío de 303 mm de mercurio. El análisis del producto
da: 17,6 % de Al, 12,5 % de Zr, 15,0 % de Cl y 8,3 % de gli-
cina.

EJEMPLO 4

30 Se prepara glicinato magnésico, haciendo reaccionar
4 g de glicina con 2,5 g de carbonato magnésico básico

1 (26,3 % de Mg) en 30 g de agua, mientras se agita a 75°C du-
rante media hora. La mezcla enfriada se agrega después so-
bre 77 g de cloruro de zirconilo (13,6 % de Zr) con agitación.
5 A la solución anterior se añaden con agitación 100 g de clo-
rohídrido de aluminio al 50 % (12,5 % de Al). La mezcla
se calienta a 85°C durante 20 minutos. Después el producto
se evapora a 53°C bajo un vacío de 200 mm de mercurio y con-
tiene 15,8 % de Al, 13,6 % de Zr, 1,3 % de Mg, 5,3 % de gli-
cina y 22,1 % de Cl.

10

EJEMPLO 5

Se prepara glicinato cálcico mezclando 2 g de gli-
cina con 1,32 g de carbonato cálcico en polvo en 10 g de agua,
con agitación. La mezcla se calienta a 85°C durante 30 minu-
tos. Se disuelven 5 g de bromuro básico de aluminio 5/6 en
15 polvo ($Al_2(OH)_5Br$) (20,5 % de Al) en 20 g de agua y después se
añade a 79 g de hidroxibromuro de zirconilo, $ZrO(OH)Br$ (17,5 %
de Zr). La suspensión de glicinato cálcico caliente se agre-
ga entonces a la mezcla resultante con agitación. La solu-
ción se calienta a 65°C durante 1 hora y después se seca en
20 bandejas a 50°C bajo un vacío de 175 mm de mercurio. El pro-
ducto contiene 2,24 % de Al, 31,2 % de Zr, 4,26 % de glicina,
28,6 % de Br y 1,10 % de Ca.

20

EJEMPLO 6

25 Se prepara glicinato sódico haciendo reaccionar 3 g
de glicina con 3,2 g de hidróxido sódico al 50 % en 10 g de
agua mientras se agita a 50°C durante 15 minutos. Se disuel-
ven 10 g de nitrato básico de aluminio 5/6 en polvo,
 $Al_2(OH)_5NO_3$ (22,8 % de Al) en 50 g de agua y después se añade
30 a 60 g de una solución de bromuro de zirconilo, $ZrOBr_2$ (12,8 %
de Zr). Por adición de la solución de glicinato sódico a la

30

1 mezcla anterior se forma un precipitado que se vuelve a di-
solver con agitación a 50°C durante 20 minutos. La solución
se seca en estufa a 70°C bajo un vacío de 175 mm de mercurio.
5 El producto contiene 5,91 % de Al, 19,2 % de Zr, 6,56 % de
NO₃, 31,8 % de Br, 2,96 % de Na y 6,34 % de glicina.

EJEMPLO 7

Se prepara valinato potásico disolviendo 2 g de
L-(+)-valina en 100 g de agua. A la solución se añaden
0,94 g de hidróxido potásico en lentejas mientras se agita a
10 50°C durante 15 minutos. Entonces se añaden 30 g de hidrox-
cloruro de zirconilo al 33,3 % (14,1 % de Zr) a 100 g de clo-
rohidróxido de aluminio al 50 % (12,5 % de Al) con agitación.
Por adición de la solución de valinato potásico a la mezcla
anterior se forma un precipitado que se redisuelve al calen-
15 tar a 50°C durante 30 minutos, con agitación. La solución
transparente se evapora a 65°C bajo un vacío de 175 mm de mer-
curio. El producto contiene 21,4 % de Al, 7,66 % de Zr,
17,6 % de Cl, 1,20 % de K y 3,6 % de glicina.

EJEMPLO 8

20 Se prepara glicinato amónico disolviendo 5,6 g de
glicina y 10 g de agua y añadiendo a esta solución 4,4 g de
hidróxido amónico al 28-30 %, con agitación. Se disuelven
5 g de nitrato básico de aluminio 5/6 (22,8 % de Al) en 10 g
de agua y después se añaden a 97 g de una solución de nitrato
25 de zirconilo, ZrO(NO₃)₂ (7,9 % de Zr). Por adición de la solu-
ción de glicinato amónico a la mezcla anterior se forma un
precipitado que se redisuelve con agitación al calentar a
35°C durante 15 minutos. La solución se seca en estufa a 80°C
bajo un vacío de 252 mm de mercurio. El análisis del producto
30 da: 3,4 % de Al, 22,2 % de Zr, 42,2 % de NO₃, 2,54 % de NH₄

1 y 11,9 % de glicina.

EJEMPLO 9

5 Se prepara glicinato magnésico haciendo reaccionar
5 g de glicina con 3,1 g de carbonato básico magnésico
5 (26,3 % de Mg) en 15 g de agua. La mezcla se calienta a 75°C
durante media hora, con agitación. Después la solución ca-
liente se agrega a 113 g de nitrato de zirconilo (7,9 % de
Zr) con agitación. Después de añadir 1,5 g de hidróxido de
aluminio en polvo (28,8 % de Al), la mezcla se hace reaccio-
10 nar con agitación a 75°C durante media hora. A la solución
transparente resultante se añaden 7,9 g de sulfato básico
de aluminio 2/3, $Al(OH)_2SO_4$ (3,1 % de Al). Después la solu-
ción se seca en estufa a 58°C bajo un vacío de 328 mm de mer-
curio. El producto contiene 1,2 % de Mg, 13,2 % de glicina,
15 1,5 % de Al, 24,3 % de Zr, 4,02 % de SO_4 y 29,5 % de nitrato.

EJEMPLO 10

20 Se prepara β -alaninato magnésico haciendo reaccio-
nar 4,86 g de β -alanina con 2,5 g de carbonato básico magné-
tico (26,3 % de Mg) en 25 g de agua. La mezcla se calienta a
75°C con agitación durante media hora. La solución caliente
se agrega a 100 g de una solución de hidroxibromuro de zir-
conilo (17,5 % de Zr). A la solución resultante se añade
14,2 g de sulfamato básico de aluminio 2/3, $Al(OH)_2(OSO_2NH_2)$
(9,19 % de Al, véase la patente estadounidense número
25 2:765.213 de S.M. Beekman) con agitación. La solución se eva-
pora a 60°C bajo un vacío de 252 mm de mercurio. El producto
contiene 1,8 % de Al, 20,9 % de Zr, 0,53 % de Mg, 5,91 % de
 β -alanina y 5,3 % de sulfamatos.

EJEMPLO 11

30 Se prepara glicinato de monohidroxialuminio por reac

1 ción de 2 g de glicina con 1,25 g de hidróxido de aluminio
en polvo (28.8 % de Al) en 10 g de agua. La mezcla se agita
a 75°C durante media hora. A 15 g de una solución al 33,3 %
5 de yoduro básico de aluminio 5/6, $Al_2(OH)_5I$ (5,49 % de Al)
se añaden 31,2 g de una solución de yoduro de zirconilo
(6,3 % de Zr). La mezcla de glicinato se agrega entonces a
la solución anterior mientras se agita a 80°C durante 30 mi-
nutos. La solución transparente resultante se evapora a 55°C
10 bajo un vacío de 150 mm de mercurio. El producto contiene
6,63 % de Al, 11,1 % de Zr, 48,3 % de I y 11,1 % de glicina.

EJEMPLO 12

Se añaden 0,2 partes en peso del complejo
 $Al(OH)_3$ - $Mg(OH)_2$ -glicina conteniendo 13,4 % de Al, 6,9 % de
Mg y 26,7 % de glicina, preparado de acuerdo con la patente
15 estadounidense 3.208.906, a 13,7 partes en peso de una solu-
ción de $ZrO(OH)Cl$ que contiene 13,3 % de Zr, produciendo un
aumento del pH desde 0,45 hasta 1,20. Después esta solución
se agrega lentamente sobre 77,9 partes en peso de solución
de clorhidrato de aluminio ($Al_2(OH)_5Cl$) que contiene 4,16 %
20 de Al. Se obtiene una solución blanca acuosa con un pH de
3,5 que después se seca en estufa a 65°C durante 40 horas.

Se obtiene un sólido cristalino amarillo pálido, que
da el siguiente análisis:

25	Al	18,5 %
	Zr	10,8 %
	Relación molar Al:Zr	5:8:1
	Mg	0,08 %
	Glicina	0,34 %
30	² pH de una solución al 15% en peso/peso	3,3
	² solución al 15 % reconsti- tuída	transparente

EJEMPLO 13

Se añaden 0,4 partes en peso de un complejo de $\text{Al}(\text{OH})_3\text{-MgCO}_3\text{-glicina}$ que contiene 9,0 % de Al, 9,0 % de Mg y 27,0 % de glicina, preparado en la forma descrita en la patente estadounidense 3.208.906, a 41,7 partes en peso de una solución de $\text{ZrO}(\text{OH})\text{Cl}$ que contiene 13,3 % de Zr, produciendo un aumento del pH desde 0,45 hasta 0,80. Después esta solución se agrega lentamente sobre 62,3 partes en peso de una solución de clorhidrato de aluminio ($\text{Al}_2(\text{OH})_5\text{Cl}$) conteniendo 1,31 % de Al. Se obtiene una solución de color blanco acuoso con un pH de 1,75, que después se seca en estufa a 65°C durante 40 horas.

Se obtiene un sólido cristalino amarillo que presenta el siguiente análisis:

15	Al	5,1 %
	Zr	33,3 %
	relación molar Al:Zr	0,5:1
	Mg	0,20 %
	Glicina	0,65 %
20	* pH de una solución al 15 % en peso/peso	3,4
	* solución al 15 % reconstituida	ligeramente turbia.

* Solución acuosa al 15 % en peso de $\text{ZrO}_2 + \text{Al}_2\text{O}_3$.

EJEMPLO 14

Se añaden 0,2 partes en peso del complejo co-secado de $\text{Al}(\text{OH})_3\text{-MgSi}_3\text{O}_8\text{-glicina}$ que contiene 5,6 % de Al; 7,1 % de Mg, 26,1 % de Si y 27,3 % de glicina, preparado de acuerdo con la patente estadounidense 3.208.906, a 20,8 partes en pe-

1 so de una solución de $ZrOCl_2$ que contiene 13,2 % de Zr y la
solución turbia resultante se calienta y se mantiene a $70^{\circ}C$
durante 4 horas.

5 La solución turbia se agrega después lentamente a
47,3 partes en peso de una solución de clorhidrato de alu-
minio ($Al_2(OH)_5Cl$) que contiene 3,43 % de Al. Se obtiene una so-
lución turbia con un pH de 2,7, que después se seca en estu-
fa a $65^{\circ}C$ durante 40 horas. Se obtiene un sólido cristalino
amarillo que da el siguiente análisis:

10	Al	10,9 %
	Zr	18,0 %
	Al:Zr	2,1:1,0
	Mg	0,12 %
	Glicina	0,46 %
15	pH de una solución al 15 % en peso/peso	3,7
	solución al 15 % reconstituida	turbia.

EjemPlo 15

20 Se añaden 0,3 partes en peso del complejo co-secado
de $Al(OH)_3$ - $Mg(OH)_2$ -glicina que contiene 13,4 % de Al, 6,9 %
de Mg y 26,7 % de glicina, preparado de acuerdo con la paten-
te estadounidense 3.208.906, a 22,4 partes en peso de una so-
lución de $ZrO(OH)Cl$ que contiene 13,3 % de Zr, produciendo
un aumento del pH desde 0,45 hasta 1,40. Después esta solu-
25 ción se agrega lentamente sobre 85,8 partes en peso de una
solución de complejo de bromuro básico de aluminio 5/6
($Al_2(OH)_5Br$) conteniendo 3,10 % de Al. Se obtiene una solu-
ción ligeramente opalescente con un pH de 3,6, que después
se seca en estufa a $65^{\circ}C$ durante 24 horas. Se obtiene un só-
30 lido cristalino amarillo parduzco , que da el siguiente aná-

1

lisis:

Al 12,6 %

Zr 14,8 %

Al:Zr 2,9:1,0

5

Mg 0,12 %

Glicina 0,51 %

pH de una solución al 15 %
en peso/peso 3,9

solución al 15 % recons-
tituída tinte ligeramente
parduzco.

10

EJEMPLO 16

Se disuelven 7,5 g de clorhidróxido básico de alumi-
nio 5/6 pulverizado (Chlorhydrol Micro-Dry Powder de Reheis)
conteniendo 25 % de aluminio en 20 g de agua. A 90,8 g de una
solución de cloruro de zirconilo al 30 % (13,6 % de Zr) se
añaden 10 g de glicinato de dihidroxialuminio (Chattam
Chemical Company; 16,8 % de Al, 48,7 de glicina), mientras se
agita a 75°C durante 20 minutos. La mezcla anterior se agrega
a la solución de clorhidróxido con agitación. La solución
final se seca en estufa a 55°C bajo un vacío de 303 mm de
mercurio. El producto contiene 6,7 % de Al, 23,0 % de Zr,
8,9 % de glicina y 20,4 % de Cl.

15

20

25

30

Entre las ventajas de los complejos de esta inven-
ción se encuentra el hecho de que las sales o derivados de
aminoácidos son más básicos y mejores reguladores del pH que
los simples aminoácidos por sí mismos. Esto es debido al he-
cho de que la mayor parte de los derivados de los metales al-
calinos y alcalino-térreos, especialmente los que son inso-
lubles en agua, están hidroxilados. Como la formación de los
complejos de esta invención da lugar a un aumento del pH de
los sistemas de zirconio muy ácidos, las sales y derivados

1 de aminoácidos más básicos pueden ser utilizados en cantida-
des menores para conseguir los niveles de pH necesarios para
uso en antitranspirantes. Además, como resultado de utilizar
5 las sales y derivados de aminoácidos, se introducen en los
complejos astringentes de esta invención otros iones conoci-
dos por su actividad antitranspirante así como por su carác-
ter básico. Por ejemplo, el uso de glicinatos de dihidroxi-
aluminio da lugar a la adición de más aluminio que es muy
conocido por su actividad antitranspirante.

10 Como ya se ha indicado anteriormente, los complejos
de esta invención pueden ser utilizados en una gran variedad
de formas antitranspirantes convencionales que son aplicadas
a las axilas humanas para inhibir eficazmente la transpira-
ción. En estos preparados, el complejo debe estar presente
15 en cantidades tales que el contenido total de aluminio más
zirconio del preparado esté comprendido aproximadamente entre
1,5 y 15 % en peso (dependiendo del tipo de formulación em-
pleada), calculados como óxidos de aluminio y de zirconio.

20 Por ejemplo, pueden utilizarse soluciones acuosas de
los complejos en lociones, cremas de aceite/agua y aerosoles
co-dispensables. Los complejos de esta invención, por regla
general, no son solubles en los sistemas disolventes alcohó-
licos puros. Sin embargo, los complejos pueden ser conside-
rados para uso en disolventes hidroalcohólicos mixtos, por
25 ejemplo 75 % de etanol y 25 % de agua. Ya sea en las solu-
ciones acuosas o en los disolventes hidroalcohólicos, los
complejos de esta invención deben estar presentes en las for-
mas antitranspirantes citadas en cantidades tales que el con-
tenido total de aluminio más zirconio en el preparado sea
30 del orden del 5 al 15 % en peso aproximadamente, (calculado

1 como óxidos de aluminio y de zirconio) o del 10 al 30 % en peso de ingrediente activo (calculado sobre los sólidos).

5 Los complejos de esta invención también pueden ser utilizados en los ahora populares pulverizadores en aerosol de polvo en aceite. Los sistemas de polvo en aceite comprenden la dispersión de un polvo antitranspirante finamente dividido, como los complejos secos de esta invención, en un líquido orgánico polar no solubilizante tal como un éster, que sirve como medio dispersante y como emoliente. El líquido
10 líquido orgánico cubre o moja las partículas de polvo volviéndolas más densas y más oclusivas y/o sustantivas para la región axilar. Esta suspensión de polvo en aceite primaria, conocida como "concentrado", también puede contener un agente suspensor o anti-compactador tal como Cab-O-Sil o Bentone 34, para impedir que la fase dispersa se sedimente y se aglomere irreversiblemente. Los llamados preparados "extra-secos" emplean menores cantidades de emoliente y mayores cantidades de polvo seco, por ejemplo talco. Finalmente, después de agitación dinámica, el concentrado viscoso generalmente se mezcla con alrededor de nueve veces su peso de una mezcla de
15 propelentes comunes.
20

25 Cuando se utilizan en los pulverizadores de aerosol de polvo en aceite, los complejos de esta invención deben estar presentes en el preparado acabado en una proporción de aproximadamente el 1 al 6 % en peso y preferiblemente alrededor del 1,5 al 3 % en peso en total de aluminio más zirconio, calculados como óxidos. Una suspensión aerosol de polvo en aceite típica debe emplear alrededor del 5 % en peso/peso del ingrediente activo (complejo seco) o alrededor de
30 2,5 % de óxidos totales.

1

Los preparados antitranspirantes típicos que emplean los complejos de esta invención están ilustrados en la Tabla I.

5

Esta invención puede ponerse en práctica en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de los atributos esenciales de la misma y, por consiguiente, nos remitimos a las reivindicaciones del apéndice más que a la memoria anterior como indicativas del alcance de la invención.

10

15

20

25

30

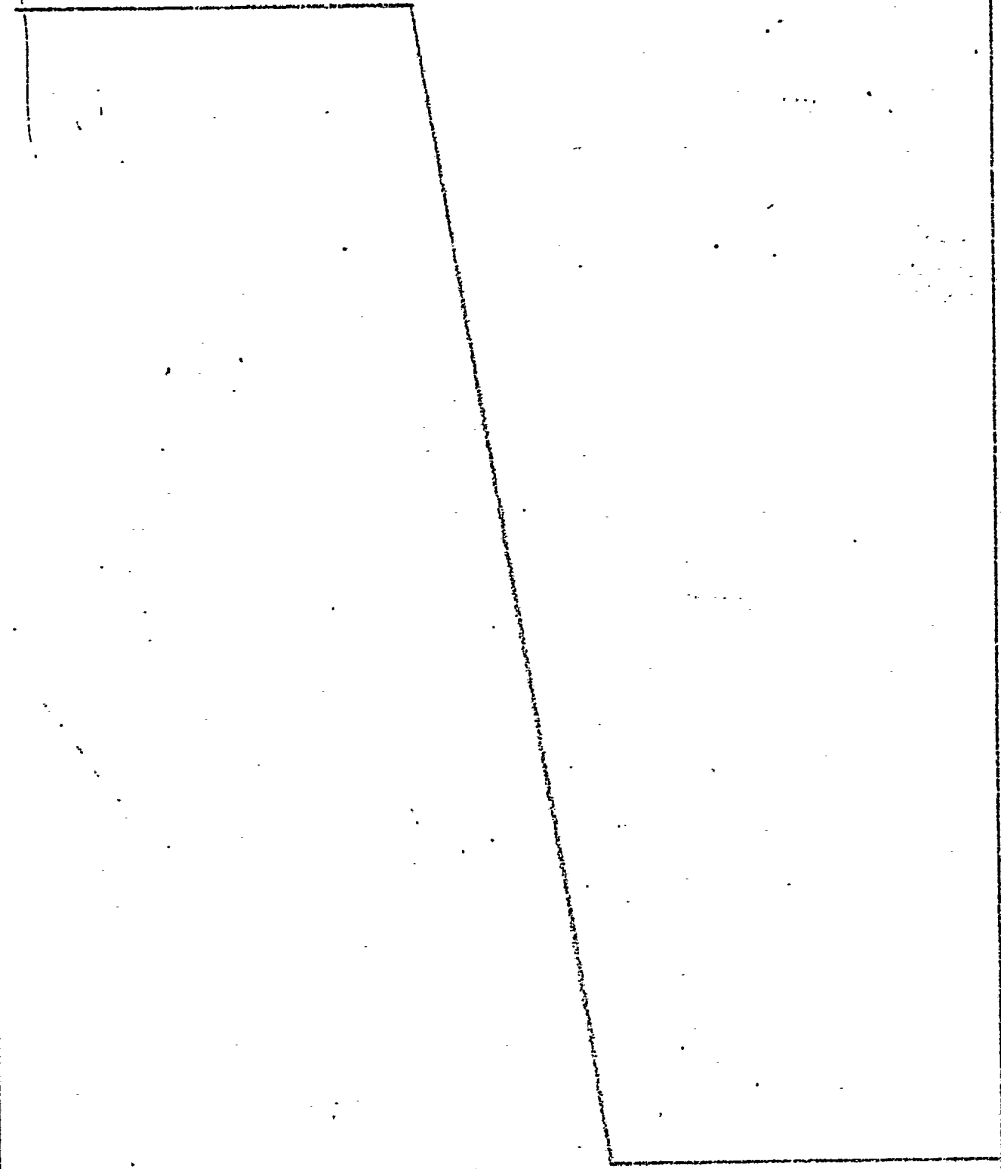


TABLA I

Preparados antitranspirantes

	Partes en peso				
	A	B	C	D	E
Ingredientes	Aerosol pol-vo en aceite	Aerosol extra seco de polvo en aceite	Pulverizador (bomba manual)	Loción de aceite en agua	Crema de aceite en agua
<u>Ingrediente activo (antitranspirante)</u>					
Complejo del Ejemplo 1	3,5		10,0		
Complejo del Ejemplo 15		5,0		18,0	15,0
Complejo del Ejemplo 4					
Complejo del Ejemplo 12					
Miristato de isopropilo	6,0	3,0			
Cab-O-Sil M-5 (1)	0,3	0,5	0,5	c.s.	c.s.
Perfume	0,2		15,0		
Propilenglicol					
Propelente 11	45,0	45,0		66,0	56,0
Propelente 12	45,0		39,5		
Agua			35,0		
Alcohol SD-390					
Talco, farmacoepa estadounidense					
Arlacel 165 (4)		1,5			18,0
Amerchol L-101 (2)				5,0	
Solulan 98 (2)				2,0	
Myrj 52 (4)				4,0	
Alcohol cetilico				2,0	5,0
Glicerina				2,0	
Veegum HV (3)				1,0	
Preservativo				c.s.	c.s.
Esparmaceti					5,0
Dióxido de titanio					1,0

(1) Cab-O-Sil M-5 - sílice amorfa ahumada de Cabot Corp.

(2) Amerchol L-101 y Solulan 98 - derivados de lanolina de la Amerchol, Inc.

(3) Veegum HV - producto de la R.T. Vanderbilt & Co.

(4) Arlacel 165 y Myrj 52 - emulgentes no iónicos de ICI America, Atlas Chem. Div.

TABLA I

Preparados antitranspirantes

1

5

10

15

20

25

30

<u>Ingredientes</u>	A	B
	Aerosol polvo en aceite	Aerosol ex seco de polvo en aceite
<u>Ingrediente activo (antitranspirante)</u>		
Complejo del Ejemplo 1	3,5	
Complejo del Ejemplo 15		
Complejo del Ejemplo 4		5,0
Complejo del Ejemplo 12		
Miristato de isopropilo	6,0	3,0
Cab-O-Sil M-5 (1)	0,3	0,5
Perfume	0,2	
Propilenglicol		
Propelente 11	45,0	45,0
Propelente 12	45,0	45,0
Agua		
Alcohol SD-39C		
Talco, farmacoepa estadounidense		1,5
Arlacel 165 (4)		
Amerchol L-101 (2)		
Solulan 98 (2)		
Myrj 52 (4)		
Alcohol cetílico		
Glicerina		
Veegum HV (3)		
Preservativo		
Espermaceti		
Dióxido de titanio		

(1) Cab-O-Sil M-5 - sílice amorfa ahumada de Cabot Corp.
 (2) Amerchol L-101 y Solulan 98 - derivados de lanolina de la Amerchol,
 (3) Veegum HV - producto de la R.T. Vanderbilt & Co.
 (4) Arlacel 165 y Myrj 52 - emulgentes no iónicos de ICI America, Atlas

A I

Antitranspirantes

Partes en peso

	B	C	D	E
Pol- ite	Aerosol extra seco de polvo en aceite	Pulverizador (bomba ma- nual)	Loción de aceite en agua	Crema de aceite en agua
	5,0	10,0	18,0	15,0
	3,0			
	0,5			
		0,5	c.s.	c.s.
		15,0		
	45,0			
	45,0			
		39,5	66,0	56,0
		35,0		
	1,5			18,0
			5,0	
			2,0	
			4,0	
			2,0	
			2,0	5,0
			1,0	
			c.s.	c.s.
				5,0
				1,0

de la Amerchol, Inc.

America, Atlas Chem. Div.

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
debera recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la producción de composiciones astringentes útiles como antitranspirantes que comprende las etapas de formación de un complejo soluble en agua de un compuesto básico de aluminio, un compuesto de zirconio seleccionado entre las oxisales de zirconio, la hidroxisales de zirconio y sus mezclas y un compuesto amínico seleccionado entre las sales alcalinas e hidroxisales de aminoácidos, ajustar la relación molar del aluminio/zirconio a alrededor de 10:1 a 1:10, y ajustar el contenido de sal de ácido amínico de dicho complejo para proporcionar un pH de por lo menos alrededor de 3, cuando dicho
10 complejo está entre el 5 y el 15 por ciento del peso de la solución acuosa (basado en los oxidos de aluminio y zirconio).

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el pH y la concentración de aluminio en dicho complejo se ajusta agregando cloruro de aluminio a la mezcla de reacción.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho complejo está formado por la adición de dichos componentes en forma conjunta en una solución acuosa.

25 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dichos ingredientes son agregados en cualquier orden.

30 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se utiliza un compuesto amínico insoluble

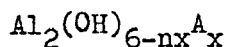
1 ble en agua y es el último ingrediente que se agrega.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se agregan varios ingredientes con agitación y calor moderado.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque dicho calor moderado es de un máximo de alrededor de 75 a 85° centígrados.

10 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho complejo se seca hasta formar un sólido friable.

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho compuesto básico de aluminio está seleccionado entre el grupo que responde a la fórmula empírica general:



15 don de x puede variar entre más de 0 y menos de 6, 6-nx es superior o igual a 0, n es la valencia de A y A está seleccionado entre el grupo formado por haluros, nitrato, sulfato, sulfato y mezclas de los mismos.

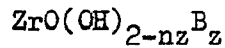
20 10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde x varia entre 1 y 2 aproximadamente.

11. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde A es cloruro.

25 12. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde el compuesto básico de aluminio es un complejo de fenol-sulfonato de un compuesto básico de aluminio descrito en la reivindicación 9.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho compuesto de zirconio está seleccionado entre el grupo que responde a la fórmula empírica general:

1



5

donde z puede variar entre 0,9 y 2, n es la valencia de B, 2-nz es superior o igual a 0 y B está seleccionado entre el grupo formado por haluros, nitrato, sulfamato, sulfato y mezclas de los mismos.

10

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde B es cloruro y z es aproximadamente 1.

15. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde B es cloruro y z es aproximadamente 2.

15

16. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dichas sales alcalinas e hidroxisales de aminoácidos derivan de aminoácidos en los que el número de grupos amino es igual al número de grupos carboxilo en la molécula.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16, donde dichas sales alcalinas e hidroxisales están seleccionadas entre el grupo formado por glicinatos, β -alaminatos, DL-valinatos, arginatos, L-(-)-prolinatos y mezclas de los mismos.

20

18. Un procedimiento según la reivindicación 16, donde el compuesto amínico es una sal alcalina en la que el catión está seleccionado entre el grupo formado por sodio, potasio, amonio, magnesio, calcio y mezclas de los mismos.

25

19. Un procedimiento según la reivindicación 16, donde el compuesto amínico es una hidroxisal seleccionada entre el grupo formado por glicinato de dihidroxialuminio, glicinato de monohidroxialuminio, compuestos de aluminio-magnesio-hidroxiglicina y mezclas de los mismos.

R97

30

20. Un procedimiento según la reivindicación 1, don-

1 de la relación molar Al/Zr es aproximadamente 1:1 a 4:1.

21. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho complejo también contiene cloruro de aluminio.

5 22. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde dicho complejo se encuentra en forma de un polvo.

23. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPOSICIONES AS-
TRINGENTES UTILES COMO ANTITRANSPIRANTES.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veintinueve páginas mecanografiadas.

Madrid 22 de noviembre 1974
BERNARDO UNGRIA
p.p.

15



20

25


30

30