



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106982 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099116590

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K8/27 (2006.01)* *A61K8/73 (2006.01)*
A61Q11/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/26 美國 61/181,116

(71)申請人：美國棕欖公司 (美國) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)
美國

(72)發明人：柏依德 湯瑪士 BOYD, THOMAS J. (US)；肯貝爾 湯瑪士 CAMPBELL, THOMAS S. (US)；費雪 史帝芬 FISHER, STEVEN W. (US)；普蘭西 麥可 PRENCIPE, MICHAEL (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 45 頁

(54)名稱

增進可溶性鋅的量之口腔保健調配物

ORAL CARE FORMULATIONS THAT ENHANCE AMOUNT OF SOLUBLE ZINC

(57)摘要

本發明敘述一種口腔保健組成物及方法，其中組成物包含薄膜或複數個薄膜碎體載於載體中。薄膜或複數個薄膜碎體包括鋅化合物且載體包括多醣及順丁烯二酐共聚物。組成物及方法提供優勢，包含增加消費者可接受性；改良鋅溶解性，因而允許使用較低量的鋅化合物及降低與鋅有關聯的不利苦澀；減少由鋅離子存在引起之不利反應；增進美觀；改良活性或其他官能材料之穩定性；及控制活性材料例如鋅之輸送中之一或多個。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201106982 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：099116590

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl. : *A61K8/27 (2006.01)*

A61K8/73 (2006.01)

A61Q11/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/26 美國

61/181,116

(71)申請人：美國棕欖公司 (美國) COLGATE-PALMOLIVE COMPANY (US)

美國

(72)發明人：柏依德 湯瑪士 BOYD, THOMAS J. (US)；肯貝爾 湯瑪士 CAMPBELL, THOMAS S. (US)；費雪 史帝芬 FISHER, STEVEN W. (US)；普蘭西 麥可 PRENCIPE, MICHAEL (US)

(74)代理人：黃慶源；陳彥希

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 45 頁

(54)名稱

增進可溶性鋅的量之口腔保健調配物

ORAL CARE FORMULATIONS THAT ENHANCE AMOUNT OF SOLUBLE ZINC

(57)摘要

本發明敘述一種口腔保健組成物及方法，其中組成物包含薄膜或複數個薄膜碎體載於載體中。薄膜或複數個薄膜碎體包括鋅化合物且載體包括多醣及順丁烯二酐共聚物。組成物及方法提供優勢，包含增加消費者可接受性；改良鋅溶解性，因而允許使用較低量的鋅化合物及降低與鋅有關聯的不利苦澀；減少由鋅離子存在引起之不利反應；增進美觀；改良活性或其他官能材料之穩定性；及控制活性材料例如鋅之輸送中之一或多個。

六、發明說明：

交叉參考相關申請案

本申請案主張 2009 年 5 月 26 日所申請美國臨時性專利申請案系列號 61/181,116 之優先權，其於此併入參考。

【發明所屬之技術領域】

背景

此申請案有關一種口腔及個人保健組成物，更特別為組成物包括一載於載體中之薄膜，其中薄膜包含活性劑。該組成物包含例如牙劑(dentifrices)。

【先前技術】

如此組成物之美觀吸引係重要者，且可對消費者接受及使用具有顯著影響。美觀效果已被承認於消費者接受許多產品上擔任重要角色。雖然如此產品已符合消費者認可，但技藝探索進一步改良美觀效果以及此等產品之化妝與治療利益。甚至，許多技藝中已知之如此組成物缺乏一或多種特質。

無數人使用增進健康、衛生或外觀之組成物，例如口腔保健組成物、皮膚保健組成物及頭髮保健組成物。此等組成物係用於廣泛多樣化目的，包含增進個人健康、衛生及外觀，以及預防或治療人類及動物中多樣化疾病與其他狀態。

調配如此組成物存在若干挑戰。其等必須醫藥上及／或化妝上可接受於其等預期用途。含有治療活性材料之組成物較佳以有效程度輸送活性物，避免過度化學降解。相似地，含有化妝上官能材料之組成物必須在消費

者典型使用之條件下，以有效程度輸送材料至如口腔、皮膚或頭髮。

用於治療劑的口服投藥之水溶性薄膜為技藝熟知。技藝亦已知將如此薄膜用於投予呼吸清新劑，如薄荷腦。投予呼吸清新劑及／或活性醫藥劑之已知薄膜通常被包括於至少一種適合於人類消耗之水溶性聚合物及至少一種增進水溶性聚合物可濕度之化合物，其典型地選自多元醇、界面活性劑及塑化劑。例如，美國專利案號 5,948,430（其揭示以全體於此併入參考）敘述可黏著於口腔以釋放醫藥上或化妝上活性成分之單層薄膜，其中薄膜包括至少一種水溶性聚合物，至少一種選自多元醇、界面活性劑及塑化劑所組成組群之成員，至少一種化妝或醫藥上活性成分，及調味劑。

美國專利案號 5,700,478（其揭示以全體於此併入參考）敘述一種在黏膜襯裏（mucosa-lined）體腔內控制釋放物質之層合裝置，包含被包括於水溶性聚合物與水溶性塑化劑之水溶性黏著層，及敘述一種水溶性聚合物層。此專利教示一種相對緩慢溶解之多重層積層物於控制或持續釋放物質。

美國專利案號 4,900,552（其揭示以全體於此併入參考）敘述一種適合於在頰腔中延長及持續輸送活性成分之三層合薄膜。三積層物包含可水合黏性(muco-adhesive)基層、非黏著貯存層、及夾於及結合至基層與貯存層間之不透水障壁。此專利揭示延長或持續釋放物質之緩慢崩解薄膜。

美國專利案號 5,047,244（其揭示以全體於此併入參

考) 揭示一種治療劑量形式，包括含有非晶形燻製二氧化矽之無水但可水合的整體 (monolithic) 聚合物基質以及治療劑，及揭示一種牢固於聚合物基質且定義非黏著面之水不溶性障壁層。此專利未揭示迅速崩解薄膜，反而考慮能夠從控制釋放黏性(muco-adhesive)載體系統提供治療劑改良可得性之組成物。

美國專利案號 6,669,929 及美國專利申請案公開號 2003/0053962 (其各揭示以全體於此併入參考) 揭示在口腔保健組成物中有用的成薄膜劑。薄膜溶解於口中且釋放官能成分，典型為香料。

已知在溶解於口腔之薄膜中併入香料、著色劑、及若干活性成分。使用此等薄膜係藉由其本身作為呼吸清新條、牙齒美白條，或作為遍布口腔保健組成物分散之聚合物片。亦已知將鋅鹽併入牙劑調配物。使用各種鋅鹽時常受限於鋅的溶解性，當利用較高水平鋅時不受歡迎的消費者苦澀性，及一旦鋅離子對於反應係可利用之鋅反應性 (亦即鋅離子有時在調配物內造成不利反應)。

因而，有不間斷需求新穎口腔及個人保健組成物，及其等使用方法。

【發明內容】

摘述

本發明於各種具體實例中提供口腔及個人保健組成物，包括一載於載體中之薄膜，其中該薄膜包含一活性劑。在一項具體實例中，提供薄膜為複數個薄膜碎體。在各種具體實例中，本發明提供包括複述個層狀碎體於載體中之組成物。

在一項具體實例中，口腔保健組成物包括一載於載體中之薄膜、一含於該薄膜中之含鋅化合物、一多醣、及一順丁烯二酐共聚物。在較好具體實例中，口腔保健組成物係呈牙劑形式。

具體實例亦提供對有需要的人類或動物個體投予鋅化合物之方法，該方法包含對個體局部塗敷口腔保健組成物，該組成物包括一載於載體中之薄膜、一含於該薄膜中之含鋅化合物、一多醣、及一順丁烯二酐共聚物。在各種方法中，如此方法進一步包括在局部塗敷後瓦解薄膜。

本發明組成物及方法較技藝中已知組成物及方法提供優勢。該優勢包含增加消費者可接受性；改良鋅溶解性，因而允許使用較低量的鋅化合物及降低與鋅有關聯的不利苦澀；減少由鋅離子存在引起之不利反應；增進美觀；改良活性或其他官能材料之穩定性；及控制活性材料例如鋅之輸送中之一或多個。從陳述於此的敘述，本發明進一步優勢及具體實例為顯而易見。

詳述

本發明提供對人類或其他動物個體投藥或使用之組成物及方法。較佳者，欲被用於本發明之特定材料及組成物因此為醫藥上或化妝上可接受者。如此處所用，該「醫藥上可接受」或「化妝上可接受」成分為適合用於人類及／或動物以在無過度不利副作用下（例如毒性、苦澀味道、刺激、及過敏反應），與合理利益／風險比率相稱提供所需治療、感覺、裝飾、或化妝利益。在閱讀及解釋本發明陳述於此的敘述必須考慮下列定義及非

限定指導方針。

此處所用標題（例如「序論」及「摘要」）僅意欲在本發明揭示內一般組織論題，並非意欲限制本發明揭示或其任何態樣。特別是，「序論」中揭示之標的可包含在本發明範疇內技術態樣，且不可構成詳述先前技藝。「摘要」中揭示之標的並非發明整體範疇或其任何具體實例之詳盡或完整揭示。

此處引證參考文獻並未構成彼等參考文獻為先前技藝且與此處所揭示發明可專利性具有任何關聯之許可。此說明書敘述部分中引證之所有參考文獻以其等全體於此併入參考。

當指出發明具體實例時，敘述及特定實施例意欲僅說明之目的且非意欲限制發明範疇。詳述具有指定特徵之多重具體實例並非意欲排除具有額外特徵之其他具體實例或併入不同指定特徵組合之其他具體實例。提供特定實施例於說明如何製造、使用及實施組成物之目的，除非明確陳述詳述已完成的活動（亦即過去時態），否則本發明方法並非意欲為已或尚未執行本發明給定具體實例之代表。

如此處所用，單詞「較好」及「較佳」係指在某些情勢下提供某些優勢之發明具體實例。然而，在相同或其他情勢下，其他具體實例亦可為較佳。再者，詳述一或多種較好具體實例並非暗示其他具體實例非有用，且並非意欲從發明範疇排除其他具體實例。如此處所用，單詞「包含」及其變體意欲為非限定，以致表中詳述項目並非排除本發明材料、組成物、裝置、及方法中亦可

為有用之其他類似項目。以相似方式，敘述已知材料及方法之某些優點或缺點並非意欲將具體實例範疇限制於其等排除在外的事物。甚至，在未遭受此處討論之缺點下，某些具體實例可包含一或多種已知材料或方法。

如此處所用，術語「包括」意指可利用不影響最終結果之其他步驟及其他成分。術語「包括」含括措辭「由…組成」及「實質上由…組成」。此處所用措辭「有效量」代表在技藝中具有通常知識者之健全判斷下，化合物或組成物用量充分顯著引起正面優勢，較好為口腔健康優勢，但夠低以避免嚴重副作用，亦即提供合理利益與風險比率。使用單數識別符例如「該」或「一」並非意欲單獨限定於使用單一成分，而是可包含多重成分。

各種具體實例之口腔保健組成物較好呈牙劑形式。如遍布本敘述所用，術語「牙劑(dentifrice)」代表糊劑、凝膠、或液體調配物。牙劑可呈任何所需形式，例如深條紋、表面條紋、多層、具有凝膠圍繞糊劑、或其任何組合。口腔保健組成物中所含的薄膜可呈任何所欲形狀或結構，包含多重小條或一個連續條。

如遍布本敘述所用，措辭「載體」或「水性載體」代表此處使用之任何安全及有效材料。該材料包含例如增稠劑、潤濕劑、離子活性成分、緩衝劑、抗結石劑、研磨拋光材料、過氧化物來源、鹼金屬碳酸氫鹽、界面活性劑、二氧化鈦、著色劑、香味系統、甜味劑、抗微生物劑、草本劑、減感劑、色斑還原劑、及其混合物。

除非另予指明，否則此處所用所有百分率及比率係基於口腔保健組成物之重量。除非另予指明，否則所有

測量係於 25°C 完成。

本發明提供口腔或個人保健組成物，包括一載於載體中之薄膜，其中薄膜包括鋅化合物。如此處所指，「口腔或個人保健組成物」為適合投藥或塗敷於人類或動物個體之任何組成物，用以增進個體健康、衛生或外觀，包含預防或治療任何生理狀態或失調，及提供感覺、裝飾、或化妝利益及其組合。此處提供者中，組成物包含口腔保健組成物、皮膚保健組成物、頭髮保健組成物、局部醫藥組成物、及眼睛組成物。此處所用「口腔保健組成物」意指預期用途可包含口腔保健、口腔衛生、或口腔外觀之組成物，或預期使用方法可包括投藥於口腔之組成物。此處所用「皮膚保健組成物」意指預期用途可包含促進或改良皮膚健康、潔淨、氣味、外觀、或吸引力之組成物。

本發明具體實例包括薄膜。如此處所指，「薄膜」為具有實質上層狀結構之材料。「層狀」結構具有或能夠具有一維或二維（如 x-或 y-向(dimensions)）實質上大於第三維（z-方向）結構厚度之尺寸。此處有用者中，層狀結構包含實質上平面、分層、或薄片形者。在一項具體實例中，層狀結構實質上為具有 x-及 y-向兩者實質上大於 z-方向的尺寸之平面。在另外具體實例中，層狀結構為非平面。在一項具體實例中，本發明薄膜包括可顯露為實質上平坦表面之實質上連續表面，雖然在若干具體實例中薄膜為變形。在該具體實例中，薄膜可具有任何若干形狀，包含具有平滑彎曲表面。

此處有用者中，薄膜可為堅硬或可塑，包括任何種

種材料，包含選自成薄膜材料、黏土、蠟及其混合物組成組群之材料。在一項具體實例中，薄膜包括成薄膜聚合物。此處有用者中，成薄膜聚合物包含選自水溶性聚合物、水可分散性聚合物、水不溶性聚合物、及其混合物組成組群之材料。

在若干具體實例中，薄膜包括至少一種成薄膜材料。在某些具體實例中，成薄膜材料為聚合物。此處有用之聚合物包含親水性聚合物及疏水性聚合物。在某些具體實例中，聚合物為水溶性聚合物。在若干具體實例中，聚合物為在使用期間（例如刷牙期間）溶解之水溶性易破裂聚合物。由於例如剪切及／或暴露於包括高濃度水之溶劑（例如唾液）的結果可發生溶解。在若干具體實例中，聚合物在水中為不溶，但藉由可分散而易破裂，亦即聚合物由於剪切的結果而分解為小碎體。在若干具體實例中，聚合物為不可溶但可澎潤。在聚合物使用期間並未破裂之形態中，聚合物可為拒水性聚合物或水性穩定親水性聚合物，例如某些類型纖維素，如紙。在若干具體實例中，薄膜碎體可包括成薄膜材料之混合物。

此處有用者中，水溶性聚合物包含纖維素醚、甲基丙烯酸酯、聚乙烯吡咯啉酮、及其混合物。在一項具體實例中，聚合物為纖維素醚，包含選自羥烷基纖維素聚合物組成組群者，例如羥丙基甲基纖維素（HPMC）、羥丙基纖維素、羥乙基纖維素、甲基纖維素、羧甲基纖維素、及其混合物。此處有用者中，其他聚合物包含聚乙烯吡咯啉酮、交聯聚乙烯吡咯啉酮、聚乙烯吡咯啉酮-

乙烯其乙酸酯共聚物、聚乙烯醇、聚丙烯酸、聚丙烯酸酯聚合物、交聯聚丙烯酸酯聚合物、交聯聚丙烯酸（如 Carbopol®）、聚環氧乙烷、聚乙二醇、聚乙烯烷基醚-順丁烯二酸共聚物（例如 Gantrez®）及羧乙烯基聚合物；天然膠，例如藻酸鈉、角叉菜膠、三仙膠、阿拉伯膠（gum acacia）、阿拉伯膠（arabic gum）、古亞膠、聚三葡萄糖、洋菜、幾丁質、幾丁聚糖、果膠、梧桐膠、玉米蛋白、大麥醇溶蛋白、麥醇溶蛋白、刺槐豆膠、黃蓍膠（tragacantha）及其他多醣；澱粉，例如麥芽糊精、直鏈澱粉、高直鏈澱粉、玉米澱粉、馬鈴薯澱粉、米澱粉、樹薯澱粉、碗豆澱粉、甘藷澱粉、大麥澱粉、小麥澱粉、糯玉米澱粉、改質澱粉（如羥丙基化（hydroxypropylated）高直鏈澱粉）、糊精、菌果聚糖、多糖（elsinan）及麩質；及蛋白質，例如膠原蛋白、乳清蛋白單離物、酪蛋白、乳蛋白、大豆蛋白及明膠。

水可分散及可膨脹聚合物之非限定實例包含改質澱粉、藻酸酯、藻酸鹽的二價或多價離子鹽。水不溶聚合物之非限定實例包含可溶於至少一種有機溶劑之聚合物，例如乙酸纖維素、硝酸纖維素、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙酸乙烯酯同元聚合物、乙基纖維素、丁基纖維素、異丙基纖維素、蟲膠、聚矽氧聚合物（如二甲基聚矽氧）、PMMA（聚甲基丙烯酸甲酯）、乙酸酞酸纖維素及天然或合成橡膠；不溶於有機溶劑之聚合物，例如纖維素、聚乙烯、聚丙烯、聚酯、聚胺基甲酸酯及耐綸。

有用於各種具體實例之薄膜可根據美國專利號 6,669,929 及美國專利申請案公開號 2003/0053962（其揭

示以全體於此併入參考)敘述之方法製造。使用技藝中已知的技術，薄膜內所含之鋅化合物可在薄膜生產期間被併入薄膜。使用此處提供之指導方針，技藝中具有通常知識者將能夠製造含有鋅化合物之薄膜。

在各種具體實例中，口腔保健組成物包括複數個載於載體中之層狀薄膜碎體。在一項具體實例中，組成物包括薄膜，其中薄膜包括薄膜材料之層狀碎體。在一項具體實例中，組成物包括載體，其具有分布在那裡複數個層狀碎體，其中碎體包括基質及官能鋅化合物材料。在該具體實例中，基質包括薄膜。該碎體可為任何種種形狀或形式，包含半固體或固體離散部分、碎體、顆粒、片、或其組合。在各種具體實例中，薄膜包括第一複數個碎體及第二複數個碎體，其中在組成或外觀中，第一複數個碎體與第二複數個碎體不同。組成或外觀中之如此差異可呈碎體組成之任何態樣，(如不同薄膜成分、不同官能材料、不同調配物著色劑)、不同外觀(如形狀、顏色、紋理、折射率、反射率)、或其組合。

在各種具體實例中，碎體展現可感知對比於載體。可感知對比可為感覺對比，例如眼睛對比、觸覺對比、味覺對比、或嗅覺對比。在若干形態中，眼睛對比可為顏色對比或折射率或反射率之差異。在若干形態中，顏色對比可由一或多種包括不同組成成分之著色劑給予。在各種具體實例中，本發明提供包括複數個薄膜碎體於載體之組成物，其中該碎體為看得見可鑑別。如此處所指，「看得見可鑑別」指的是碎體之一或多個特徵造成碎體較好對裸眼具有不同物理外觀，其與負載碎體的載

體有關。該特徵包含顏色、不透明、折射率、反射率、尺寸、形狀、及其組合。

在各種具體實例中，碎體具有非隨機形狀。在一項具體實例中，「非隨機」形狀為由定型、切割或對碎體給予特定形狀的其他成形方法之生產方法引起的形狀。在該具體實例中，非隨機形狀區別由簡單沉澱或研磨材料引起的如此形狀。在一項具體實例中，「非隨機」形狀為「重複」，其中組成物包括具有實質上相同形狀之複數個碎體。該重複形狀可具有任何種種形式，且可基於種種美觀或功能準則選擇。在某些具體實例中，薄膜碎體形狀可為可辨認的形狀。在某些具體實例中，薄膜碎體可包括非隨機形狀。如此形狀包含簡單幾何形狀，例如多邊形及橢圓形，例如三角形、四邊形（例如正方形、矩形、菱形）、五邊形、六邊形、卵形及圓形。在一項具體實例中，重複形狀為正方形。在其他具體實例中，重複形狀包含代表性外形或有生命或無生命物體之形狀，例如星、心寶石、花、樹、酢醬草、字母、數字、動物、人及臉。在各種具體實例中，組成物包括單一重複形狀。在其他具體實例中，組成物包括具有複數個重複形狀之複數個碎體。在一項具體實例中，本發明組成物包括複數個具有第一重複形狀之第一薄膜碎體及複數個具有第二重複形狀之第二薄膜碎體，其中第一重複形狀與第二重複形狀不同。

在各種具體實例中，碎體尺寸並非關鍵，且可按照任何種種準則決定，包含生產方便、對視覺外觀的影響、表面積、對組成物中紋理的影響、及其組合。在若干具

體實例中，薄膜碎體在最長向(dimension)中長度可高至約 1 吋(25.4mm)。如此處所指，「長向(long dimension)」為碎體大小於長度或寬度（亦即於 x-及 y-向，當碎體為平面形狀或變形為平面形狀）呈實質上垂直於「厚度」或碎體最短向（亦即 z-向）之大小。欲了解在包括複數個碎體之各種具體實例中，碎體可由於種種因素依尺寸範圍存在，該因素包含尺寸隨機變化、生產耐受性、及通過篩分或相似方式的有意尺寸分類或混合碎體。如此處所指，尺寸指的是在給定的複數個碎體中碎體平均尺寸。

在各種具體實例中，碎體於長向為約 0.2mm 至約 15mm。在各種具體實例中，碎體長量綱為 0.2mm 至約 10mm，約 0.5mm 至約 10mm，約 0.8mm 至約 8mm，約 0.9mm 至約 5mm，約 1.0mm 至約 5mm，或約 1.5mm 至約 2.5mm。在若干具體實例中，碎體長向為至少約 3mm，且可為約 6mm 至約 13mm。在某些具體實例中，複數個薄膜碎體於最長向大於約 600 微米。在某些具體實例中，複數個薄膜碎體於最長向大於約 1 毫米。

在各種具體實例中，本發明碎體具有約 1 密耳（千分之一吋，25.4 微米）至約 3 密耳（76.2 微米）厚度。在各種具體實例中，碎體具有厚度少於約 4 密耳或少於約 100 微米及約 0.1 密耳(2.54 微米)高至約 10 密耳(254 微米)，約 0.5 密耳（12.7 微米）高至約 5 密耳（127 微米），約 1.4 密耳(35.6 微米)至約 2.0 密耳(50.8 微米)。

在若干具體實例中，本發明組成物包括具有長寬比至少約 5：1 之碎體。如此處所指，碎體「長寬比(aspect

ratio)」為可圍住物體之最小虛構球體直徑與可完全在物體內部且與物體表面正切之最大虛構球體直徑的比率。例如，球體長寬比為 1:1；在另外實例中，長 2 吋(50.8mm) 及直徑 1/4 吋(6.35mm) 之圓柱長寬比係些微超過 8:1；在又另外實例中，本發明厚度 1 密耳(25.4 微米)、長度 1 吋(25.4mm)、及寬度 1 吋(25.4mm) 之薄膜碎體具有長寬比約 1414:1。

在若干具體實例中，本發明組成物包括具有長寬比至少約 10:1 之碎體。在各種具體實例中，碎體具有長寬比約 5:1 至約 10,000:1，約 5:1 至約 500:1，約 10:1 至約 1,000:1，約 10:1 至約 100:1，約 20:1 至約 100:1，或約 25:1 至約 35:1。

在各種具體實例中，薄膜包括對薄膜、組成物、或兩者給予顏色之調配物著色劑。在各種具體實例中，薄膜碎體與載體對比，且為白色、黑色、或對載體背景可看見或呈對比之任何顏色。在此處有用者中，調配物著色劑包含非毒水溶性染料或顏料，例如金屬氧化物「色澱」。在某些具體實例中，著色劑係由管理代辦處批准併入食物或藥物，例如由 FDA 批准用於美國之 FD&C 或 D&C 顏料及染料。在此處有用者中，著色劑包含 FD&C 紅色 3 號(四碘螢光素之鈉鹽)、Food Red 17(6-羥基-5-{(2-甲氧基-5-甲基-4-磺苯基)偶氮基}-2-萘磺酸之二鈉鹽)、Food Yellow 13(喹酞酮或 2-(2-喹啉基)節滿二酮的單及二磺酸混合物之鈉鹽)、FD&C 黃色 5 號(4-對-磺苯基偶氮基-1-對-磺苯基-5-羥吡唑-3-羧酸之鈉鹽)、FD&C 黃色 6 號(對-磺苯基偶氮基-B-萘酚-6-單



磺酸鹽之鈉鹽)、FD&C 綠色 3 號(4-{{[4-(N-乙基-對-磺苄基胺基)-苯基]-(4-羥基-2-巰苯基)-亞甲基}}-[1-(N-乙基-N-對-磺苄基)- Δ -3,5-環己二烯亞胺]之二鈉鹽)、FD&C 藍色 1 號(二苄基二乙基-二胺基三苯基甲醇三磺酸硬石膏之二鈉鹽)、FD&C 藍色 2 號(靛藍的二磺酸之鈉鹽)、及其以各種比例之混合物。在一項具體實例中，著色劑包括水不溶無機顏料，例如二氧化鈦、氧化鉻綠、酞青綠、群青藍、三氧化二鐵、或水不溶染料色澱。在若干具體實例中，染料色澱包含 FD&C 染料之鈣或鋁鹽，例如 FD&C 綠 #1 色澱、FD&C 藍 #2 色澱、D&C 紅 #30 色澱或 FD&C 黃 #15 色澱。在某些具體實例中，水溶性染料(例如 FD&C 藍 #1)被含於水不溶聚合物內，例如聚乙烯，如聚乙烯珠中發現者(如由 Micropowders, Inc. 販售之 Microblue Spectrabeads)。在某些具體實例中，薄膜包括例如 D&C 紅 #30 之染料。在某些具體實例中，使用白色著色劑，例如二氧化鈦(TiO_2)、二氧化鈦塗布之雲母(如 Timiron)、礦物、或黏土。在某些具體實例中，著色劑為非滲出(non-bleeding)染料。在各種具體實例中，薄膜包括著色劑呈約 0.5% 至約 20 重量% 薄膜，或約 1% 至約 15 重量% 薄膜，或約 3% 至約 12 重量% 薄膜之程度。在一項具體實例中，本發明組成物包括含有第一顏色之第一複數個薄膜碎體及含有第二顏色之第二複數個薄膜碎體。較佳者，第二顏色與第一顏色不同。

在各種具體實例中，本發明薄膜於使用組成物期間崩解。在其他具體實例中，薄膜於使用組成物期間並未

崩解。在若干具體實例中，薄膜釋放材料（例如鋅化合物）於載體中。如此處所指，「崩解」指的是物理瓦解薄膜或碎體材料，以便相較於原始薄膜製造減小尺寸的薄膜或薄膜碎體。如此瓦解可通過機械、化學、或物理-化學方式。崩解可例如在使用期間由剪切、研磨、或暴露於升高溫度引起。在本發明各種牙劑具體實例中，該崩解由使用組成物於個體牙齒上刷組成物而引起。在一項具體實例中，薄膜崩解以便釋放官能材料（如此處進一步敘述）。在若干具體實例中，薄膜碎體可崩解成非視覺可鑑別之小塊。在若干具體實例中，薄膜碎體崩解以全體形成膠體或凝膠。

在各種具體實例中，除了鋅化合物外，薄膜可包括其他治療活性物。如此處所指，治療活性物為有用於預防或治療生理失調或狀態之材料。該失調或狀態包含口腔（包含牙齒及齒齦）、皮膚、頭髮、及眼睛者。特定治療活性物較好根據組成物所需效用決定。該活性物包含下列。

- A. 抗微生物劑，例如三氯沙、氯化鯨蠟基吡啶、度滅分（domiphen）溴化物、四級銨鹽、血根鹼、氟化物、阿來西定（Alexidine）、奧替尼啶（Octenidine）、EDTA、精油例如麝香草酚、水楊酸甲酯、桉樹油及薄荷腦等，
- B. 非類固醇抗炎性藥，例如阿斯匹靈、乙醯胺苯酚、伊布洛芬（ibuprofen）、凱妥普洛芬（ketoprofen）、二氟尼索（diflunisal）、非諾洛芬（fenoprofen）鈣、那普洛辛（naproxen）、妥美丁（tolmetin）鈉、吲哚美洛

辛 (indomethacin) 等，

C. 鎮咳劑，例如苯佐那酯 (benzonatate)、乙二磺酸卡臘米芬 (caramiphen edisylate)、薄荷腦、氫溴酸右旋美索芬 (dextromethorphan hydrobromide)、鹽酸氯苯達諾 (chlrophedianol hydrochloride) 等，

D. 去充血劑，例如鹽酸假麻黃鹼 (pseudoephedrine hydrochloride)、苯基麻黃鹼、苯基丙醇胺、硫酸假麻黃鹼等，

E. 抗組織胺，例如順丁烯二酸溴菲安明 (brompheniramine maleate)、順丁烯二酸氯菲安明 (chlorpheniramine maleate)、順丁烯二酸卡比諾沙明 (carbinoxamine maleate)、反丁烯二酸可利汀 (clemastine fumarate)、順丁烯二酸右旋氯菲安明 (dexchlorpheniramine maleate)、鹽酸苯海拉明 (diphenhydramine hydrochloride)、鹽酸二苯拉林 (diphenylpyraline hydrochloride)、順丁烯二酸阿撒他丁 (azatadine maleate)、檸檬酸苯海拉明 (diphenhydramine citrate)、琥珀酸杜亞拉明 (doxylamine succinate)、鹽酸普敏太定 (promethazine hydrochloride)、順丁烯二酸吡拉明 (pyrilamine maleate)、檸檬酸特比安明 (tripelennamine citrate)、鹽酸屈普利汀 (triprolidine hydrochloride)、阿伐斯汀 (acrivastine)、樂雷塔定 (loratadine)、溴菲安明 (brompheniramine)、右旋溴菲安明 (dexbrompheniramine) 等，

F. 去痰劑，例如呱芬那辛 (guaifenesin)、吐根 (ipecac)、

- 碘化鉀、一水合萜二醇 (terpin hydrate) 等，
- G. 抗腹瀉劑，例如樂必寧 (loperamide) 等，
- H. H_2 -拮抗劑，例如法莫替丁 (famotidine)、雷尼替定 (ranitidine) 等，
- I. 質子泵抑制劑，例如奧美拉唑 (omeprazole)、蘭索拉唑 (lansoprazole) 等，
- J. 一般非選擇性 CNS 鎮定劑，例如脂族醇、巴比妥酸鹽 (barbiturate) 等，
- K. 一般非選擇性 CNS 刺激劑，例如咖啡因、菸鹼、番木鱉鹼 (strychnine)、苦毒素 (picrotoxin)、伸戊基四唑等，
- L. 選擇性改質 CNS 官能之藥，例如苯妥英納 (phenyhydantoin)、魯米那 (phenobarbital)、乙苯噻啉二酮 (primidone)、卡巴馬平 (carbamazepine)、甲乙琥珀亞胺 (ethosuximide)、甲琥珀亞胺 (methsuximide)、苯琥珀亞胺 (phensuximide)、三甲雙酮 (trimethadione)、二氮平 (diazepam)、苯二氮平 (benzodiazepine)、苯乙醯脲 (phenacetamide)、苯丁醯脲 (pheneturide)、乙醯偶氮胺 (acetazolamide)、硫噻吡 (sulthiame)、溴化物等，
- M. 抗帕金森氏症藥，例如左旋多巴、金剛烷胺等，
- N. 麻醉鎮痛劑，例如嗎啡、海洛因、二氫嗎啡酮 (hydromorphone)、美托酮 (metopon)、氧化嗎啡酮 (oxymorphone)、左旋啡諾 (levorphanol)、可待因、氫化可待因 (hydrocodone)、西可酮 (xycodone)、

納洛芬 (nalorphine)、納洛酮 (naloxone)、拿淬松 (naltrexone) 等，

O. 鎮痛退熱劑，例如水楊酸鹽 (salicylate)、苯丁氮酮 (phenylbutazone)、吲哚美洛辛 (indomethacin)、非那西汀 (phenacetin) 等，

P. 精神藥物藥，例如氯丙嗪 (chlorpromazine)、左旋甲氧異丁嗪 (methotrimeprazine)、哈泊度 (haloperidol)、氯氮平 (clozapine)、蛇根鹼 (reserpine)、伊米胺 (imipramine)、苯環丙胺 (tranylcypromine)、苯乙肼 (phenelzine)、鋰等。

可用於薄膜之藥劑用量可取決於所需提供有效量藥劑之劑量。在特別好具體實例中，未使用三氯沙，以及主要抗菌劑為鋅化合物。

在各種具體實例中，此處有用之治療劑包含抗齲蛀劑、齒石控制劑、抗齒斑劑、牙周活性物、呼吸清新劑、惡臭控制劑、美白劑、抗菌劑、類固醇、消炎劑、維生素、蛋白質、調節劑、潤膚劑、止汗活性物、除臭活性物、麻醉劑、及其混合物。

在某些口腔保健具體實例中，薄膜或口腔保健組成物可包括有用於預防或治療口腔保健失調或狀態之口腔保健活性物。此處有用者中，口腔保健活性物包含磨料、抗齲蛀劑、齒石控制劑、抗齒斑劑、牙周活性物、呼吸清新劑、惡臭控制劑、牙齒減敏劑、唾液刺激劑、美白劑、及其組合。此處有用者中，活性材料係敘述於 Leung 等人之美國專利 6,596,298。

此處有用者中，齒石控制劑包含二鹼金屬或四鹼金

屬焦磷酸鹽，例如 $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 、 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ 及 $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ ；長鏈聚磷酸鹽，例如六偏磷酸鈉；及環狀磷酸鹽，例如三偏磷酸鈉。在若干形態中，聚磷酸鹽為 β 相焦磷酸鈣，例如揭示於 White, Jr. 之美國專利 6,241,974。在若干具體實例中，薄膜包括抗結石劑呈約 15 至 20 重量%薄膜之程度。

此處有用之氣味減少劑包含硫沉澱劑。該硫沉澱劑包含金屬鹽，例如銅鹽或鋅鹽。該鹽包含葡糖酸銅、檸檬酸鋅及葡糖酸鋅。此等鋅鹽可組合使用，或除了鋅化合物外可被包含於薄膜中。在各種具體實例中，薄膜包括硫沉澱劑呈約 0.01 至約 30 重量%薄膜，約 2 重量%至約 2.5 重量%薄膜，約 10 重量%至約 20 重量%薄膜之程度。

在某些具體實例中，薄膜及／或口腔保健組成物可包含唾液刺激劑（「多汁物(succulent)」）。該藥劑包含 Kleinberg 等人之美國專利號 4,820,506 中所揭示者。在若干形態中，唾液刺激劑可包含食物酸，例如檸檬酸、乳酸、蘋果酸、琥珀酸、抗壞血酸、己二酸、反丁烯二酸及酒石酸。在各種具體實例中，薄膜包括唾液刺激劑呈約 0.01 至約 12 重量%薄膜，約 1 重量%至約 10 重量%薄膜，約 2.5 重量%至約 6 重量%薄膜之程度。在若干具體實例中，唾液刺激劑可用於改善口腔乾燥。

在某些口腔保健具體實例中，薄膜包括其他活性材料，例如抗菌劑，如木蘭萃取物、三氯沙、葡萄籽萃取物、麝香草酚、柳酸甲酯、桉樹油、薄荷腦、蛇麻草酸(hop acids)、氯化鯨蠟基吡啶、（包含 CPC／Zn 及 CPC

+ 酶)、及松蘿酸;消炎劑,如呼吸清新劑(例如葡萄糖酸鋅、檸檬酸鋅、亞氯酸鋅、 α 紫羅蘭酮);牙齒減敏劑,如硝酸鉀、減敏聚合物、及減敏礦物;消炎劑,如木蘭萃取物、熊果酸;蘆薈、及蔓越橘萃取物;維生素,如維生素 B5(pantheon)、棕櫚酸視黃酯、葉酸、生育酚乙酸酯、及維生素 A;草藥或草本萃取物,如迷迭香、牛膝草、德國洋甘菊(chamomilla recutita)、胡椒薄荷(mentha piperita)、鼠尾草(salvia officinalis)、或沒藥(commiphora 及 myrrha);蛋白質,如奶蛋白;酶,如製造過氧化物的酶、澱粉酶、齒斑瓦解劑如木瓜酶、葡萄糖澱粉酶、葡萄糖氧化酶、及「下一代」酶;美白劑,如過氧化氫、過氧化脲、及磷酸鹽;藥物,如阿斯匹靈(乙醯柳酸)、咖啡因、及對胺苄酸乙酯;益生菌;磨料,如二氧化矽(包含高潔淨二氧化矽);抗齲蛀劑,如亞錫鹽(如氟化亞錫)或氟化胺;氧化氮合成酶抑制劑,如胍基乙基二硫化物;鈣;抗附接成分,如 polyumylphosphonic acid;防腐劑,如 Solbrol® (Bayer Chemicals AG);聚矽氧;葉綠素化合物;抗白斑劑,如 β -胡蘿蔔素;抗氧化劑,如維生素 E;及其組合。在若干具體實例中,薄膜包括該活性材料呈濃度約 0.01 至約 30 重量%薄膜,約 2 重量%至約 25 重量%薄膜,約 10 重量%至約 20 重量%薄膜。

在某些具體實例中,薄膜及/或口腔保健組成物包含防腐劑。添加防腐劑可呈用量約 0.001 重量%至約 5 重量%,較好約 0.01 重量%至約 1 重量%薄膜。防腐劑之非限定實例包含苄酸鈉及山梨酸鉀。

在某些具體實例中，使鋅化合物載於牙劑或其他組成物中懸浮之薄膜基質可從組成物中存在的反應性成分之相互作用單離此等藥劑，以致藥劑在生產及貯存期間維持實質上與反應性組成物成分分開，而當使用組成物時實質上從薄膜基質釋放。單離不僅避免可在鋅化合物與載體材料中存在的其他成分間發生之不利反應，而且避免溶解鋅化合物及過早釋放鋅離子，以及降低與使用鋅化合物有聯繫的苦澀味道。

本發明組成物包括負載薄膜或碎體之載體。如此處所指，「載體」為可負載薄膜之任何材料或組成物且適合對投予或塗敷組成物之人類或動物個體投藥或塗敷。如此處所指，「負載」指的是將薄膜嵌埋或懸浮於載體。在包括複數個碎體之各種具體實例中，負載該碎體可藉由嵌埋、懸浮、分散或其他分布碎體於載體中。在各種具體實例中，碎體係實質上均質遍布載體分布。在其他具體實例中，碎體未均質分布於載體。在某些具體實例中，分布複數個薄膜碎體係實質上等向於載體內。包含載體中分散或懸浮的複數個薄膜碎體之牙劑組成物係商業可得自 Colgate-Palmolive Company, 紐約, N.Y.之商品名 Max Fresh®或 Max White®。

薄膜包含提供鋅離子來源之鋅化合物。已發現鋅離子幫助降低齒齦炎、齒斑、敏感性、及改良呼吸利益。然而，許多鋅化合物微溶(sparingly soluble)，因此必須呈相對大量使用以提供有效量的鋅離子。不幸地，許多鋅化合物亦具有消費者討厭的苦澀性，特別是以相對高濃度使用時。本發明提供增加可溶性鋅可利用性之機制，

因而允許使用較低濃度的鋅化合物以實現相同或更有益效果。

鋅化合物存在於薄膜中使相對不溶化合物併入牙劑。牙劑調配物中薄膜作用之方法典型地根據薄膜的黏膜黏著性及薄膜隨後保留於口中，但鋅的不溶性推測在消費者刷牙 1 至 2 分鐘期間限制其有效。本發明者已發現將鋅化合物併入薄膜，與多醣及順丁烯二酐共聚物系統結合，戲劇地改良鋅的溶解性，且能夠增加鋅量達與目前銷售已被臨床證明具有抗齒斑及抗齒齦炎功效的檸檬酸鋅調配物相稱之程度。

較好具體實例之口腔組成物包含提供鋅離子來源之鋅化合物於薄膜中。鋅化合物可為可溶或微溶具無機或有機相對離子之鋅化合物。實例包含氟化物、氯化物、氯氟化物、乙酸鹽、六氟鋁酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、葡糖酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、甘胺酸鹽、焦磷酸鹽、偏磷酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、碳酸鹽、及鋅的氧化物。較佳者，鋅化合物為氧化鋅且被使用作為傳統抗菌劑（例如三氯沙）之代替物。

薄膜中所含之鋅化合物用量可從約 20 重量%至約 60 重量%、較好約 25%至約 55%、更好約 30%至約 55%、最好約 50 重量%改變。口腔組成物中所含之薄膜量亦可從約 0.1%至約 5.0%、更好約 0.25%至約 3.0%、最好約 0.5%至約 2.0 重量%薄膜之任何一點改變。全部口腔組成物中利用之鋅化合物量因此可從約 0.5 至 2.5 重量%（以組成物總重為基準）改變，典型地約 1 至約 2 重量%（以口腔保健組成物總重為基準）。

鋅離子係呈有效量得自牙劑組成物中薄膜所存在之鋅化合物。鋅離子之有效量定義為至少 1000ppm 鋅離子，較好 2,000ppm 至 15,000ppm。更佳者，鋅離子係呈用量 3,000ppm 至 13,000ppm 及甚至更好 4,000ppm 至 10,000ppm 存在。此為組成物中存在之鋅離子總量於輸送至牙齒表面。

擔任鋅離子來源之鋅化合物的適合實例為氧化鋅、硫酸鋅、氯化鋅、檸檬酸鋅、乳酸鋅、葡糖酸鋅、蘋果酸鋅、酒石酸鋅、碳酸鋅、磷酸鋅、及美國專利號 4,022,880 中所列之其他鹽。

鋅化合物可使用技藝已知的技術而被併入薄膜。例如鋅化合物可用形成薄膜的聚合物或聚合物混合物，與添加劑例如丙二醇、聚山梨醇酯 80 (Tween 80)、水、香料、著色劑等一起形成於漿液中，以及乾燥漿液以形成薄膜。製造薄膜的其他方法為已知且敘述於例如美國專利號 6,669,929 及美國專利申請案公開號 2003/0053962，其揭示以全體於此併入參考。較佳者，鋅化合物為氧化鋅且以乾薄膜呈用量約 50 重量% (以薄膜總重為基準) 存在。

具體實例之組成物可敘述為包括兩相，其中一相包括載體及第二相包括前述薄膜或碎體。此處所用術語「相」代表如物理及材料科學中了解之物理相，亦即性質與組成為均勻之材料部分。然而，此處所用之相可為不連續，亦即相可包括複數個分開成分。例如，認為相同成分之複數個聚合物薄膜碎體包括單一相。在若干具體實例中，薄膜碎體可被完全嵌埋於包括第一相之材料

內，或全部或部分暴露於第一相之表面上。例如，若組成物為包括凝膠及薄膜碎體兩者之牙劑，薄膜碎體可被凝膠全部圍繞，或部分或全部暴露於凝膠表面上。在某些具體實例中，組成物包括大於兩相。該多相組成物包含具有兩種載體者，除了如此處敘述之薄膜碎體外，其各對組成物貢獻一個相。其他多相組成物包含具有單一載體及二或多個複數個碎體者，其中複數個碎體具有不同組成。

在各種具體實例中，載體為液體、半固體或固體。「液體」可為低或高黏度之液體。液體可為在周圍條件下覺察不到流動之液體。例如，肥皂（例如一條普通洗手肥皂條）可於此被認為液體。液體可為搖變液體。此處所用「半固體」可為凝膠、膠體、或膠。如此處所用，半固體及液體為根據黏度識別之流體：半固體為高黏度流體，而液體具有較低黏度。此等兩種類型流體間沒有決定性分界線。在某些具體實例中，半固體可具有如數千 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 高之黏度。此等有用者中，載體包含液體、糊劑、軟膏、及凝膠，且可為透明、半透明或不透明。

在某些具體實例中，本發明組成物為適合投予口腔之口腔保健組成物。如此組成物包含牙劑、漱口藥、牙齒凝膠、錠劑、珠、膠、口腔條、薄荷、液體牙膏、噴霧、塗上（paint-on）凝膠、護唇膏、美白條、呼吸條、口腔咀嚼物、及其組合。此處揭示之口腔保健組成物可用於例如腔體預防、美白、齒斑預防或減少、齒齦炎預防或減少、結石控制、敏感性預防或減少、或呼吸惡臭預防或減少、及色斑預防。

載體之特定組成較好取決於組成物之預期用途。在各種具體實例中，載體為水性，包括約 5% 至約 95% 水或約 10% 至約 70% 水。在其他具體實例中，載體為實質上為非水性。在牙劑載體中，水含量可約 5% 至約 70%、約 10% 至約 50%、或約 20% 至約 40%。存在水將造成薄膜崩解，特別佳者為乾燥薄膜不含自由水，其中水量實質上為 0% 或可忽略。

載體可包括任何種種材料，包含乳化劑、增稠劑、填料、及防腐劑。在若干具體實例中，載體可包含官能或活性材料，例如上述者。在若干具體實例中，載體包括與薄膜相同的官能材料。

在一項具體實例中，載體適合使用作為牙劑。在若干具體實例中，載體包括潤濕劑，例如甘油、山梨醇、或烷二醇如聚乙二醇或丙二醇。在若干形態中，載體包括呈約 10 重量% 至約 80 重量% 或約 20 重量% 至約 60 重量% 組成物之程度的潤濕劑。此處有用者中，載體組成係揭示於 Garlick, Jr. 等人之美國專利號 5,695,746 及 Mei-King Ng 等人之美國專利號 4,839,157。

在各種牙劑具體實例中，載體包括增稠劑、膠凝劑或其組合。此處有用之增稠劑或膠凝劑包含無機、天然或合成增稠劑或膠凝劑。在若干形態中，載體包括呈總程度約 0.10 重量% 至約 15 重量% 或約 0.4 重量% 至約 10 重量% 組成物之增稠劑及膠凝劑。此處有用之增稠劑及膠凝劑實例包含無機增稠二氧化矽，例如非晶形二氧化矽，如 Zeodent[®] 165 (Huber Corporation)；鹿角菜；iota-角叉菜膠(iota-carrageenan)；黃蓍膠；或聚乙烯吡咯

淀酮。在某些具體實例中，載體包括拋光劑，例如二氧化矽、煅燒氧化鋁、碳酸氫鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣或焦磷酸鈣。在各種具體實例中，載體可為視覺上清澈組成物。

在各種包括視覺上清澈載體之牙劑組成物中，組成物包括至少一種拋光劑。此處有用者中，拋光劑包含膠狀二氧化矽（例如 Zeodent[®] 115 (Huber Corporation)）、及鹼金屬鋁矽酸鹽錯合物（亦即包括氧化鋁之二氧化矽）。在若干形態中，拋光劑可具有接近於膠凝劑與水及／或潤濕劑組合之折射率。在各種具體實例中，載體包括呈約 5 重量％至約 70 重量％組成物之程度的拋光劑。

在某些牙劑中，載體包括界面活性劑或界面活性劑混合物。此處有用者中，界面活性劑包含至少一種較高級脂肪酸單甘油酯單硫酸鹽之水溶性鹽，例如氫化椰油脂肪酸的單硫酸化單甘油酯之鈉鹽；椰油醯胺丙基甜菜鹼；較高級烷基硫酸鹽，例如月桂基硫酸鈉；烷基芳基磺酸鹽，例如十二基苯磺酸鈉；較高級烷基磺乙酸鹽，月桂基磺乙酸鈉；1,2-二羥丙烷磺酸酯之較高級脂肪酸酯；及較低級脂族胺基羧酸之實質上飽和的較高級脂族醯基醯胺，例如在脂肪酸、烷基或醯基中具有 12 至 16 個碳原子者；及其混合物。醯胺可為例如 N-月桂醯基肌胺酸，及 N-月桂醯基、N-肉豆蔻醯基、或 N-棕櫚醯基肌胺酸之鈉、鉀、與乙醇胺鹽。在各種具體實例中，載體包括呈約 0.3 重量％至約 5 重量％組成物，或約 0.5 重量％至約 3 重量％組成物之程度的界面活性劑。

本發明亦提供製造牙劑載體之方法。在一項具體實例中，將水及至少一種潤濕劑分散於傳統混合器中，直到形成第一均質凝膠相。添加拋光劑於第一均質凝膠相。混合第一均質凝膠相及拋光劑，直到形成第二均質凝膠相。添加增稠劑、香料及界面活性劑於第二均質凝膠相。此等成分係以高速於真空約 20 至 100mmHg 下混合。

本發明組成物較好穩定於正常貯存條件下。如此處所指，「穩定」指的是對一種且較好所有組成物特質（例如外觀、風味、流變性、及組成物的化學組成）缺乏顯著不利影響。較佳者，本組成物中穩定性包含組成物中薄膜（包含碎體，若有任何）之組成及物理穩定性。在各種具體實例中，包括薄膜之組成物在周圍溫度下於貯存穩定至少約兩年。然而，欲了解在若干具體實例中，在使用期間（如以上討論），例如在使用牙劑組成物刷牙期間，可崩解其他方面穩定的薄膜。

在某些具體實例中，除了如此處敘述之薄膜碎體外，組成物可包括二或多種載體，其對組成物各貢獻一個相。例如，組成物可包含薄膜碎體及條狀牙劑，例如 Wong 等人之美國專利案號 6,315,986 中所揭示者。在某些具體實例中，薄膜碎體可與條物為不同顏色以增進美觀吸引力。

本發明者已發現當使用薄膜中所含之鋅化合物時，增加全部組成物中之薄膜量（如約 0.5 重量％至約 2.0 重量％）並未增加可溶性鋅量。例如，呈用量約 0.5 重量％（以組成物總重為基準）存在之含有約 50 重量％鋅的

薄膜提供約 0.07% 可溶性鋅。以相似方式，呈用量約 2.0 重量%（以組成物總重為基準）存在之含有約 50 重量% 鋅的薄膜亦提供約 0.07% 可溶性鋅。本發明人相當意外地發現使用多醣及順丁烯二酐共聚物之組合與含鋅的薄膜一起提供幾乎 6 倍增加可溶性鋅量。

包含鋅化合物（未含於薄膜內）、三氯沙、及多醣之組成物係敘述於例如 2009 年 4 月 2 日申請標題為「牙劑組成物」之 PCT 申請案號 PCT/US09/39268，其揭示以全體於此併入參考。

順丁烯二酐共聚物較好為 Gantrez 聚合物。此等聚合物以前已被敘述為抗菌增進劑。特別好等級的抗菌增進劑包含 1：4 至 4：1 順丁烯二酐或酸與另外可聚合乙烯屬不飽和單體之共聚物。例如，典型順丁烯二酐共聚物包含具有分子量（「M.W.」）範圍 30,000 至約 5,000,000g/mol 或 30,000 至 500,000g/mol 之甲基乙烯基醚／順丁烯二酐共聚物。此等共聚物為商業可得，例如於商標 Gantrez，包含 ISP Corporation 之 Gantrez AN 139（M.W. 500,000g/mole）、AN 119（M.W. 250,000g/mole）、及 Gantrez S-97 醫藥級（M.W. 700,000g/mole）。在較好具體實例中，順丁烯二酐共聚物典型地包括具有分子量 30,000 至約 1,000,000g/mol 範圍之甲基乙烯基醚／順丁烯二酐共聚物。

當使用順丁烯二酐共聚物（例如 Gantrez 聚合物）時，鋅陽離子趨向與可存在牙劑調配物中之某些增稠劑（例如多醣）反應，特別是增稠劑呈親水膠體存在且具有與鋅陽離子藉由交聯反應可得之高濃度基（例如羧酸

根)。該反應趨向形成順丁烯二酐共聚物與例如牙劑組成物中存在作為增稠劑的任何纖維素聚合物間之離子架橋。整體配方中不能接受地高黏度由此相互作用引起。

然而，本發明人已發現使用具有低濃度反應性基(例如羧酸根)之增稠劑(例如三仙膠)作為順丁烯二酐共聚物系統之唯一增稠劑或複數個增稠劑其中一個提供較少鋅離子與順丁烯二酐共聚物間化學相互作用之部位。在沒有不能接受的黏度增加下，此依序較可能使用其他增稠系統(例如以羧甲基纖維素(CMC)或CMC/角叉菜膠配方為主)併入更高程度的鋅鹽(如氧化鋅或檸檬酸鋅)。

根據本發明較好具體實例，可調配含有負載鋅化合物的薄膜之牙劑以提供具有不同且互補作用方法之兩種活性物，且此可藉由使用包含全部或部分三仙膠之牙劑膠系統實現。由於不能接受的黏度增加之結果，在對產品美觀沒有有害影響下，牙劑可利用高程度的鋅活性物，例如藉由以相對高程度1至2重量%(以組成物重量為基準)使用氧化鋅。使用對抗齒斑及齒齦炎的檸檬酸鋅之特別好用量為2重量%，以組成物重量為基準。

在不希望受任何操作理論束縛下，當某些親水膠體亦存在於組成物時，本發明人相信鋅陽離子與順丁烯二酐共聚物系統間之任何相容性被顯著降低。此係由於順丁烯二酐共聚物與親水膠體間發生之離子橋聯，其係由鋅陽離子之二價陽離子本質所促進。利用作為增稠劑之親水膠體的羧甲基纖維素(CMC)係由於沿著骨幹之取代基用量及本質，特別傾向於此結合。為了在三氯沙

及順丁烯二酐共聚物（例如 Gantrez 產品）存在下使用鋅，較好移除或限制此反應。

CMC 及三仙膠兩者沿著其等骨幹含有羧酸根。雖然兩種材料為荷電多醣，但沿著骨幹荷電羧酸根的密度相當不同，且 CMC 較三仙膠遠高得多。例如，已知商業可得 CMC—CMC 2000S（可得自 CPKelco）—每糖殘基具有取代度 ~ 0.9 羧酸根。比較地，三仙膠每糖殘基具有取代度 < 0.4 羧酸根。與鏈有關聯之羧酸根數目重要於含有二價離子（例如 Zn^{2+} ）之混合物流變性質，由於此等離子與羧酸根錯合以形成交聯或架橋之故，以鋅離子交聯至兩個相對羧酸根。

此等鍵聯不僅可從 CMC 上發現的羧酸根形成，而且可從其他增稠劑中（例如 *i*-角叉菜膠）發現的硫酸根形成。如此鍵聯可造成鏈的鏈間締合（interchain association）及形成可戲劇地增加聚合物種的黏度及溶解度之大網路。

部分地，本發明人已發現在牙劑中以三仙膠取代 CMC 可減少適用為網路形成之離子鍵聯數目，隨後導致降低配方黏度（展現為組成物稠度），同時維持併入 CMC 膠系統的牙劑之相似流變特性。二擇一地，在另外具體實例中，不管 Zn^{2+} 陽離子之存在，使用羥乙基纖維素（HEC）—未荷電水溶性纖維素衍生物—可移除離子橋聯之所有可能性且可製造可比較稠度之牙劑調配物。

在某些具體實例中，多醣增稠劑沿著多醣骨幹每糖殘基單元具有至多 0.5 荷電基。對於進一步資訊，參見 2009 年 4 月 2 日申請之 PCT 申請案號

PCT/US2009/039268，其於此併入參考。

此處敘述之具體實例中有用的多醣因此較好包括至少一種三仙膠及羥乙基纖維素。多醣增稠劑典型地由至少一種三仙膠及羥乙基纖維素組成。較佳者，多醣增稠劑由呈用量 0.1 至 1.5 重量%（以組成物重量為基準）、較好 0.5 至 1 重量%組成物存在的三仙膠組成。

牙劑組成物傳統包含提供牙劑所需流變性質之增稠劑，以便牙劑可貯存於分配容器一段時間，且其後被使用者從那裡可靠地分發。牙劑較好應具有不僅被分發而且在刷牙期間於口腔內展現可接受一致性之正確黏度。典型增稠劑包含改質纖維素，例如羧甲基纖維素（CMC），及其他多醣或膠成分。

多醣增稠劑可包括至少一種三仙膠及羥乙基纖維素。多醣增稠劑典型地由至少一種三仙膠及羥乙基纖維素組成。較佳者，多醣增稠劑由呈用量 0.1 至 1.5 重量%（以組成物重量為基準）、較好 0.5 至 1 重量%組成物存在的三仙膠組成。然而，可存在較少量的額外增稠劑，例如角叉菜膠、黃蓍膠、澱粉、聚乙烯吡咯啉酮、羥乙基丙基纖維素、羥丁基甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素鈉（CMC 鈉）及膠狀二氧化矽。在一項具體實例中，增稠劑濃度範圍為 0.1 重量%至 5 重量%（以組成物重量為基準）。在另外具體實例中，增稠劑濃度範圍為 0.5 重量%至 2 重量%（以組成物重量為基準）。

在某些具體實例中，口腔保健組成物中多醣增稠劑／順丁烯二酐共聚物之用量為 0.5 重量%至 5 重量%。

在若干具體實例中，載體中亦包含焦磷酸鹽材料。焦磷酸鹽材料可為焦磷酸鈉或焦磷酸四鈉材料(TSPF)。

本發明人已發現未預期地組合多醣增稠劑及順丁烯二酐共聚物系統且戲劇地增加薄膜中存在之鋅溶解性。此允許以不會產生消費者苦澀性問題且同時提供增加治療及清新呼吸利益之用量使用鋅來源。相對惰性多醣增稠劑及順丁烯二酐共聚物系統亦不被認為在正常產品儲存壽命／使用期間瓦解產品中含鋅薄膜之穩定性。

具體實例亦提供製造包括薄膜載於載體的組成物之方法。在各種具體實例中，複數個碎體與載體組合。在若干形態中，可混合載體與複數個薄膜碎體。在若干形態中，混合可包括緩慢攪拌。在一個較好具體實例中，製造組成物之方法包含下列，該組成物包括具有複數個層狀碎體分布其中的載體：

- (a) 提供包含多醣增稠劑及順丁烯二酐共聚物之載體；
- (b) 將含鋅化合物之層狀薄膜碎體添加至載體以形成混合物；及
- (c) 均質化混合物。

如此處所用術語「均質化」指的是碎體與載體之摻合物達到碎體實質上均勻分布於載體中。然而，應注意所得組成物仍保持兩相組成物特徵。均質化可使用任何種種傳統均質機完成。

在另外方法中，將薄膜添加於載體成分（如於牙劑用之潤濕劑）。然後可製造載體剩餘物，以及然後將薄膜混合物添加於載體。

此處敘述之某些具體實例亦提供對人類或動物個體投予鋅化合物之方法。如此處所指，「投予」指的是組成物塗敷或投予個體之任何方法。在各種具體實例中，投予為局部，其中組成物係塗敷於個體外部表面，例如口腔表面（如牙齒、齒齦、及舌頭）。投藥之特定途徑及方法將當然取決於組成物之預期用途。

在各種具體實例中，本發明提供對有需要人類或動物個體投予官能材料之方法，包括對該個體局部塗敷包括薄膜載於載體之組成物，其中該薄膜包括官能材料。在一項具體實例中，方法額外包括在局部塗敷薄膜後瓦解薄膜。如此瓦解可藉由任何種種方法完成，包含化學及／或機械方式。化學方式包含藉由與水或投藥部位存在之材料（如口腔保健應用中之唾液）接觸而降解薄膜。物理方式包含在使用期間（如牙劑應用中之刷牙）對組成物應用物理能量所製造之攪動、研磨、及剪切力。

在各種具體實例中，本發明提供治療口腔保健狀態之方法。如此處所指，「口腔保健狀態」為藉由投予組成物於口腔可預防或治療之任何失調或病症，包含牙齒、口腔黏膜、齒齦及舌頭之失調或病症。如此病症包含齲蛀、齒齦炎、牙周病、及化妝狀態（例如變黃及惡臭）。

【實施方式】

藉由參考下列非限定實施例可進一步了解此處敘述之具體實例。

實施例 1

表 1 中，此實施例說明如何改變含有相同量鋅化合

物之薄膜量（50 重量％）並未增加可得可溶鋅量。

根據美國專利案號 6,669,929 及美國專利申請案公開號 2003/0053962 概述之程序製造薄膜，其中薄膜含有 50 重量％氧化鋅（以乾重為基準）。含有 50 重量％氧化鋅之薄膜可如 2009 年 5 月 26 日申請標題為「較高裝載的含鋅薄膜」之美國臨時性專利申請案號 61/181,124（代理人備忘錄號 8856-00-OC）敘述製備，其揭示以全體於此併入參考。從申請案號 61/181,124 製造 50 重量％氧化鋅之配方及程序係重現如下。

配方

材料	供應商	漿重％	乾重
羥丙基甲基纖維素 HPMC E5	Dow Chemical	6.2	16.8
羥丙基甲基纖維素 HPMC E50	Dow Chemical	5.6	15.2
氧化鋅（AZO 66USP）	US Zinc	18.7	50.2
丙二醇	Univar	5	13.7
聚山梨醇酯 80	Croda	0.3	0.8
薄荷腦		1.2	3.3
水（DI）	—	63	—
總計（％）	—	100	100

使去離子水加熱至 80℃ 製備漿液。將約一半配方量的水添加至燒杯。其次，添加 HPMC E5 並以高架混合器混合直到聚合物潮濕。然後添加 HPMC E50，以及混合漿液 20 分鐘，並間歇刮擦燒杯壁以確保聚合物合併。然後 ZnO 粉末與剩餘量的水一起添加。混合 15 分鐘後，

添加丙二醇及聚山梨醇酯 80。在混合額外 20 分鐘後完成漿液。用 SpeedMixer™ DAC 150 FVZ 以 1800rpm 混合 5 分鐘而移除漿液中氣泡。如美國專利號 6,669,929 敘述然後鑄型及乾燥薄膜。

然後將薄膜併入商業可得已知為 Max Fresh® 的牙劑，商業可得自 Colgate-Palmolive Company, 紐約, NY。下表中所列之產品為具多樣化用量薄膜之 Max Fresh 產品（各薄膜含有 50 重量%氧化鋅），或含有 1 重量%氧化鋅之 Max Fresh。

表 1

產物	可溶性鋅	總計鋅
0.5% 薄膜 (50% Zn)	0.07%	0.16%
1.0% 薄膜 (50% Zn)	0.06%	0.41%
2.0% 薄膜 (50% Zn)	0.07%	0.92%
1.0% 氧化鋅粉末	0.07%	0.71%

表顯示可溶性鋅程度並未展現劑量反應（亦即較大程度的薄膜並未增加牙劑中可溶性鋅程度）。此外，表顯示含氧化鋅的薄膜較不被含於薄膜下直接添加於牙劑調配物之相稱量氧化鋅粉末並未提供不同程度的可溶性鋅。

實施例 2

此實施例說明如何添加三仙膠／Gantrez 聚合物系統（有及無焦磷酸四鈉（TSP））較上述表 1 所示者戲劇地增加可溶性鋅程度。用於 MaxFresh 牙劑基的載體部分之三仙膠／Gantrez 聚合物用量為約 1.95 重量%。

表 2

產物	可溶性鋅	總計鋅
2.0% 薄膜 (50% 氧化鋅) 無 TSP	0.30%	1.00%
2.0% 薄膜 (50% 氧化鋅) 有 TSP	0.23%	0.90%

如表 2 所示，使用三仙膠／Gantrez 聚合物系統在給予約相同所用總鋅量下增加可溶性鋅量從 0.07% 至約 0.30% 或 0.23%。此量幾乎 4 倍增加可得的可溶性鋅量。

實施例 3

表 3 中，此實施例說明含氧化鋅的薄膜之各種組合，各含有 50 重量%氧化鋅，與三仙膠／Gantrez 聚合物系統之各種濃度一起（表 3 中稱作為「Gantrez」），及使用 TSP。

表 3

薄膜濃度	Gantrez 濃度	TSP	可溶性鋅
2	1.95	有	0.30%
2	1.95	無	0.23%
2	1.5	有	0.24%
2	1	有	0.18%
2	1.5	無	0.17%
2	1	無	0.15%
1	1.95	有	0.22%
0.5	1.95	有	0.14%
1	1.95	無	0.16%
0.5	1.95	無	0.12%
2	0	有	0.06%

反應表面分析指出在少許或無顯著相互作用期限

下，薄膜濃度及 Gantrez 濃度為決定可溶性鋅數值兩項因素。表 3 顯示有關可溶性鋅，1% 或甚至 0.5% 薄膜可以使用三仙膠／Gantrez 聚合物系統，較不具聚合物系統之 2% 薄膜（表 3 中底端比較數值）提供更大鋅可得性。甚至，三仙膠／Gantrez 聚合物系統提供幾乎 6 倍增加可得的鋅，從未利用聚合物系統時 0.05% 可溶性鋅至利用聚合物系統時 0.30% 可溶性鋅。

此處敘述之實施例及其他具體實例為示範且未意欲限制敘述本發明組成物及方法之完全範疇。在本發明範疇內可做成特定具體實例、材料、組成物及方法之相等變更、改質及變化而有實質上相似結果。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：99116590

※申請日：99.5.25

※IPC 分類：

A61K 8/27 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

增進可溶性鋅的量之口腔保健調配物

ORAL CARE FORMULATIONS THAT ENHANCE
AMOUNT OF SOLUBLE ZINC

二、中文發明摘要：

○

本發明敘述一種口腔保健組成物及方法，其中組成物包含薄膜或複數個薄膜碎體載於載體中。薄膜或複數個薄膜碎體包括鋅化合物且載體包括多醣及順丁烯二酐共聚物。組成物及方法提供優勢，包含增加消費者可接受性；改良鋅溶解性，因而允許使用較低量的鋅化合物及降低與鋅有關聯的不利苦澀；減少由鋅離子存在引起之不利反應；增進美觀；改良活性或其他官能材料之穩定性；及控制活性材料例如鋅之輸送中之一或多個。

○ 三、英文發明摘要：

An oral care composition and method are described in which the composition includes a film or a plurality of film fragments entrained in a carrier. The film or plurality of film fragments comprises a zinc compound and the carrier comprises a polysaccharide and a maleic anhydride copolymer. The composition and methods provide benefits including one or more of increased consumer acceptability, improved solubility of zinc thus permitting the use of lower amounts of zinc

compounds and reducing the adverse astringency associated with zinc, decreased adverse reactions brought about by the presence of zinc ions, enhanced aesthetics, improved stability for active or other functional materials, and controlled delivery of active materials such as zinc.

七、申請專利範圍：

1. 一種口腔保健組成物，包括一載於載體中之薄膜，一含於該薄膜中之含鋅化合物，一多醣增稠劑，及一順丁烯二酐共聚物。
2. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，其中該薄膜係以 0.1 重量%至 5 重量%的組成物之用量存在。
3. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該薄膜含有 20 重量%至 60 重量%的含鋅化合物。
4. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該含鋅化合物為至少一種選自氧化鋅、硫酸鋅、氯化鋅、檸檬酸鋅、乳酸鋅、葡糖酸鋅、蘋果酸鋅、酒石酸鋅、碳酸鋅、磷酸鋅、及其混合物之含鋅化合物。
5. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該含鋅化合物包括氧化鋅。
6. 如前述申請專利範圍任一項之口腔保健組成物，進一步包括鋅呈 0.5 至 2.5 重量%之用量，以組成物總量為基準。
7. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該薄膜包括兩種不同分子量的羥丙基甲基纖維素之組合。
8. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該薄膜進一步包括丙二醇及聚山梨醇酯 80。
9. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該多醣增稠劑沿著多醣骨幹每糖殘基單元具有至多 0.5 荷電基。
10. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其

中該多醣增稠劑包括三仙膠。

11. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中該順丁烯二酐共聚物包括一具有分子量 30,000 至 5,000,000g/mol 之甲基乙烯基醚／順丁烯二酐共聚物。
12. 如前述申請專利範圍中任一項之口腔保健組成物，其中口腔保健組成物中多醣增稠劑／順丁烯二酐共聚物之用量為 0.5 重量％至 5 重量％。
13. 如申請專利範圍第 1 項之口腔保健組成物，其中
 - a) 該薄膜包括兩種不同分子量的羥丙基甲基纖維素、丙二醇、及聚山梨醇酯 80 之組合；
 - b) 該薄膜含有 20 重量％至 60 重量％的含鋅化合物；
 - c) 該薄膜係以 0.1 重量％至 5 重量％的組成物之用量存在；
 - d) 該含鋅化合物包括氧化鋅；
 - e) 該多醣增稠劑包括三仙膠；
 - f) 該順丁烯二酐共聚物包括具有分子量 30,000 至 5,000,000g/mol 之甲基乙烯基醚／順丁烯二酐共聚物；及
 - g) 口腔保健組成物中多醣增稠劑／順丁烯二酐共聚物之用量為 0.5 重量％至 5 重量％。
14. 一種製造前述申請專利範圍中任一項口腔保健組成物之方法，包括：
 - (a) 提供包含多醣增稠劑及順丁烯二酐共聚物之載體；
 - (b) 將含有含鋅化合物之層狀薄膜碎體添加至載體

以形成混合物；及

(c) 均質化混合物。

15. 一種對有需要的人類或動物個體投予鋅化合物之方法，包括對個體局部塗敷申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之口腔保健組成物。
16. 如申請專利範圍第 15 項之方法，進一步包括在局部塗敷後瓦解該薄膜。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無