



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I499433 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：102146812

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.：

A61K8/44 (2006.01)

A61K8/58 (2006.01)

A61Q11/00 (2006.01)

A61Q15/00 (2006.01)

A61Q19/10 (2006.01)

(30)優先權：2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70489
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70492
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70498
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70501
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70505
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70506
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70513
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70521
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70525
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70534
2012/12/19	世界智慧財產權組織	PCT/US12/70537
2013/06/18	世界智慧財產權組織	PCT/US13/46268
2013/07/17	世界智慧財產權組織	PCT/US13/50845
2013/11/07	世界智慧財產權組織	PCT/US13/68852

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

美國

(72)發明人：袁紹堂 YUAN, SHAOTANG (US)；潘龍 PAN, LONG (CN)；杜桑姆 勞倫斯
DU-THUMM, LAURENCE DANIELE (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 201440797A

US 2004/0042978A1

WO 2011/123123A1

審查人員：李家旭

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：0 共 43 頁

(54)名稱

鋅胺基酸鹵化物錯合物與半胱胺酸

ZINC AMINO ACID HALIDE COMPLEX WITH CYSTEINE

(57)摘要

本發明提供組成物，例如口腔及個人保健產品，其包含(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離形式或呈口腔或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，與該組成物之製造及使用方法。

Provided are compositions, e.g., oral and personal care products, comprising (i) a zinc amino acid halide complex, and (ii) cysteine in free or in orally or cosmetically acceptable salt form, together with methods of making and using the same.

發明摘要

※ 申請案號：102146812

※ 申請日：102.12.18

※IPC 分類：A61K 8/44 (2006.01)

A61K 8/48 (2006.01)

A61Q 11/60 (2006.01)

A61Q 15/00 (2006.01)

A61Q 19/10 (2006.01)

【發明名稱】

鋅胺基酸鹵化物錯合物與半胱胺酸

ZINC AMINO ACID HALIDE COMPLEX WITH CYSTEINE

【中文】

本發明提供組成物，例如口腔及個人保健產品，其包含(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離形式或呈口腔或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，與該組成物之製造及使用方法。

【英文】

Provided are compositions, e.g., oral and personal care products, comprising (i) a zinc amino acid halide complex, and (ii) cysteine in free or in orally or cosmetically acceptable salt form, together with methods of making and using the same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

鋅胺基酸鹵化物錯合物與半胱胺酸

ZINC AMINO ACID HALIDE COMPLEX WITH CYSTEINE

【技術領域】

【0000】 本發明提供組成物，例如口腔及個人保健產品，其包含(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離形式或呈口腔或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，與該組成物之製造及使用方法。

相關申請案之交叉參考

【0001】 本申請案為下列者之部分接續申請案：在 2013 年 6 月 18 日申請之 PCT/US2013/46268；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70489；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70492；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70498；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70506；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70513；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70505；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70501；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70521；在 2012 年 12 月 19 日申請之 PCT/US2012/70534；及在 2013 年 7 月 17 日申請之 PCT/US2013/50845，將全部併入本文以供參考。

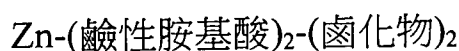
【先前技術】

【0002】 已知包含鋁或鋁/鋅之鹽類的習用型止汗劑。該等鹽類係藉由形成可堵塞小孔之聚合物錯合物而作為止汗劑起作用，從而阻斷汗水的釋出。對提供能夠堵塞小孔以阻斷汗水之尺寸的分子量錯合物、提供除臭/抗細菌效力、及具有比習用型止汗劑更低的皮膚刺激性之額外的止汗活性劑仍有需求。對在液體洗手皂和身體洗液中使用的替代之抗細菌和皮膚防護劑仍有需求。最後，對可美白及強健牙齒、延緩侵蝕、及抑制細菌和牙菌斑之劑仍有需求。

【發明內容】

【0003】 本發明提供包含鋅胺基酸鹵化物錯合物(“ZXH”，其中 X 係指胺基酸或三烷基甘胺酸，“TAG”)與半胱胺酸組合之組成物，其錯合物在濃縮的水溶液中為穩定的且可溶的，但是在稀釋時提供包含鋅之錯合物(例如，氧化鋅)及半胱胺酸的相對酸穩定之沉澱物。此材料的獨特且意外的性質能夠運送穩定的鋅錯合物至皮膚或牙齒，使其可用於個人保健產品中，例如止汗產品及液體洗手皂和洗澡皂，以及可用於口腔保健產品中，例如漱口水或牙膏。

【0004】 在一個具體實例中，鋅胺基酸鹵化物錯合物(ZXH)係藉由將氧化鋅與鹼性胺基酸之鹵化物鹽反應而形成，獲得具有以下通式之錯合物：



【0005】 在一個具體實例中，鋅胺基酸鹵化物錯合物(ZAH)為具有式 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ 之鋅-離胺酸-氯化物錯合物，例如從氧化鋅與離胺酸鹽酸鹽之混合物所形成。此特別的鋅-離胺酸-氯化物錯合物在本文有時被稱為“ZLC”。在此錯合物中， Zn^{2+} 係以兩個具有來自 NH_2 基團的兩個 N 原子及來自羧酸基團的兩個 O 原子之離胺酸配體在赤道面上配位。其顯現扭曲的四方錐體幾何形，具有以 Cl 原子佔據的頂點位置。此新穎結構產生正陽離子部分，其與 Cl^- 陰離子組合而形成離子鹽。

【0006】 ZLC 可以陽離子 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$ 與氯化物陰離子的溶液存在或可為固體鹽，例如晶體，視需要呈單-或二水合物形式，例如成為具有實質上如 PCT/US2012/70498 之圖 1 中所描述之相對強度和間距的主峰之粉末 x-射線繞射圖案之單水合物晶體。

【0007】 鋅與胺基酸的其他錯合物是可能的，且精確的形式部分取決於前驅體化合物的莫耳比，例如若限制鹵化物，則可形成具有錐體幾何形的不含鹵化物之錯合物，例如 ZnLys_2 ，具有與上述化合物相同的赤道平面(Zn 與來自不同的離胺酸的兩個氧及氮原子結合)，其中以 Cl 原子佔據錐體頂端。在特別的條件下，氧化鋅亦可與離胺酸及/或離胺酸 HCl 反應，以形成 Zn-離胺酸-氯化物錯合物 $(\text{ZnLys}_3\text{Cl}_2)$ 之澄清溶液，其中 Zn^{2+} 係位於與分別來自兩個離胺酸的羧酸及胺基的兩個氧原子及兩個氮原子在赤道面上配位之八面體中心。在此錯合物中的鋅亦經由第三個離胺酸的氮及羧酸氧與其

在金屬幾何形的頂端位置上配位。亦可從除了 ZnO 以外的其他來源提供鋅。然而，吾等驚訝地確定無論如何半胱胺酸之穩定效果對具有式 $Zn-(\text{鹼性胺基酸})_2-(\text{鹵化物})_2$ 之錯合物最有效，因此較佳地控制鋅與胺基酸鹵化物的組合，以提供此優勢形式的錯合物。

【0008】 鋅 X 鹵化物錯合物(例如，ZLC)具有使其與市售止汗劑鹽類可競爭之關鍵特性(例如，導電性、水解反應及蛋白質絮凝)。與習用型鋁或鋁-鋇止汗劑鹽類一樣，ZXH 在出汗的條件下形成可堵塞小孔及阻斷汗水釋出的沉澱物。此為獨特的機制。當水量增加時，而不是進入或維持在使溶液變得更稀釋的溶液中，就如離子錯合物的典型情況，卻使 ZXH 水解，以提供相對不可溶之氧化鋅沉澱物，從而准許進一步堵塞小孔及/或控制在皮膚上的氧化鋅沉積。而且，鋅具有抗細菌性，所以除了提供阻斷汗水從小孔釋出的沉澱物，亦藉由減少引起臭味的細菌而提供除臭效益。最後，可將 ZXH 提供在約中性 pH 之調配物中，其比目前使用的鋁或鋁-鋇止汗劑鹽類(其為非常酸性的調配物)或目前的除臭調配物(其通常含有高含量的鹼性脂肪酸鹽類且可為非常酸性)更低的皮膚刺激性及更不損傷衣服。

【0009】 氧化鋅在低的 pH 下為可溶的，然而當汗水具有 5-6 之 pH 時，汗水可降低與在中性 pH 下的沉澱含量相比的氧化鋅沉澱含量。而且，汗水可逐漸溶解沉積，減少調配物作用期間。吾等驚訝地發現此問題可藉由共同調配產物與半胱胺酸而改善。在使用及以汗水稀釋時，半胱胺酸與鋅鹽一起形成沉澱物，此沉澱物具有抗酸性。包含 ZXH 與半胱胺酸一起的調配物因此增強作為止汗劑的效力。而且，半胱胺酸幫助在投予之前穩定在調配物中的 ZXH。

【0010】 在其他的具體實例中，ZXH/半胱胺酸組合亦可用在液體洗手皂及身體洗液中。

【0011】 在又其他的具體實例中，ZXH/半胱胺酸組合可用在口腔保健產品中，例如牙膏或漱口水。包含 ZXH/半胱胺酸組合的調配物提供琺瑯質有效的鋅離子濃度，從而防護而免於侵蝕，減少細菌聚落和生物膜發展，及提供增強的牙齒光澤。而且，在使用時，將調配物稀釋及提供堵塞牙質小管的穩定之沉澱物，從而降低牙齒的敏感性。雖然與具有不可溶之鋅鹽相比而提供有效的鋅運送，但是包含 ZXH/半胱胺酸組合的調配物不展現與

使用可溶之鋅鹽類的習用型以鋅為底質之口腔保健產品相關之差的味道和口感、差的氟化物運送及差的發泡和清潔。

【0012】 本發明提供組成物，其包含：(i)鋅胺基 X 鹵化物錯合物 (ZXH)，例如 $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$ (ZLC)，及(ii)呈游離形式或呈口腔或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸。組成物可為口腔保健產品，例如牙膏或漱口水，或個人保健產品，諸如止汗劑、液體洗手皂或身體洗液、及皮膚乳液、乳霜和調理液。本發明進一步提供使用此等組成物之方法，例如減少汗水之方法，其包含將組成物施予皮膚，殺死細菌之方法，其包含將細菌與組成物接觸，及治療和降低牙齒敏感性、侵蝕和牙菌斑，其包含將組成物施予牙齒，以及製造此等組成物之方法。

【0013】 本發明的更多可應用領域將從下文提供的詳細說明而變得顯而易見。應瞭解詳細說明及特定的實施例雖然指出本發明較佳的具體實例，但是意欲以例證為目的，並不意欲限制本發明的範圍。

詳細說明

【0014】 以下較佳的具體實例之說明在本質上僅為範例而已，並不意欲以任何方式限制本發明，其應用或用途。

【0015】 如在所有方面所使用的範圍被用作為說明在該範圍內各個和每個值的簡略表達方式。可選擇在範圍內的任何值作為範圍的邊界。另外，將本文所引述之所有參考文獻以其全文特此併入以供參考。在本發明中的定義與引述之參考文獻的定義衝突的情況中，則以本發明的揭示內容為準。

【0016】 在本文及本說明書中的任何地方所表達之所有的百分比及量應瞭解係指重量百分比，除非另有其他指定。所給定之量係以材料的活性重量為基準。

【0017】 鋅(胺基酸或 TAG)鹵化物錯合物(亦即 ZXH)可藉由將一或多種鋅化合物(例如，氧化鋅、氫氧化鋅、氯化鋅等等，但特別排除四鹼式氯化鋅)與鹼性胺基酸之鹵化物鹽反應而形成，以獲得具有以下通式之錯合物： $Zn-(\text{胺基酸或 TAG})_x-(\text{鹵化物})_y$

其中 x 為 1-3 及 Y 為 1-3。

【0018】 在一個具體實例中，ZXH 為鋅胺基酸鹵化物錯合物（“ZAH”），諸如具有式 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ 之鋅-離胺酸-氯化物錯合物（“ZLC”），例如從氧化鋅與離胺酸鹽酸鹽之混合物所形成。在此錯合物中， Zn^{2+} 係以兩個具有來自 NH_2 基團的兩個 N 原子及來自羧酸基團的兩個 O 原子之離胺酸配體在赤道面上配位。不想受到理論的限束縛，咸信其顯現扭曲的四方錐體幾何形，具有以 Cl 原子佔據的頂點位置。此結構產生正陽離子部分，其與 Cl^- 陰離子組合而形成離子鹽。

【0019】 在其他的具體實例中，三烷基甘胺酸(TAG)為 C_1 - C_4 烷基甘胺酸或三甲基甘胺酸。

【0020】 ZLC 可以陽離子 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$ 與氯化物陰離子的溶液存在或可為固體鹽，例如晶體，視需要呈單-或二水合物形式，例如成為具有實質上如 PCT/US2012/70498 之圖 1 中所描述之相對強度和間距的主峰之粉末 x-射線繞射圖案之單水合物晶體。

【0021】 鋅與胺基酸的其他錯合物是可能的，且精確的形式部分取決於前驅體化合物的莫耳比，例如若限制鹵化物，則可形成具有錐體幾何形的不含鹵化物之錯合物，例如 ZnLys_2 ，具有與上述化合物相同的赤道平面（Zn 與來自不同的離胺酸之兩個氧及氮原子結合），其中以 Cl 原子佔據錐體頂端。在特別的條件下，氧化鋅亦可與離胺酸及/或離胺酸 HCl 反應，以形成 Zn-離胺酸-氯化物錯合物 $(\text{ZnLys}_3\text{Cl}_2)$ 之澄清溶液，其中 Zn^{2+} 係位於與分別來自兩個離胺酸的羧酸及胺基的兩個氧原子及兩個氮原子在赤道面上配位之八面體中心。在此錯合物中的鋅亦經由第三個離胺酸的氮及羧酸氧與其在金屬幾何形的頂端位置上配位。ZXH 錯合物(例如，ZLC)具有使其與市售止汗劑鹽類可競爭之關鍵特性(例如，導電性、水解反應及蛋白質絮凝)。與習用型鋁或鋁-銦止汗劑鹽類一樣，ZXH 形成可堵塞小孔及阻斷汗水釋出的沉澱物。當水量增加時，使 ZXH 水解，以散布相對不可溶之含鋅沉澱物。沉澱物通常含有氧化鋅、半胱胺酸鋅、氫氧化鋅或其他含鋅化合物中之一或多者。此沉澱物為獨特的，其能堵塞皮膚上的小孔，此外，此反應為非典型的，因為在大部分的情況中，稀釋將增加離子錯合物的溶解度。另外，鋅具有抗細菌性，所以其提供阻斷汗水從小孔釋出的沉澱物，而且亦藉由減少引起臭味的細菌而提供除臭效益。

【0022】 應注意重要的是氧化鋅在低的 pH 下為可溶的，且當汗水具有 5-6 之 pH 時，汗水可降低與在中性 pH 下的沉澱含量相比的氧化鋅沉澱含量。而且，汗水可逐漸溶解沉積物，減少調配物作用期間。此問題可藉由共同調配產物與半胱胺酸而改善。半胱胺酸與 ZHX 一起形成沉澱物。在使用及以汗水稀釋時，沉澱物比單獨的 ZHX 更具有抗酸性。包含 ZXH 與半胱胺酸一起的調配物因此增強作為止汗劑的效力。

【0023】 本發明在第一個具體實例中提供組成物(組成物 1)，其包含 (i)鋅胺基酸或 TAG 鹵化物錯合物，及(ii)呈游離形式或呈口腔或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，例如

- 1.1 組成物 1，其中鋅(胺基酸或 TAG)鹵化物係從前驅體形成，其中前驅體為鋅離子來源、胺基酸來源或 TAG 來源、及鹵化物來源，其中鹵化物來源可為一部分的鋅離子來源、胺基酸來源或三烷基甘胺酸來源、或氫鹵酸。
- 1.2 組成物 1 或 1.1，其中鋅離子來源為氧化鋅、氯化鋅、碳酸鋅、硝酸鋅、檸檬酸鋅和磷酸鋅中之至少一者。
- 1.3 組成物 1.1 或 1.3，其中胺基酸來源為鹼性胺基酸、離胺酸、精胺酸、甘胺酸中之至少一者。
- 1.4 前述組成物中之任一者，其中三烷基甘胺酸為 C₁-C₄ 烷基甘胺酸或三甲基甘胺酸。
- 1.5 前述組成物中之任一者，其中鋅胺基酸鹵化物係藉由將氧化鋅與胺基酸氫鹵酸鹽組合而製得。
- 1.6 前述組成物中之任一者，其中鋅胺基酸鹵化物具有式 Zn(胺基酸)₂Hal₂ 或 Zn(胺基酸)₃Hal₂，其中 Zn 為二價鋅離子及 Hal 為鹵化物離子。
- 1.7 前述組成物中之任一者，其中鋅胺基酸鹵化物錯合物為 [Zn(C₆H₁₄N₂O₂)₂Cl]⁺Cl⁻ (在本文有時被稱為“ZLC”)，及其中當錯合物呈結晶形式時，例如呈水合物形式，例如單水合物或二水合物，例如具有其中 Zn 陽離子係以兩個具有來自兩個離胺酸配體的 αNH₂ 基團的兩個 N 原子及來自兩個離胺酸配體的羧酸基團的兩個 O 原子之離胺酸配體在赤道面上配位之結構，具有扭曲的四方錐體幾何形，具有以氯原子佔據的頂點位置，以形成正陽離子部分，其與氯陰離子組

合而形成離子鹽，例如具有實質上對應於 PCT/US2012/70498 之圖 1 中所描述的兩個圖案之一的粉末 X-射線繞射圖案之晶體。[以“實質上對應”意謂著向熟諳此項技術者表明晶體與 ZLC 晶體相同或主要由 ZLC 晶體所組成的對應性，例如以波的相對強度和間距之整體圖案為基準，考慮儀器和樣品變數，例如 x-射線源之波長和強度變數及樣品的純度。]

- 1.8 組成物 1 或 1.1，其中鋅－胺基酸－鹵化物錯合物為 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (在本文有時被稱為“ZLC”)，視需要呈水合物形式，例如從氧化鋅與離胺酸鹽酸鹽之混合物所形成的錯合物，例如以 1：1 至 3：1(例如，2：1)之 ZnO：離胺酸·HCl 的莫耳比。
- 1.9 前述組成物中之任一者，在以水稀釋時，其提供在錯合物中的氧化鋅與半胱胺酸之沉澱物，且視需要額外包含氧化鋅、碳酸鋅及其混合物。
- 1.10 前述組成物中之任一者，其中在組成物中的存在的鋅總量為組成物重量的 0.2 至 8%。
- 1.11 前述組成物中之任一者，其中鋅對半胱胺酸之比係以重量計從 5：1 至 10：1。
- 1.12 前述組成物中之任一者，其中半胱胺酸為半胱胺酸氫鹵酸鹽，視需要為半胱胺酸鹽酸鹽。
- 1.13 前述組成物中之任一者，其中調配物之 pH 為 6-8，例如 6.5-7.5，例如約中性。
- 1.14 前述組成物中之任一者，其進一步包含口腔或化妝品可接受之載劑。
- 1.15 前述組成物中之任一者，其進一步包含口腔或化妝品可接受之載劑，且其為選自牙膏或漱口水的口腔保健產品，或選自止汗劑、除臭劑、液體洗手皂、身體洗液、皮膚乳液、皮膚乳霜和皮膚調理液的個人保健產品。
- 1.16 前述組成物中之任一者，其進一步包含口腔或化妝品可接受之載劑，其包含少於 10% 之水，例如少於 5% 之水，例如實質上無水。
- 1.17 前述組成物中之任一者，其中組成物包含不超過 85% 之水。

【0024】 本發明提供製造組成物 1 以及下列等等之方法，其包含(i) 將鋅離子來源、胺基酸來源與鹵化物來源(其中鹵化物來源可為一部分的鋅

離子來源、胺基酸來源或氫鹵酸)在流體(例如，水性)介質中組合，視需要地分離因此獲得的固體形式之錯合物，將錯合物與半胱胺酸組合，或(ii)將鋅胺基酸鹵化物錯合物與半胱胺酸組合。混合物可視需要地與化妝品可接受之載劑組合。

【0025】 本發明提供組成物(組成物 2)，其為包含(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，與化妝品可接受之載劑的止汗或除臭產品，例如依照組成物 1 以及下列等等之範圍中任一者，例如

- 2.1. 組成物 2，其在使用及與汗水接觸時提供皮膚沉澱物，其包含在錯合物中的氧化鋅與半胱胺酸，及視需要地額外包含氧化鋅、碳酸鋅及其混合物。
- 2.2. 組成物 2 或 2.1，其中鋅胺基酸鹵化物錯合物為 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (在本文有時被稱為“ZLC”)，視需要呈水合物形式。
- 2.3. 組成物 2 或 2.1，其中化妝品可接受之載劑包含一或多種選自下列之成分：水溶性醇類(諸如 C_{2-8} 醇類，包括乙醇)；二醇類(包括丙二醇、二丙二醇、三丙二醇及其混合物)；甘油酯類(包括單-、二-和三甘油酯類)；中至長鏈有機酸類、醇類和酯類；界面活性劑類(包括乳化和分散劑)；額外的胺基酸類；結構劑類(包括增稠劑和膠凝劑，例如聚合物類、矽酸鹽類和二氧化矽)；潤膚劑類；香料類；及著色劑類(包括染料類和顏料類)。
- 2.4. 組成物 2、2.1 或 2.2，其中組成物係呈止汗棒、氣溶膠止汗噴霧或液體滾珠止汗劑。

【0026】 本發明亦提供減少流汗之方法，其包含將止汗有效量的組成物 2 以及下列等等中之任一者施予皮膚，降低體臭之方法，其包含將除臭有效量的組成物 2 以及下列等等中之任一者之止汗劑施予皮膚，及殺死細菌之方法，其包含將細菌與組成物 2 以及下列等等中之任一者接觸。例如，本發明提供(i)控制流汗之方法，其包含將止汗有效量的本文包含且具體說明之任何具體實例的調配物施予皮膚，例如組成物 2 以及下列等等中之任一者；及(ii)控制來自流汗或皮膚上之細菌的臭味之方法，其包含將除臭有

效量的本文包含且具體說明之任何具體實例的調配物施予皮膚，例如組成物 2 以及下列等等中之任一者。

【0027】 本發明提供製造止汗劑或除臭劑之方法，該等劑包含(i)鋅胺基酸鹵化物，及(ii)呈游離或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，例如組成物 2 以及下列等等中之任一者，該方法包含將鋅胺基酸鹵化物、半胱胺酸與化妝品可接受之載劑組合。

【0028】 本發明亦提供(i)組成物 2 以及下列等等中之任一者殺死細菌、減少流汗及/或降低體臭之用途；及(iii)用於殺死細菌、減少流汗及/或降低體臭之組成物 2 以及下列等等中之任一者。

【0029】 本發明亦提供半胱胺酸在製造止汗或除臭調配物之用途，例如根據組成物 2 以及下列等等中之任一者之調配物。

【0030】 在製造組成物 2 以及下列等等中，可將鋅胺基酸鹵化物及呈游離或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸併入適合的化妝品可接受之基底中，例如用於腋下的棒、滾珠、噴霧或氣溶膠。在施予之後，鹽將在皮膚上發現之帶電分子(諸如蛋白質)的存在下絮凝，形成堵塞物，其阻斷汗水釋出。而且，額外來自汗水的水可稀釋調配物，引起錯合物分解，得到主要由錯合物中的氧化鋅與半胱胺酸所組成的沉澱物，其可減少汗水及臭味，如上文所述。

【0031】 如本文所使用的術語止汗劑通常可指可在小孔中形成堵塞物，以減少流汗，包括那些由 Food and Drug Administration under 21 CFR part 350 歸類為止汗劑的材料。應瞭解止汗劑亦可為除臭劑，特別在所述之組成物的例子中，因為鋅具有抗細菌性質及因此抑制在皮膚上產生臭味的細菌。

【0032】 本發明亦提供組成物(組成物 3)，其為選自液體洗手皂、身體洗液、皮膚乳液、皮膚乳霜和皮膚調理液之個人保健產品，其包含(i)鋅(胺基酸或 TAG)鹵化物錯合物，及(ii)呈游離或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，與化妝品可接受之載劑，例如依照組成物 1 以及下列等等之範圍中任一者，例如

3.1. 組成物 3，其在與水使用時提供皮膚沉澱物，該組成物包含在錯合物中的氧化鋅與半胱胺酸，及視需要地額外包含氧化鋅、碳酸鋅及其混合物。

- 3.2. 組成物 3 或 3.1，其包含組成物重量的 1 至 10% 之量的鋅胺基酸鹵化物錯合物。
- 2.5 前述組成物中之任一者，其中鋅胺基酸鹵化物錯合物為 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (在本文有時被稱為“ZLC”)，視需要呈水合物形式。
- 3.3. 前述組成物中之任一者，其中在組成物中存在的鋅總量為 0.1 至 8 重量%，視需要為 0.1 至 2 或 0.1 至 1 重量%。
- 3.4. 前述組成物中之任一者，其中半胱胺酸為半胱胺酸氫鹵酸鹽，視，視需要為半胱胺酸鹽酸鹽。
- 3.5. 前述組成物中之任一者，其中化妝品可接受之載劑包含一或多種選自下列之成分：水溶性醇類(諸如 C_{2-8} 醇類，包括乙醇)；二醇類(包括丙二醇、二丙二醇、三丙二醇及其混合物)；甘油酯類(包括單-、二-和三甘油酯類)；中至長鏈有機酸類、醇類和酯類；界面活性劑類(包括乳化和分散劑)；額外的胺基酸類；結構劑類(包括增稠劑和膠凝劑，例如聚合物類、矽酸鹽類和二氧化矽)；潤膚劑類；香料類；及著色劑類(包括染料類和顏料類)。
- 3.6. 前述組成物中之任一者，其中化妝品可接受之載劑包含一或多種非離子界面活性劑類，例如選自胺氧化物界面活性劑之非離子界面活性劑(例如，烷基胺之脂肪酸醯胺，例如月桂醯胺基丙基二甲基胺氧化物、棕櫚醯胺基丙基胺氧化物及其混合物)、醇醯胺界面活性劑(例如，醇胺之脂肪酸醯胺，例如椰油醯胺 MEA(椰油單乙醇醯胺))、聚乙氧基化界面活性劑(例如，脂肪酸之酯的聚乙氧基化衍生物和多元醇(例如，乙二醇、甘油、醚或糖醇)，例如聚山梨醇酯或 PEG-120 葡萄糖二油酸甲酯)及其組合。
- 3.7. 前述組成物中之任一者，其中化妝品可接受之載劑包含陰離子界面活性劑，例如選自月桂基硫酸鈉和月桂醚硫酸鈉。
- 3.8. 前述組成物中之任一者，其中化妝品可接受之載劑包含水、陰離子界面活性劑(例如，月桂醚硫酸鈉)、黏度修改劑(例如，丙烯酸酯共聚物)及兩性離子界面活性劑(例如，椰油醯胺基丙基甜菜鹼)。

- 3.9. 前述組成物中之任一者，其中化妝品可接受之載劑實質上不含陰離子界面活性劑類。
- 3.10. 前述組成物中之任一者，其中化妝品可接受之載劑包含水、四級銨劑(例如，氯化十六烷基三甲基銨(cetrimonium chloride))、保濕劑(例如，甘油)及非離子界面活性劑(例如，選自胺氧化物界面活性劑(例如，月桂醯胺基丙基二甲基胺氧化物、棕櫚醯胺基丙基胺氧化物及其混合物)、醇醯胺界面活性劑(例如，椰油醯胺 MEA(椰油單乙醇醯胺))、聚乙氧基化界面活性劑(例如，PEG-120 葡萄糖二油酸甲酯)及其組合)。
- 3.11. 前述組成物中之任一者，其中化妝品可接受之載劑包含抗細菌有效量的非銑抗細菌劑，例如選自下列之抗細菌劑：三氯沙(triclosan)、三氯卡班(triclocarban)、氯代二甲苯酚(chloroxylenol)、香草萃取物和精油(例如，迷迭香萃取物、茶萃取物、木蘭萃取物、百里香酚、薄荷醇、桉葉醇、香葉草醇、香茅芹菜酚、檸檬醛、扁柏酚、兒茶酚、水楊酸甲酯、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、表沒食子兒茶素、沒食子酸)、雙胍納得(bisguanide)抗菌劑(例如，氯己丁(chlorhexidine)、亞勒西丁(alexidine)或辛尼丁(octenidine))、及四級銨化合物(例如，氯化十六烷基吡鎭(CPC)、氯化烷基二甲基苯甲基銨、氯化十四烷基吡鎭(TPC)、氯化 N-十四烷基-4-乙基吡鎭(TDEPC))；及其組合；例如抗細菌有效量的氯化烷基二甲基苯甲基銨。
- 3.12. 前述組成物中之任一者，其具有 pH 6-8，例如約中性 pH。
- 3.13. 前述組成物中之任一者，其包含如下之成分：

材料	重量%
水	80-95%
四級銨抗細菌劑，例如選自氯化十六烷基三甲基銨(氯化十六烷基三甲基銨)、氯化C ₁₂₋₁₈ 烷基二甲基苯甲基銨(BKC)及其組合	0.1-4%
保濕劑，例如甘油	1-3%
非離子界面活性劑，例如選自胺氧化物界面活性劑(例如，月桂醯胺基丙基二甲基胺氧化物、棕櫚醯胺基丙基胺氧化物及其混合物)、醇醯胺界面活性劑(例如，椰油醯胺MEA(椰油單乙醇醯胺))、聚乙氧基化界面活性劑(例如，PEG-120葡萄糖二油酸甲酯)及其組合	1-5%
緩衝劑和調整pH之劑	1-3%
保存劑及/或螯合劑	0.1-2%
香料和著色劑	0.1-2%

ZLC	1-5%， 例如3-4%
半胱胺酸	0.1-1%， 例如 0.5%

【0033】 本發明亦提供殺死細菌之方法，其包含將細菌與抗細菌有效量的 ZLC(例如，組成物 3 以及下列等等中之任一者)接觸，例如治療或降低局部皮膚感染的發生率，例如以金黃色葡萄球菌及/或化膿鏈球菌，以及治療或降低粉刺的發生率，其包含以抗細菌有效量 ZLC 與半胱胺酸(例如，組成物 3 以及下列等等中之任一者)及水清洗皮膚。

【0034】 本發明亦提供製造個人保健組成物之方法，該組成物包含(i) 鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸，例如組成物 3 以及下列等等中之任一者，該方法包含(i)將鋅離子來源、胺基酸來源與鹵化物來源(其中鹵化物來源可為一部分的鋅離子來源、胺基酸來源或氫鹵酸)在流體(例如，水性)介質中組合，視需要地分離因此獲得的固體形式之錯合物，將錯合物與半胱胺酸組合，或(ii)將鋅胺基酸鹵化物錯合物與半胱胺酸組合。將鋅胺基酸錯合物及半胱胺酸與化妝品可接受之載劑組合。

【0035】 本發明亦提供(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物及半胱胺酸(例如，組成物 1 以及下列等等中之任一者)之用途，以殺死細菌、防護皮膚例如免於細菌或在清洗時提供視覺標記；(ii) ZLC 及半胱胺酸在製造組成物(組成物 1 以及下列等等中之任一者)之用途，以殺死細菌、防護皮膚或在清洗時提供視覺標記；及(iii)用於殺死細菌、防護皮膚或在清洗時提供視覺標記之 ZLC 及半胱胺酸(例如，組成物 1 以及下列等等中之任一者)。

【0036】 例如，在一個具體實例中，將鋅胺基酸錯合物及半胱胺酸併入包含界面活性劑及視需要的氯化烷基二甲基苯甲基銨之習用型市售液體洗手皂(LHS)調配物中。發現鹽與配方可相容且產生透明溶液。然而，在稀釋時，組合立即形成白色沉澱物。因此，鋅胺基酸錯合物及半胱胺酸在界面活性劑基底中可提供清洗過程的視覺/感官觸發劑。由半胱胺酸穩定之 ZnO 所組成的沉澱物沉積在皮膚上及因此增強 LHS 的抗微生物效果。

【0037】 本發明亦提供組成物(組成物 4)，其為口腔保健產品，例如牙膏或漱口水，其包含(i)鋅(胺基酸或 TAG)鹵化物錯合物，其(ii)呈游離或

口腔可接受之鹽形式的半胱胺酸，與口腔可接受之載劑，例如依照組成物 1 以及下列等等之範圍中任一者，例如

- 4.1. 呈牙膏形式的組成物 4，其在水的存在下施予牙齒時提供牙齒沉澱物，該組成物包含在錯合物中的氧化鋅與半胱胺酸，及視需要地額外包含氧化鋅、碳酸鋅及其混合物。
- 4.2. 呈牙膏形式的組成物 4 或 4.1，其中鋅胺基酸鹵化物錯合物係以有效量存在，例如 0.5-4 重量%之鋅量，例如 1-3 重量%之鋅量，及其中口腔可接受之載劑為牙膏基底。
- 4.3. 前述組成物中之任一者，其中鋅胺基酸鹵化物錯合物為 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (在本文有時被稱為“ZLC”)，視需要呈水合物形式。
- 4.4. 呈牙膏形式的前述組成物 4-4.2 中之任一者，其中口腔可接受之載劑為包含磨料之牙膏基底，例如有效量的矽石磨料，例如 10-30%，例如 20%。
- 4.5. 前述組成物中之任一者，其中鋅胺基酸鹵化物錯合物係以有效量存在，例如 0.1-3 重量%之鋅量，例如 0.2-1 重量%之鋅量。
- 4.6. 前述組成物中之任一者，其中半胱胺酸為半胱胺酸氫鹵酸鹽，視需要為半胱胺酸鹽酸鹽。
- 4.7. 前述組成物中之任一者，其進一步包含有效量的氟離子來源，例如提供 500 至 3000 ppm 之氟化物。
- 4.8. 前述組成物中之任一者，其進一步包含有效量的氟化物，例如其中氟化物為選自下列之鹽：氟化亞錫、氟化鈉、氟化鉀、單氟磷酸鈉、氟矽酸鈉、氟矽酸銨、氟化胺(例如，N'-十八烷基三亞甲基二胺-N,N,N'-參(2-乙醇)-二氫氟化物)、氟化銨、氟化鈦、六氟硫酸鹽及其組合。
- 4.9. 前述組成物中之任一者，其包含有效量的一或多種鹼性磷酸鹽，例如鈉、鉀或鈣鹽，例如選自鹼性二元磷酸鹽和鹼性焦磷酸鹽，例如選自磷酸二鈉、磷酸二鉀、磷酸二鈣二水合物、焦磷酸鈣、焦磷酸四鈉、焦磷酸四鉀、三磷酸鈉及該等中之任何二或多者之混合物的鹼性磷酸鹽，例如組成物重量的 1-20%，例如 2-8%，例如約 5%之量。

- 4.10. 前述組成物中之任一者，其包含緩衝劑，例如磷酸鈉緩衝液(例如，磷酸一鈉和磷酸二鈉)。
- 4.11. 前述組成物中之任一者，其包含保濕劑，例如選自甘油、山梨醇、丙二醇、聚乙二醇、木糖醇及其混合物，例如包含至少 20%，例如 20-40%，例如 25-35%之甘油。
- 4.12. 前述組成物中之任一者，其包含一或多種界面活性劑類，例如選自陰離子性、陽離子性、兩性離子和非離子界面活性劑類及其混合物，例如包含陰離子界面活性劑，例如選自月桂硫酸鈉、月桂醚硫酸鈉及其混合物之界面活性劑，例如從 0.3%至 4.5 重量%，例如 1-2%-量的月桂硫酸鈉(SLS)；及/或兩性離子界面活性劑，例如甜菜鹼界面活性劑，例如椰油醯胺基丙基甜菜鹼，例如從 0.1%至 4.5 重量%，例如 0.5-2%-量的椰油醯胺基丙基甜菜鹼。
- 4.13. 前述組成物中之任一者，其進一步包含黏度修改量的多醣膠中之一或多者，例如黃原膠或角叉菜膠、矽石增稠劑及其組合。
- 4.14. 前述組成物中之任一者，其包含膠條或斷片。
- 4.15. 前述組成物中之任一者，其進一步包含調味劑、香料及/或著色劑。
- 4.16. 前述組成物中之任一者，其包含有效量的一或多種抗細菌劑，例如包含選自下列之抗細菌劑：鹵化二苯醚(例如，三氯沙)、香草萃取物和精油(例如，迷迭香萃取物、茶萃取物、木蘭萃取物、百里香酚、薄荷醇、桉葉醇、香葉草醇、香茅芹菜酚、檸檬醛、扁柏酚、兒茶酚、水楊酸甲酯、表沒食子兒茶素沒食子酸酯、表沒食子兒茶素、沒食子酸、健齒植(miswak)萃取物、沙棘萃取物)、雙胍納得抗菌劑(例如，氯己丁、亞勒西丁或辛尼丁)、四級銨化合物(例如，氯化十六烷基吡啶(CPC)、氯化烷基二甲基苯甲基銨、氯化十四烷基吡啶(TPC)、氯化 N-十四烷基-4-乙基吡啶(TDEPC))、酚系抗菌劑、海克西定(hexetidine)、奧替尼定(octenidine)、血根鹼、優碘(povidone iodine)、地莫前列素(delmopinol)、賽氟(salifluor)、金屬離子(例如，鋅鹽類，例如檸檬酸鋅、亞錫鹽類、銅鹽類、鐵鹽類)、血根鹼、蜂膠和加氧劑(例如，過氧化氫、緩衝之過氧硼酸鈉或過氧碳酸鈉)、酞酸和其鹽類、單酞酸和其鹽類與酯類、抗壞血基硬脂酸酯、油醯基肌胺酸、硫

酸烷基酯、磺基琥珀酸二辛酯、水楊醯基替苯胺、杜滅芬(domiphen bromide)、地莫前列素(delmopinol)、辛哌醇(octapinol)和其他哌啶基衍生物、菸鹼製劑、亞氯酸鹽類；及前述中任一者之混合物；例如包含三氯沙或氯化十六烷基吡啶。

- 4.17. 前述組成物中之任一者，其包含抗細菌有效量的三氯沙，例如 0.1 -0.5 %，例如 0.3%。
- 4.18. 前述組成物中之任一者，其進一步包含美白劑，例如選自由過氧化物、金屬亞氯酸鹽、過硼酸鹽、過碳酸鹽、過氧酸、次氯酸鹽及其組合所組成之群組。
- 4.19. 前述組成物中之任一者，其進一步包含過氧化氫或過氧化氫來源，例如尿素過氧化物或過氧化物鹽或錯合物(例如，諸如過氧磷酸鹽、過氧碳酸鹽、過硼酸鹽、過氧矽酸鹽或過硫酸鹽；例如過氧磷酸鈣、過硼酸鈉、過氧碳酸鈉、過氧磷酸鈉和過硫酸鉀)。
- 4.20. 前述組成物中之任一者，其進一步包含干擾或預防細菌附著之劑，例如對羥基苯甲酸丙酯(solbrol)或脫乙醯殼多糖。
- 4.21. 前述組成物中之任一者，其進一步包含鈣和磷酸鹽來源，其係選自(i) 鈣-玻璃錯合物，例如磷矽酸鈣鈉，及(ii)鈣-蛋白質錯合物，例如酪蛋白磷肽-非晶形磷酸鈣。
- 4.22. 前述組成物中之任一者，其進一步包含可溶性鈣鹽，例如選自硫酸鈣、氯化鈣、硝酸鈣、乙酸鈣、乳酸鈣及其組合。
- 4.23. 前述組成物中之任一者，其進一步包含生理上或口腔可接受之鉀鹽，例如硝酸鉀或氯化鉀，以有效量降低牙質敏感性。
- 4.24. 前述組成物中之任一者，其進一步包含陰離子性聚合物，例如合成的陰離子性聚合物聚碳酸酯，例如其中陰離子性聚合物係選自 1：4 至 4：1 之順丁烯二酸酐或順丁烯二酸與另一可聚合的乙烯化不飽和單體之共聚物；例如其中陰離子性聚合物為具有 30,000 至 1,000,000，例如 300,000 至 800,000 之平均分子量(M.W.)的甲基乙烯醚/順丁烯二酸酐(PVM/MA)共聚物，例如其中陰離子性聚合物為組合物重量的 1-5 %，例如 2%。

- 4.25. 前述組成物中之任一者，其進一步包含口氣清新劑、香料或調味劑。
- 4.26. 前述組成物中之任一者，其中組成物的 pH 為約中性，例如從 pH 6 至 pH 8，例如 pH 7。
- 4.27. 前述組成物中之任一者，其呈口腔用凝膠形式，其中胺基酸為離胺酸，且鋅及離胺酸形成具有化學結構 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ 之鋅胺基酸鹵化物錯合物，其提供 0.1-8 重量%，例如 0.5 重量%-量的鋅，且進一步包含例如 45-65%，例如 50-60%-量的保濕劑，例如山梨醇、丙二醇及其混合物；例如 0.1-2%-量的增稠劑，例如纖維素衍生物，例如選自羧甲基纖維素(CMC)、三甲基纖維素(TMC)及其混合物；甜味劑及/或調味劑，及水，例如口腔用凝膠包含

成分	%
山梨醇	40-60%，例如 50-55%
ZLC	提供 0.1-2%之 Zn，例如 0.5%之 Zn
半胱胺酸	0.02-0.5%，例如 0.1%
羧甲基纖維素(CMC)和三甲基纖維素(TMC)	0.5-1%，例如 0.7%
調味劑及/或甜味劑	0.01-1%
丙二醇	1-5%，例如 3.00%

- 4.28. 前述組成物中之任一者，其係用於降低及抑制琺瑯質的酸侵蝕、清潔牙齒、減少細菌產生的生物膜和牙菌斑、降低牙齦炎、抑制蛀牙和齲齒的形成及降低牙質過敏性。

【0038】 本發明亦提供降低及抑制琺瑯質的酸侵蝕、清潔牙齒、減少細菌產生的生物膜和牙菌斑、降低牙齦炎、抑制蛀牙和齲齒的形成及降低牙質過敏性之方法，其包含將有效量的組成物，例如組成物 4 以及下列等等中之任一者施予牙齒，及視需要地接著以足以觸發錯合物中的氧化鋅與半胱胺酸從組成物沉澱的水或水溶液沖洗。

【0039】 本發明亦提供製造口腔保健組成物之方法，該組成物包含(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離或口腔可接受之鹽形式的半胱胺酸，例如組成物 4 以及下列等等中之任一者，該方法包含(i)將鋅離子來源、胺基酸來源與鹵化物來源(其中鹵化物來源可為一部分的鋅離子來源、胺基酸來源或氫鹵酸)在流體(例如，水性)介質中組合，視需要地分離因此獲得的固體形式之錯合物，將錯合物與半胱胺酸組合，或(ii)將鋅胺基酸鹵化物錯

合物與半胱胺酸組合。可將鋅胺基酸鹵化物錯合物及半胱胺酸與口腔保健基底組合，例如牙膏或漱口水基底。

【0040】 例如，在各種具體實例中，本發明提供以下方法：(i)降低牙質過敏性，(ii)減少牙菌斑累積，(iii)降低或抑制去礦質化及促進牙齒再礦質化，(iv)抑制口腔中形成微生物膜，(v)降低或抑制牙齦炎，(vi)促進口中傷口或割傷癒合，(vii)降低產酸性細菌含量，(viii)增加非致齦齒及/或非牙菌斑形成細菌的相對含量，(ix)降低或抑制齦齒的形成，(x)降低、修復或抑制琺瑯質的齦齒前損傷，例如以光誘發螢光之定量法(QLF)或齦齒電測定法(ECM)檢測，(xi)治療，緩解或降低口乾，(xii)清潔牙齒和口腔，(xiii)降低侵蝕，(xiv)美白牙齒；(xv)減少牙垢積聚，及/或(xvi)促進全身健康，包括心血管健康，例如藉由降低經由口腔組織的全身感染之可能性，其包含將如上述之組成物 4 以及下列等等中之任一者施予需要其之個人的口腔中，例如每天一或多次。本發明亦提供用於該等方法中之任一者的組成物 4 以及下列等等。

【0041】 本發明亦提供(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離或口腔可接受之鹽形式的半胱胺酸在製造口腔保健組成物中之用途，例如依照組成物 4 以及下列等等中之任一者。

【0042】 本發明亦提供(i)鋅胺基酸鹵化物錯合物，及(ii)呈游離或口腔可接受之鹽形式的半胱胺酸降低及抑制琺瑯質的酸侵蝕、清潔牙齒、減少細菌產生的生物膜和牙菌斑、降低牙齦炎、抑制蛀牙和齦齒的形成及/或降低牙質過敏性之用途。

【0043】 本發明亦提供呈游離或口腔可接受之鹽形式的半胱胺酸穩定鋅胺基酸鹵化物錯合物之用途。

【0044】 應瞭解雖然鋅胺基酸鹵化物錯合物主要可呈錯合物形式，但是可與調配物中的鹽前驅體材料及其他離子有某種平衡程度，再者錯合物可能不完全溶解，所以與前驅體形式中的比例相比之實際在錯合物中的材料比例可取決於準確的調配條件、材料的濃度、pH、水的存在或不存在、其他帶電分子的存在或不存在等等而改變。

【0045】 在一個具體實例中，鋅胺基酸鹵化物錯合物係藉由將前驅體在水溶液中混合而在室溫下製得。當場形成提供調配容易性。可使用前驅

體而沒必要先形成鹽。在其他的具體實例中，能從前驅體形成鹽的水係來自在使用過程與組成物接觸的水(例如，取決於應用的沖洗水、唾液或汗水)。

【0046】 在一些具體實例中，鋅在組成物中的總量為組成物重量的 0.05 至 8%。在其他的具體實例中，鋅的總量為至少組成物重量的 0.1，至少 0.2，至少 0.3，至少 0.4，至少 0.5，或至少 1 到至多 8%。在其他的具體實例中，鋅在組成物中的總量為少於組成物重量的 5，少於 4，少於 3，少於 2，少於 1 至 0.05%。例如鋅含量可為 2-3%。

【0047】 在特定的具體實例中，組成物為無水的。所謂無水為少於 5 重量%之水，視需要為少於 4，少於 3，少於 2，少於 1，少於 0.5，少於 0.1 下降至 0 重量%之水。當以無水組成物提供時，鋅胺基酸鹵化物錯合物的前驅體(例如，氧化鋅及離胺酸鹽酸鹽)沒有顯著的反應。當與足夠的水量接觸時，前驅體接著反應以形成所欲鹽，例如 ZLC，其在隨後使用而進一步稀釋時，則在皮膚或牙齒上形成所欲沉澱物。

【0048】 胺基酸：在鋅胺基酸鹵化物錯合物中的胺基酸可為鹼性胺基酸。以“鹼性胺基酸”意指天然生成之鹼性胺基酸，諸如精胺酸、離胺酸和組胺酸，以及在分子中具有羧基和胺基的任何鹼性胺基酸，其為水溶性且提供具有約 7 或更大的 pH 之水溶液。據此，鹼性胺基酸包括但不限於精胺酸、離胺酸、瓜胺酸、鳥胺基、肌酸、組胺酸、二胺基丁酸、二胺基丙酸、其鹽或其組合。在特定的具體實例中，鹼性胺基酸為離胺酸。用於製造鋅胺基酸鹵化物錯合物之鹼性胺基酸通常以鹵化物酸加成鹽(例如，鹽酸鹽)的形式提供。

【0049】 半胱胺酸：組成物亦包含呈游離或口腔或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸。以“口腔或化妝品可接受之鹽形式”意指以所提供的濃度分別安全投予口腔或皮膚且不干擾鋅的生物活性之鹽形式。在特定的具體實例中，半胱胺酸係以游離形式投予。不論何時給出本文的調配物中之胺基酸量的重量，該重量通常係以游離酸重量而論來提供，除非另有其他註明。在一些具體實例中，半胱胺酸為半胱胺酸氫鹵酸鹽，諸如半胱胺酸鹽酸鹽。

【0050】 在包含口腔或化妝品可接受之載劑的組成物中，載劑代表在組成物中除了鋅胺基酸鹵化物錯合物(包括前驅體)及半胱胺酸以外的所有

其他材料。載劑的量因此為加上鋅胺基酸鹵化物錯合物(包括前驅體)與蛋白質的重量而達到 100%之量。以“口腔可接受之載劑”意指適合用於口腔保健產品中的載劑，其係由例如在牙膏或漱口水中所提供的使用量及濃度通常被承認為安全的成分所組成。以“化妝品可接受之載劑”意指適合局部用於皮膚上之產品中的載劑，其係由例如在液體洗手皂或身體洗液或在止汗劑產品中所提供的使用量及濃度通常被承認為安全的成分所組成。用於組成物的賦形劑因此可包括例如由美國食品及藥物管理(United States Food and Drug Administration)“通常承認為安全(Generally Recognized as Safe)”(GRAS)的賦形劑。

個人保健調配物：

● **【0051】** 術語“化妝品可接受之載劑”因此係指提供適當運送有效量的如本文所定義之錯合物，不干擾鋅的生物活性之有效性及適合於局部投予皮膚且無毒的任何調配物或介質。代表性載劑包水、油、皂基底、乳液基底、軟膏基底及類似者，特別為水性清潔劑載劑，例如液體洗手皂或身體洗液。在一個具體實例中，水性皂基底不含有或含有少於 1%之陰離子界面活性劑。在其他的具體實例中，化妝品可接受之載劑含有局部可接受之四級銨化合物。該等載劑可額外包括緩衝劑、保存劑、抗氧化劑、香料、乳化劑、染料和賦形劑，其為藥物調配領域中已知或使用且沒有不當地干擾活性劑的生物活性之有效性，且對宿主或病患充份無毒。用於局部用調配物的添加劑為此項技術中所熟知，且可添加至局部用組成物中，只要其為醫藥上可接受且不對上皮細胞或其功能有害。再者，該等添加劑不應該造成組成物的穩定性劣化。例如，此項技術中已知惰性填料、抗刺激劑、膠黏劑、賦形劑、香料、不透明劑、抗氧化劑、膠凝劑、穩定劑、界面活性劑、潤滑劑、著色劑、保存劑、緩衝劑和局部用調配物的其他習用型組份。

● **【0052】** 在一些例子中，個人保健組成物包含油或濕潤劑，其不可為水溶性且可在乳液系統中運送，其中鋅-離胺酸錯合物可為乳液的水相。用於乳液調配物的界面活性劑可包含非離子界面活性劑類，例如一或多種選自由下列者所組成之群組的界面活性劑：(i)親脂性界面活性劑類，例如具有 8 或更小的 HLB 值，例如山梨醇酐-脂肪酸酯類，諸如山梨醇酐油酸酯，

例如山梨醇酐倍半油酸酯；及(ii)親脂性界面活性劑類，例如具有大於 8 的 HLB 值，特別為 a.二-或三-烷醇胺，諸如三乙醇胺；b.聚乙氧基化界面活性劑類，例如聚乙氧基化醇(尤其為聚乙氧基化多元醇)、聚乙氧基化植物油和聚乙氧基化聚矽氧，例如聚山梨酯 80、二甲基矽烷(dimethicone)聚環氧乙烷和二甲基甲基(聚環氧乙烷)矽氧烷。用於油包水型乳液之界面活性劑混合物的總 HLB 較佳為 2-8，亦即通常有較高比例的親脂性界面活性劑；而用於水包油型乳液之界面活性劑混合物的總 HLB 較佳為 8-16。

【0053】 個人保健組成物亦可包含適合的抗氧化劑，其為抑制氧化的物質。適合用於組成物中的抗氧化劑包括但不限於丁基化羥基甲苯、抗壞血酸、抗壞血酸鈉、抗壞血酸鈣、抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基大茴香醚、2,4,5-三羥苯丁酮、4-羥甲基-2,6-二-第三丁基酚、異抗壞血酸、癒創木樹脂、沒食子酸丙酯、硫代二丙酸、硫代二丙酸二月桂酯、第三丁基氫醌和生育酚(諸如維生素 E)及類似者，包含該等化合物的醫藥可接受之鹽類及酯類。抗氧化劑較佳為丁基化羥基甲苯、丁基化羥基大茴香醚、沒食子酸丙酯、抗壞血酸、其醫藥可接受之鹽類及酯類或其混合物。抗氧化劑最佳為丁基化羥基甲苯。該等材料可取自 Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ)。當局部用調配物含有至少一種抗氧化劑時，則存在的抗氧化劑總量係從 0.001 至 0.5 重量%，較佳為 0.05 至 0.5 重量%，更佳為 0.1%。

【0054】 個人保健組成物亦可包含適合的保存劑。保存劑為添加至調配物中充當抗微生物劑的化合物。在此項技術中已知的保存劑之中，在非經腸調配物中有效且可接受之保存劑為氯化烷基二甲基苯甲基銨、苄索銨(benzethonium)、氯己定(chlorohexidine)、酚、間-甲酚、苯甲醇、對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯、氯丁醇、鄰-甲酚、對-甲酚、氯甲酚、硝酸苯汞、乙汞硫柳酸鈉(thimerosal)、苯甲酸及其各種混合物。參見例如 Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel)。保存劑較佳地選自對羥苯甲酸甲酯、對羥苯甲酸丙酯及其混合物。該等材料可取自 Inolex Chemical Co (Philadelphia, PA)或 Spectrum Chemicals。當局部用調配物含有至少一種保存劑時，則存在的保存劑總量係從 0.01 至 0.5 重量%，較佳為從 0.1 至 0.5 重量%，更佳為從 0.03 至 0.15%。保存劑較佳為對羥苯

甲酸甲酯與對羥苯甲酸丙酯以 5/1 之比的混合物。當使用醇作為保存劑時，該量通常為 15 至 20%。

【0055】 個人保健組成物亦可包含適合的螯合劑，與不越過脂質雙層的金屬陽離子形成錯合物。適合的螯合劑實例包含乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇-雙(β-胺乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA)和 8-胺基-2-[(2-胺基-5-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基喹啉-N₃N,N',N'-四乙酸四鉀鹽(QUIN-2)。螯合劑較佳為 EDTA 和檸檬酸。該等材料可取自 Spectrum Chemicals。當局部用調配物含有至少一種螯合劑時，則存在的螯合劑總量係從 0.005% 至 2.0 重量%，較佳為從 0.05% 至 0.5 重量%，更佳為 0.1 重量%。必須注意螯合劑不干擾鋅錯合物，例如藉由與鋅結合，但是在所測試的調配物中，例如低的 EDTA 含量不出現問題。

【0056】 個人保健組成物亦可包含適合的 pH 調整劑及/或緩衝劑，以調整及維持調配物之 pH 至適合的範圍，例如 pH 6-8 或約中性 pH。

【0057】 個人保健組成物亦可包含適合的黏度增加劑。該等組份可擴散化合物，其透過劑與聚合物之交互作用能夠增加含聚合物溶液的黏度。可使用 CARBOPOL ULTREZ 10 作為黏度增加劑。該等材料可取自 Noveon Chemicals, Cleveland, OH。當局部用調配物含有至少一種黏度增加劑時，則存在的黏度增加劑總量係從 0.25% 至 5.0 重量%，較佳為從 0.25% 至 1.0 重量%，及更佳為從 0.4% 至 0.6 重量%。

【0058】 適合於局部投予或適合於化妝品應用的液體形式(諸如乳液)可包括適合的水性或非水性媒劑與緩衝劑、懸浮劑和分散劑、增稠劑、穿透增強劑及類似者。固體形式(諸如乳霜或膏劑或類似者)可包括例如下列成分中之任一者：作為基質的水、油、醇或脂與界面活性劑、聚合物(諸如聚乙二醇)、增稠劑、固體及類似者。液體或固體調配物可包括增強的運送技術，諸如脂質體、微粒體、微囊海綿及類似者。

【0059】 局部治療攝生法可包含將組成物以每日從一至數次在施予位置上直接施予皮膚及以水清洗，以觸發氧化鋅沉澱在皮膚上。

【0060】 可使用調配物治療、改善或預防與細菌感染、粉刺、發炎及類似者相關的症狀或徵候。

口腔保健調配物:

【0061】 口腔保健組成物(例如，組成物 4 以及下列等等)可包含各種劑，其為防護及增強琺瑯質及牙齒結構之強度與完整性及/或減少細菌及相關的蛀牙及/或齒齦疾病之活性劑，包括或除了鋅-胺基酸-鹵化物錯合物以外之劑。本文所使用之活性成分的有效濃度將取決於所使用之特別的劑和運送系統。應瞭解牙膏在使用時通常以水稀釋，而漱口水通常不稀釋。因此，活性劑在牙膏中的有效濃度一般比漱口水所必要之濃度高 5-15 倍。濃度亦取決於所選擇之確切的鹽或聚合物。例如，在提供以鹽形式的活性劑時，相對離子將影響鹽的重量，所以若相對離子比較重，則需要更多的鹽以提供在最終產物中相同濃度的活性離子。如果有精胺酸的存在，其可以從例如 0.1 至 20 重量%(以游離鹼的重量表示)，例如 1 至 10 重量%之含量存在於消費者牙膏中，或以 7 至 20 重量%之含量存在於專業或處方產品中。如果有氟化物的存在，其可以例如 25 至 25,000 ppm，例如 750 至 2,000 ppm 之含量存在於消費者牙膏中，或以 2,000 至 25,000 ppm 之含量存在於專業或處方產品中。抗細菌劑含量係以類似方式改變，在牙膏中所使用的含量比例比在漱口水中所使用的含量大 5 至 15 倍。例如，三氯沙牙膏可含有 0.3 重量%之三氯沙。

【0062】 口腔保健組成物可進一步包括一或多種氟離子來源，例如可溶性氟化物鹽。可使用各種廣泛的氟離子產生材料作為組成物中存在的可溶性氟化物來源。適合的氟離子產生材料之實例發現在頒予 Briner 等人的美國專利案號 3,535,421；頒予 Parran, Jr.等人的美國專利案號 4,885,155；及頒予 Widder 等人的美國專利案號 3,678,154。代表性氟離子來源包括但不限於氟化亞錫、氟化鈉、氟化鉀、單氟磷酸鈉、氟矽酸鈉、氟矽酸銨、氟化胺及其組合。在特定的具體實例中，氟離子來源氟化亞錫、氟化鈉、單氟磷酸鈉以及其混合物。在特定的具體實例中，口腔保健組成物亦可含有氟離子來源或供氟成分，其量足以供給 25 ppm 至 25,000 ppm 之氟離子，通常為至少 500 ppm，例如 500 至 2000 ppm，例如 1000 至 1600 ppm，例如 1450 ppm 之氟離子。適當的氟化物含量將取決於特別的應用。一般消費者使用的牙膏通常可具有 1000 至 1500 ppm，兒童牙膏稍微少一些。專業應用的牙膏或塗料可能具有多達 5,000 或甚至 25,000 ppm 之氟化物。氟離子來源可

在一個具體實例中以組成物重量的 0.01 重量%至 10 重量%或 0.03 重量%至 5 重量%之量，及在另一具體實例中以組成物重量的 0.1 重量%至 1 重量%之量添加至組成物中。提供適當的氟離子含量之氟化物鹽的重量係以鹽中的相對離子重量為基準而顯著地改變。

【0063】 磨料：口腔保健組成物(例如，組成物 4 以及下列等等)可包括矽石磨料，並可包含額外的磨料，例如磷酸鈣磨料，例如磷酸三鈣($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$)、 羥磷灰石($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)或磷酸二鈣二水合物($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，在本文有時亦稱為 DiCal)或焦磷酸鈣；碳酸鈣磨料；或諸如偏磷酸鈉、偏磷酸鉀、矽酸鋁、煅燒氧化鋁、膨土或其他矽質材料或其組合之磨料。

【0064】 在本文有用的矽石研磨拋光材料以及其他的磨料通常具有介於 0.1 與 30 微米，介於 5 與 15 微米之平均粒徑範圍。矽石磨料可來自沉澱矽石或矽石凝膠，諸如在頒予 Pader 等人的美國專利案號 3,538,230 及頒予 Digiulio 的美國專利案號 3,862,307 中所述之矽石乾凝膠。特別的矽石乾凝膠係由 R. Grace & Co., Davison Chemical Division 以商品名稱 Syloid®銷售。沉澱矽石材料包括那些由 J. M. Huber Corp.以商品名稱 Zeodent®銷售者，包括帶有 Zeodent 115 和 119 名稱之矽石。該等矽石磨料說明在頒予 Wason 的美國專利案號 4,340,583 中。在特定的具體實例中，在實用的口腔保健組成物的中有用的磨料材料包括具有少於 100 毫升/100 公克矽石及在 45 毫升/100 公克至 70 毫升/100 公克矽石範圍內之吸油值的矽膠及非晶形沉澱矽石。吸油值係使用 ASTA Rub-Out Method D281 測量。在特定的具體實例中，矽石為具有 3 微米至 12 微米，及 5 至 10 微米之平均粒徑的膠態粒子。在組成物中特別有用的低吸油性矽石磨料係由 Baltimore, Md. 21203 的 W.R. Grace & Co.之 Davison Chemical Division 以商品名稱 Sylodent XWA®銷售。Sylodent 650 XWA®為組成物中有用的低吸油性矽石磨料的實例，其為由具有 29 重量%之水含量，平均 7 至 10 微米直徑及少於 70 毫升/100 公克矽石之吸油值的膠態矽石粒子所組成之矽石水凝膠。

【0065】 發泡劑：口腔保健組成物亦可包括增加在刷動口腔時所產生的泡沫量之劑。增加泡沫量之劑的例證實例包括但不限於聚氧乙烯及特定的聚合物(包括但不限於藻酸酯聚合物)。聚氧乙烯可增加泡沫量及由組成物

的口腔保健載劑組份所產生之泡沫的厚度。聚氧乙烯亦常稱為聚乙二醇(“PEG”)或聚環氧乙烷。適合於此組成物的聚氧乙烯具有 200,000 至 7,000,000 之分子量。在一個具體實例中，分子量為 600,000 至 2,000,000 及在另一具體實例中為 800,000 至 1,000,000。Polyox®為由 Union Carbide 所製造之高分子量聚氧乙烯的商品名稱。聚氧乙烯可以口腔保健組成物之口腔保健載劑組份重量的 1%至 90%之量存在，在一個具體實例中為 5%至 50%，及在另一具體實例中為 10%至 20 重量%。如果有發泡劑的存在，則在口腔保健組成物中的發泡劑之量(亦即單一劑量)為 0.01 至 0.9 重量%，0.05 至 0.5 重量%，及在另一具體實例中為 0.1 至 0.2 重量%。

【0066】 界面活性劑：組成物亦可含有陰離子、陽離子、非離子及/或兩性離子界面活性劑，例如：

- i. 高碳脂肪酸單甘油酯單硫酸鹽之水溶性鹽，諸如氫化椰子油脂肪酸的單硫酸化單甘油酯之鈉鹽，諸如 N-甲基 N-椰子基牛磺酸鈉、椰子基單甘油酯硫酸鈉，
- ii. 高碳烷基硫酸鹽，諸如月桂硫酸鈉，
- iii. 高碳烷基-醚硫酸鹽，例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ ，其中 m 為 6-16，例如 10，n 為 1-6，例如 2、3 或 4，及 X 為 Na 或 K，例如月桂基醚-2 硫酸鈉($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$)。
- iv. 高碳烷基芳基磺酸鹽，諸如十二烷基苯磺酸鈉(月桂基苯磺酸鈉)，
- v. 高碳烷基磺基乙酸鹽，諸如月桂基磺基乙酸鈉(十二烷基磺基乙酸鈉)、1,2-二羥基丙烷磺酸之高碳脂肪酸酯、磺基乙酸單乙醇醯胺月桂酸鹽(sulfocolaurate)(N-2-乙基月桂酸鉀磺基乙醯胺)和月桂基肌胺酸鈉。

【0067】 以“高碳烷基”意指例如 C_{6-30} 烷基。在特定的具體實例中，陰離子界面活性劑係選自月桂硫酸鈉和月桂醚硫酸鈉。陰離子界面活性劑可以有效量存在，例如>調配物重量的 0.01%，但是不為可能刺激口腔組織的濃度，例如<10%，且最優濃度係取決於特別的調配物和特別的界面活性劑。例如漱口水所使用之濃度通常為牙膏所使用之濃度的十分之一。在一個具體實例中，陰離子界面活性劑係以 0.3 重量%至 4.5 重量%存在於牙膏中，例如 1.5%。組成物可視需要含有界面活性劑之混合物，例如包含

陰離子界面活性劑與可能為陰離子、陽離子、兩性離子或非離子的其他界面活性劑。界面活性劑通常為那些在寬的 pH 範圍內相當穩定者。界面活性劑更詳細地說明在頒予 Agricola 等人的美國專利案號 3,959,458；頒予 Haefele 的美國專利案號 3,937,807；及頒予 Gieske 等人的美國專利案號 4,051,234。在特定的具體實例中，在本文有用的陰離子界面活性劑包括具有 10 至 18 個碳原子於烷基中的烷基硫酸鹽之水溶性鹽及具有 10 至 18 個碳原子之脂肪酸的磺酸化單甘油酯之水溶性鹽。月桂硫酸鈉、月桂鹽基肌酸鈉和椰子單甘油酯磺酸鈉為此類型之陰離子界面活性劑的實例。在特定的具體實例中，組成物(例如，組成物 4 以及下列等等)包含月桂硫酸鈉。

【0068】 界面活性劑或可相容之界面活性劑的混合物可以總組成物重量的 0.1%至 5%存在於組成物中，在另一具體實例中為 0.3%至 3%，及在另一具體實例中為 0.5%至 2%。

【0069】 應仔細注意陰離子界面活性劑不干擾鋅胺基酸鹵化物錯合物或鋅的活性。在相對低的含量下及在相對低的水調配物中，界面活性劑通常可能沒有太大的影響，但是較高含量的陰離子界面活性劑，特別在水性調配物中，則可排除陰離子界面活性劑。可使用陽離子及/或非離子界面活性劑代替。

【0070】 牙垢控制劑：在各種具體實例中，組成物包含抗結石(牙垢控制)劑。適合的抗結石劑包括而不限於磷酸鹽和聚磷酸鹽(例如，焦磷酸鹽)、聚胺基丙烷磺酸(AMPS)、六偏磷酸鹽、檸檬酸鋅三水合物、多肽、聚烯烴磺酸鹽、聚烯烴磷酸鹽、二膦酸鹽。組成物因此可包含磷酸鹽類。在特別的具體實例中，該等鹽類為鹼性磷酸鹽類，亦即鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物之鹽類，例如鈉、鉀或鈣鹽類。如本文所使用的“磷酸鹽”包含口腔可接受之單-和多磷酸鹽，例如 P_{1-6} 磷酸鹽，例如單體磷酸鹽，諸如單鹼式、雙鹼式和三鹼式磷酸鹽；二聚合磷酸鹽，諸如焦磷酸鹽；及多聚合磷酸鹽，例如六偏磷酸鈉。在特別的實例中，所選擇之磷酸鹽係選自鹼性二鹼式磷酸鹽和鹼性焦磷酸鹽，例如選自磷酸二鈉、磷酸二鉀、磷酸二鈣二水合物、焦磷酸鈣、焦磷酸四鈉、焦磷酸四鉀、三磷酸鈉及該等中之任二或多者之混合物。在特別的具體實例中，例如組成物包含焦磷酸四鈉($Na_4P_2O_7$)、焦磷酸鈣($Ca_2P_2O_7$)與磷酸二鈉(Na_2HPO_4)之混合物，例如約 3-4

%之磷酸二鈉及各約 0.2-1%之焦磷酸鹽的量。在其他的具體實例中，組成物包含焦磷酸四鈉(TSPP)與三磷酸鈉(STPP)($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$)之混合物，例如以 1-2%之 TSPP 及 7%至 10%之 STPP 的比例。此等磷酸鹽提供有效降低琺瑯質侵蝕、幫助清潔牙齒及/或減少牙垢積聚在牙齒上的量，例如以組成物重量的 2-20%之量，例如約 5-15%。

【0071】 調味劑：口腔保健組成物亦可包括調味劑。可在組成物中使用的調味劑包括但不限於精油以及各種調味醛、酯、醇及類似材料。精油的實例包括綠薄荷、薄荷、冬青、黃樟、丁香、鼠尾草、桉樹、馬郁蘭、肉桂、檸檬、萊姆、葡萄柚和柑橘之油。如薄荷醇、香芹酮(carvone)和茴香腦(anethole)的此等化學物質亦有用。特定的具體實例使用薄荷和綠薄荷之油。調味劑可以 0.1 至 5 重量%，例如 0.5 至 1.5 重量%之濃度併入口腔用組成物中。

【0072】 聚合物：口腔保健組成物亦可包括額外的聚合物，以調整調配物的黏度或增強其他成分的溶解度。此等額外的聚合物包括聚乙二醇、多醣(例如，纖維素衍生物，例如羧甲基纖維素，或多醣膠，例如黃原膠或角叉菜膠)。可提供酸性聚合物，例如聚丙烯酸酯凝膠，其呈彼之游離酸形式或部分或完全中和之水溶性鹼金屬(例如，鉀和鈉)或銨鹽類。

【0073】 矽石增稠劑可能存在，其形成聚合物結構或在水性介質中形成凝膠。應注意該等矽石增稠劑在物理上及功能上不同於亦存在於組成物中的微粒矽石，因為矽石增稠劑非常細碎且提供很少或沒有磨料作用。其他的增稠劑為羧基乙烯基聚合物、角叉菜膠、羥乙基纖維素及纖維素醚之水溶性鹽類，諸如羧甲基纖維素鈉和羧甲基羥乙基纖維素鈉。亦可併入天然膠，諸如刺梧桐膠、阿拉伯膠和黃蓍膠。亦可使用膠態矽酸鎂鋁作為增稠組成物的組份，進一步改進組成物的質地。在特定的具體實例中，使用總組成物重量的 0.5%至 5.0%之量的增稠劑。

【0074】 組成物可包括陰離子性聚合物，例如從 0.05 至 5%之量。已知該等劑通常用於牙膏中，雖然沒有就此特別申請，但是在美國專利案號 5,188,821 和 5,192,531 中揭示可用於組成物中；且包括合成的陰離子性聚合物聚羧酸酯，諸如 1：4 至 4：1 之順丁烯二酸酐或順丁烯二酸與另一可聚合的乙烯化不飽和單體之共聚物，較佳為具有 30,000 至 1,000,000，最佳為

300,000 至 800,000 之分子量(M.W.)的甲基乙烯醚/順丁烯二酸酐。該等共聚物可取自例如 Gantrez, 例如 AN 139 (M.W. 500,000)、AN 119 (M.W. 250,000), 及較佳為取自 ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805 之 S-97 醫藥級(M.W. 700,000)。當有增強劑的存在時, 其係以從 0.05 至 3 重量%為範圍之量存在。其他可行的聚合物包括那些諸如 1:1 之順丁烯二酸酐與丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羥乙酯、順丁烯二酸酐 N-乙基-2-吡咯啉酮或乙烯之共聚物, 後者可取自例如 Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10,000 和 EMA Grade 61, 及 1:1 之丙烯酸與甲基丙烯酸甲酯或羥乙酯、丙烯酸甲酯或乙酯、異丁基乙烯基醚或 N-乙基-2-吡咯啉酮之共聚物。通常適合的是含有活化碳-碳烯雙鍵及至少一個羧基的經聚合之烯烴或乙烯化不飽和羧酸, 亦即含有可輕易在聚合作用中起作用的烯烴雙鍵之酸, 因為其存在於單體分子中關於羧基之 α - β 位置上, 或成為末端亞甲基的一部分。此等酸的例證為丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸、 α -氯丙烯酸、巴豆酸、 β -丙烯氧基丙酸、山梨酸、 α -氯山梨酸、肉桂酸、 β -苯乙基丙烯酸、黏康酸、伊康酸、焦檸檬酸、中康酸、戊烯二酸、烏頭酸、 α -苯基丙烯酸、2-苯甲基丙烯酸、2-環己基丙烯酸、白芷酸(angelic)、繖形酸(umbellic)、反丁烯二酸、順丁烯二酸及酐類。與此等羧酸單體可共聚合之其他不同的烯烴單體包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、順丁烯二酸二甲酯及類似者。共聚物含有足以水溶解的羧酸鹽基團。另一類別的聚合劑包括含有經取代之丙烯醯胺的均聚物及/或不飽和磺酸及其鹽類的均聚物之組成物, 特別為以不飽和磺酸為基底之聚合物, 該不飽和磺酸係選自具有 1,000 至 2,000,000 之分子量的丙烯醯胺基烷磺酸, 諸如 2-丙烯醯胺 2-甲基丙烷磺酸, 其說明於 1989 年 6 月 27 日頒予 Zahid 的美國專利 4,842,847 號。另一有用類別的聚合劑包括含有陰離子表面活性胺基酸比例(諸如天冬胺酸、麩胺酸和磷絲胺酸)的聚胺基酸, 例如在 Sikes 等人的美國專利案號 4,866,161 中所揭示。

【0075】 水：口腔用組成物可包含大量的水。在製備市售口腔用組成物中所使用之水應為去離子水且不含有機雜質。在組成物中的水量包括所添加之游離水加上以其他材料一起引入之量。

【0076】 保濕劑：在口腔用組成物之特定的具體實例內, 亦希望併入保濕劑, 以避免組成物在暴露於空氣時硬化。特定的保濕劑亦可賦予牙膏

組成物所欲甜度或調味。適合的保濕劑包括可食用之多元醇，諸如甘油、山梨醇、木糖醇、丙二醇，以及其他多元醇及該等保濕劑之混合物。在一個具體實例中，主要的保濕劑為甘油，其可以大於 25%，例如 25-35%，30% 之含量存在，與 5% 或更少的其他保濕劑。

【0077】 其他視需要的成分：除了上述組份以外，口腔保健具體實例可含有各種視需要的牙膏成分，有些於下文說明。視需要的成分包括例如但不限於黏著劑、起泡劑、調味劑、甜味劑、額外的抗牙菌斑劑、磨料和著色劑。該等及其他視需要的組份進一步說明於頒予 Majeti 的美國專利案號 5,004,597、頒予 Agricola 等人的美國專利案號 3,959,458 及頒予 Haefele 的美國專利案號 3,937,807，將全部併入本文以供參考。

【0078】 在此說明書中所給定之組成物組份的所有百分比皆以 100% 之總組成物或調配物為基準之重量計，除非另有其他陳述。

【0079】 如本文所提供之組成物及調配物係參考彼之成分予以說明及主張，如此項技術中常用的方式。如熟諳此項技術者所明白，成分可在一些事例中互相反應，所以最終調配物的真實組成與所列示之成份可能不完全對應。因此，應瞭解本發明延伸至所列示之成分組合的產物。

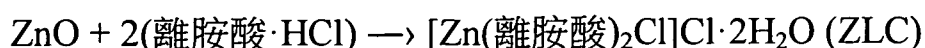
【0080】 如在所有方面所使用的範圍被用作為說明在該範圍內的各個和每個值的簡略表達方式。可選擇在範圍內的任何值作為範圍的邊界。另外，將本文所引述之所有參考文獻以其全文特此併入以供參考。在本發明中的定義與引述之參考文獻的定義衝突的情況中，則以本發明的揭示內容為準。

【0081】 在本文及本說明書中的任何地方所表達之所有的百分比及量應瞭解係指重量百分比，除非另有其他指定。所給定之量係以材料的活性重量為基準。

【實施方式】

實施例 1—鋅-離胺酸錯合物 ZLC 之合成及特徵

【0082】 形成 ZLC 之通用反應係如下：



2：1 之莫耳比的 ZnO：離胺酸·HCl 懸浮液係在室溫下攪拌約 12 小時而製得。將混合物離心。將 1 毫升上清液轉移至 NMR 管中。接著將 NMR 管放入以乙醇填充之密閉的試驗管中，使晶體生長。在一週之後形成許多無色立方晶體。ZLC 晶體之晶體結構係以單晶體 X-射線繞射法測定。ZLC 具有如 $C_{12}H_{32}N_4O_6Cl_2Zn$ 之實驗式，具有 463 公克/莫耳之分子量。此錯合物分子的尺寸為 1.7 奈米*7.8 奈米*4.3 奈米。在此錯合物中，Zn 陽離子係以兩個具有來自 NH_2 基團的兩個 N 原子及來自羧酸基團的兩個 O 原子之離胺酸配體在赤道面上配位。其顯現扭曲的四方錐體幾何形，具有以 Cl 原子佔據的頂點位置。此新穎結構產生正陽離子部分，其與 Cl 陰離子組合而形成離子鹽。

【0083】 按實驗室比例放大純 ZLC 粉末的合成：將 2 莫耳離胺酸 HCl 在室溫下以攪拌溶解在 1000 毫升 DI 水中，將 1 莫耳固體 ZnO 以攪拌緩慢添加至離胺酸 HCl 溶液中且在 RT 下繼續攪拌隔夜(12 小時)。將懸浮溶液在高速下離心 15 分鐘。將上清液緩慢倒入 EtOH 中。立即形成沉澱物。需要約 5-8 毫升 EtOH 得到 1 公克粉末。將具有粉末的 EtOH 溶劑過濾，且獲得灰白色粉末。將粉末放入 50°C 之烘箱中乾燥且獲得 88%產率之產物。PXRD 確認與 ZLC 晶體相比之 ZLC 粉末的純度(PCT/US2012/70498 之圖 1)。

實施例 2：減少汗水的機制

【0084】 水解反應：製備 185 毫克/毫升之 ZLC 溶液，且將其稀釋好幾倍及在 37°C 之烘箱中經 5 小時老化，用於混濁度研究。溶液在稀釋時形成白色沉澱物。溶液的混濁度係使用濁度計測量，結果以比濁法濁度單位 (NTU) 給出。表 1 顯示老化前及後的 pH 及混濁度比較，顯示混濁度隨著稀釋及老化而增加：

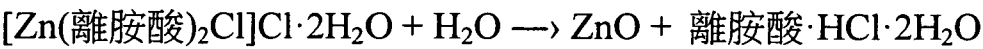
表 1

	185 毫克/毫升	92.5 毫克/毫升	46.25 毫克/毫升	23.125 毫克/毫升	11.56 毫克/毫升	5.78 毫克/毫升
初始 pH	6.8	7.0	7.4	7.7	7.8	8.0
初始混濁度 (NTU)	4.75	2.78	1.48	0.70	14.8	40.1
老化後的 pH	6.8	7.0	7.4	7.7	7.8	8.0

老化後的混濁度 (NTU)	4.08	2.60	2.81	247.4	>1000	>1000
---------------	------	------	------	-------	-------	-------

【0085】 收集 8 倍、16 倍及 32 倍稀釋溶液中所形成之沉澱物且以 PXRD 確認為 ZnO 晶體。從上清液生長出單一晶體且以 X-射線繞射法顯示為離胺酸單鹽酸鹽二水合物(離胺酸·HCl·2H₂O)。該等數據表明 ZLC 錯合物在稀釋時解離，隨後沉澱出氧化鋅，而離胺酸維持在溶液中。

【0086】 可將 ZLC 水解反應的機制表示如下：



【0087】 在腋下的產品中，ZnO + 離胺酸 HCl 之混合物在汗水的存在下形成 ZLC，其將進入汗水導管中及形成 ZnO 之堵塞物。

【0088】 絮凝：ZLC 阻斷汗水釋出的另一機制包含 ZLC 在蛋白質的存在下絮凝。使用胎牛血清白蛋白(BSA)作為此研究的蛋白質。對照溶液(DI 水)及具有不同 pH 的三種 1%之 BSA 水溶液係以表 2 提出的方式製得：

表 2

	樣品 1	樣品 2	樣品 3
H ₂ O	15 毫升	15 毫升	15 毫升
BSA	0 公克	155.1 毫克	155.2 毫克
%BSA w/w	0%	1%	1%
pH	6.44	7.17	調整至 5.13
混濁度(NTU)	0.348	3.564	10.62
觀察	透明	透明	透明

將 ZLC 粉末添加至上文樣品中，以研究在 ZLC 與 BSA 之間的交互作用及測定 ZLC 是否具有收斂性質，亦即其是否可形成沉澱物及因此表現為止汗劑。溶液的混濁度及 pH 係在混合物放入 37℃烘箱之後 5 小時測量，且將結果顯示於表 3 中：

表 3

	樣品 1	樣品 2	樣品 3
所添加之 ZLC	151.1 毫克	151.1 毫克	150.9 毫克
在溶液中的 ZLC 濃度	0.98% w/w 或 15 毫克/毫升	0.96% w/w 或 15 毫克/毫升	0.96% w/w 或 15 毫克/毫升
觀察	透明溶液變得稍微混濁	許多形成的白色沉澱物，溶液變得	許多形成的白色沉澱物，溶液變得

		非常混濁	非常混濁
pH	7.98	8.16	7.97
混濁度(NTU)	357	>1000	>1000

【0089】 因此，在汗水導管中(pH=5-7)，ZLC 將水解成不可溶之 ZnO，完全地阻斷汗水導管。另外，ZLC 亦具有絮凝汗水中的蛋白質之能力，類似於上文 BSA 之絮凝，因此增強在汗水導管中形成“堵塞物”。

實施例 3 – 抗細菌效果

【0090】 抑制試驗的區域係以許多材料進行：氧化鋅、離胺酸鹽酸鹽及 ZLC。該方法包含在 TSA(胰蛋白酶大豆瓊脂)盤上製得新鮮製備的細菌培養坪。將無菌濾紙圓盤以 20 微升試驗樣品(上清液或混合物)接種。將塗佈樣品之濾紙圓盤以空氣乾燥及施加至 TSA 盤上的細菌坪中。將盤在 37°C 下培育 20 小時。ZLC 具有比單獨的氧化鋅或單獨的離胺酸鹽酸鹽更好的抗細菌活性。

實施例 4 – 組合 ZLC 與半胱胺酸之調配物

【0091】 經發現半胱胺酸與 ZLC 溶液一起為超越包含單獨的 ZLC 之溶液的改進物，因為其在中性 pH 下不僅穩定 ZLC 溶液，並亦提供具有改進之抗酸性的快速沉澱物。此組成物能夠增強汗水的減少，且亦在 ZLC 用作為個人保健產品之視覺指標時促進不可溶之鋅沉積及抗細菌性質，或在口腔保健產品中運送鋅至牙齒表面及微管。如上述實施例中所見，從稀釋 ZLC 溶液所形成的不可溶之 ZnO 使得 ZLC 錯合物適合於新一代的無鋁之止汗劑活性物。當用在腋下產品中時，此 ZLC 錯合物將以汗水稀釋，以形成 ZnO，其可阻斷汗水導管，及因此可阻止自皮膚流出額外的汗水。然而，在汗水的弱酸環境下(pH 正常係從 5 改變至 7)，ZnO 逐漸溶解，其降低效力，因為其降解在汗水導管所形成的堵塞物。

【0092】 具有 2.4 重量%之 Zn 濃度的 ZLC 溶液之溶液係依照實施例 1 而製得。ZLC/半胱胺酸溶液係藉由將 1.0019 公克半胱胺酸固體(Sigma, M31952, FW 121.16 公克/莫耳)與 200.26 公克 ZLC 溶液在攪拌下混合物而製得。在 1 小時之後，所有的半胱胺酸溶解，溶液為透明的且溶液之 pH 為 6.91。

將 90 毫升 DI 水添加至 10 毫升此 ZLC-Cys 溶液中，以製得總計 100 毫升的“儲備”溶液。

【0093】 稀釋之溶液的混濁度研究：混濁度測量係以 Turbiscan (Formulaction Inc, Davie, Florida)進行。此儀器的測量係藉由發出一光束通過具有樣品溶液的光析管及檢測越過溶液而未擴散的光子來進行。將結果以透射百分比顯示-越高的透射百分比對應於越澄清的溶液，而降低的透射百分比表明在溶液中形成沉澱物。儀器的溫度設定在 37°C。混濁度係在此溫度下以 1 分鐘間隔經 30 分鐘測量。所有的稀釋液係在測量前新鮮製得的。

【0094】 表 4 說明細節，所添加之儲備溶液量和水量及稀釋液之 pH。pH 在稀釋時上升，因為稀釋觸發氧化鋅錯合物沉澱，在溶液中留下相對鹼性的離胺酸。

表 4：來自“儲備”溶液的稀釋液之 pH 值

	“儲備”	2倍	3倍	4倍	5倍	6倍	7倍	8倍
“儲備” 溶液(毫升)	24	12	8	6	4.8	4	3.4	3
DI水(毫升)	-	12	16	18	19.2	20	20.4	21
總計	24	24	24	24	24	24	23.8	24
pH	7.60	7.90	7.86	7.95	7.94	7.98	8.04	8.03

【0095】 在以下的表 5 中提供混濁度測量值。雖然原始“儲備”溶液在整個測量期間維持透明，但是進一步稀釋的溶液在視覺上全部變得混濁。以 2 倍稀釋觀察到緩慢形成的沉澱物，在 15 分鐘之後沉澱物形成速率稍微增加且在 30 分鐘期間內持續形成沉澱物。以 3 倍稀釋快速形成沉澱物且在測量期間未停止。發現以 4 倍稀釋在初期快速形成沉澱物，然而沉澱速率在 20 分鐘之後緩慢下來。在“儲備”溶液以 5 倍、6 倍、7 倍和 8 倍稀釋方式稀釋之後立即形成沉澱物。在 5 分鐘之後，在所有該等稀釋中的沉澱過程緩慢下來。接著在 20 分鐘之後，以該等稀釋的透射百分比稍微增加，其暗示發生沉降。圖的數據亦表明雖然沉澱物形成速度在“儲備”溶液以更高倍稀釋時增加，但是以較高倍稀釋所形成之沉澱物總量似乎下降，所以在 3 倍稀釋觀察到最大的沉澱作用。

【0096】 為了研究從此混合物所形成之沉澱物是否可抗弱酸性 pH，將 2 倍稀釋液之 pH 以稀釋之水性 HCl 調整至 5.5(人類汗水的平均 pH)。觀察到在 pH 5.5 之稀釋液變得比 pH 7.9 之稀釋液更混濁，其暗示在此 pH 下

形成更多的沉澱物。以 Turbiscan 所測量之 2 倍稀釋液在 pH 7.9 之透射百分比為 75% 及此溶液在 pH 5.5 之透射百分比為 56%。從此試管內研究增加的透射百分比強力表明弱酸環境應傾向增強沉澱物的形成。

【0097】 沉澱物的 X-射線光電子光譜法(XPS)分析揭露其主要由 1 : 2 之 Zn-半胱氨酸錯合物與 ZnO 所組成，且亦含有少量 ZnCO_3 雜質。

【0098】 四種其他的 ZLC-胺基酸混合物溶液(包括 ZLC-精胺酸、ZLC-甘胺酸、ZLC-組胺酸和 ZLC-脯胺酸)亦以與 ZLC-Cys 溶液相同的方式製備，且進行相同的實驗以研究是否可在該等溶液中發現與 ZLC-半胱氨酸相同的性質。當稀釋時，從 3 倍稀釋液發現沉澱物。然而，沉澱物不具有酸穩定性。當 3 倍稀釋液之 pH 調整至 5.5 時，則在所有該四種混合物中的沉澱物溶解。在該等例子中的沉澱物似乎不包含胺基酸，但僅僅是氧化鋅。

【0099】 添加半胱氨酸但是沒有其他測試的胺基酸能使 ZLC 溶液形成更抗酸性的白色沉澱物。另外，實驗結果顯示在平均的汗水 pH (pH 5.5) 下增強從此新穎的混合物形成沉澱物。此現象使得此新穎的混合物材料非常適合用於腋下產品中。幾乎中性 pH 的鋅混合物溶液及其以稀釋的沉澱性質亦能使調配物用於口腔保健產品中，其中沉澱物能夠堵塞牙齒中的微管，從而降低牙質過敏性以及運送抗細菌和抑制侵蝕之鋅離子至牙齒表面。

表5：以1分鐘間隔經30分鐘測量混濁度的結果

分鐘	“儲備” 溶液 T(t) 5 毫米-45 毫米(%)	2 倍稀釋 T(t) 5 毫米-45 毫米(%)	3 倍稀釋 T(t) 5 毫米-45 毫米(%)	4 倍稀釋 T(t) 5 毫米-45 毫米(%)
0	90.69	89.08	88.01	86.91
1	90.63	89.06	87.1	83.66
2	90.58	88.99	85.9	81.4
3	90.53	88.93	84.43	79.65
4	90.48	88.86	82.78	78.18
5	90.43	88.79	81.06	76.9
6	90.41	88.71	79.36	75.81
7	90.4	88.62	77.74	74.81
8	90.37	88.52	76.22	73.92
9	90.34	88.38	74.81	73.15
10	90.34	88.22	73.52	72.37
11	90.33	88.03	72.33	71.79
12	90.31	87.82	71.24	71.2
13	90.3	87.54	70.25	70.7
14	90.29	87.21	69.33	70.23
15	90.29	86.85	68.51	69.81

16	90.28	86.44	67.74	69.42
17	90.27	85.97	67.03	69.09
18	90.28	85.46	66.37	68.78
19	90.27	84.9	65.76	68.5
20	90.26	84.32	65.19	68.27
21	90.26	83.69	64.66	68.06
22	90.25	83.06	64.16	67.85
23	90.24	82.4	63.69	67.68
24	90.23	81.74	63.26	67.58
25	90.23	81.08	62.86	67.5
26	90.23	80.43	62.5	67.45
27	90.22	79.77	62.19	67.44
28	90.22	79.11	61.9	67.39
29	90.21	78.48	61.64	67.48
30	90.2	77.9	61.24	67.54
	5 倍稀釋	6 倍稀釋	7 倍稀釋	8 倍稀釋
分鐘	T(t)5 毫米-45 毫米 (%)	T(t)5 毫米-45 毫米 (%)	T(t)5 毫米-45 毫米 (%)	T(t)5 毫米-45 毫米 (%)
0	85.19	84.16	83.93	84.77
1	81.48	81.05	80.53	81.99
2	79.33	79.47	78.86	80.63
3	77.77	78.3	77.71	79.7
4	76.52	77.38	76.81	78.96
5	75.46	76.61	76.05	78.36
6	74.53	75.93	75.4	77.86
7	73.72	75.34	74.83	77.41
8	73	74.84	74.35	77.01
9	72.37	74.37	73.93	76.67
10	71.81	73.97	73.55	76.38
11	71.32	73.6	73.22	76.12
12	70.86	73.27	72.94	75.9
13	70.47	73	72.7	75.71
14	70.1	72.72	72.49	75.56
15	69.8	72.47	72.28	75.44
16	69.53	72.27	72.12	75.33
17	69.27	72.06	71.96	75.23
18	69.05	71.91	71.88	75.15
19	68.85	71.84	71.82	75.04
20	68.7	71.77	71.72	74.95
21	68.54	71.73	71.81	74.93
22	68.45	71.65	72.03	74.94
23	68.43	71.82	72.22	75.08
24	68.42	72.02	72.25	75.16
25	68.5	72.06	72.24	75.54
26	68.58	72.06	72.32	75.75
27	68.66	72.25	72.47	75.8

28	68.72	72.42	72.69	75.97
29	68.9	72.75	72.84	76.37
30	69.2	73.13	73.17	76.77

實施例 5 – 具有 ZLC 之液體洗手皂

【0100】 將實施例 4 的 1 公克 ZLC-Cys 溶液(在稀釋前形成“儲備”溶液)與 4 公克具有表 6 中列出之調配物的市售液體洗手皂(LHS)組合，以提供具有 0.7%之鋅的調配物。

表 6

材料	重量%
水及微量物	補足量
氯化十六烷基三甲基銨(氯化十六烷基三甲基銨)	2.4
甘油	2
月桂醯胺基丙基二甲基胺氧化物	1.2
椰油醯胺MEA(椰油單乙醇醯胺)	1
PEG-120葡萄糖二油酸甲酯	0.6
棕櫚醯胺基丙基胺氧化物	0.4
氯化C ₁₂₋₁₈ 烷基二甲基苯甲基銨(BKC)	0.13

【0101】 將著將具有 0.7%之鋅的 LHS/ZLC/半胱胺酸溶液稀釋 2 倍、4 倍、8 倍、16 倍和 32 倍且測量沉澱作用。經由 Lambda 25 UV/VIS 光譜計(PerkinElmer)在 610 奈米波長下獲得 LHS/ZLC/半胱胺酸之光學密度(吸光率)且與原始 LHS 比較。使用 DI 水樣品作為空白樣品；將表中顯示之值與空白樣品比較。因此，正數意指樣品不比空白樣品透明及負數表明測量之樣品似乎比空白樣品更透明。當稀釋原始洗手皂時，其變得更透明。當稀釋使用 ZLC 之洗手皂配方時，溶液變得混濁且觀察到白色沉澱物的形成。

【0102】 比較原始液體洗手皂及含有 ZLC/半胱胺酸之洗手皂的稀釋，後者提供顯著的相改變標記(從透明至混濁的沉澱)。因此，可將 ZLC 併入市售液體洗手皂中且充當清洗過程期間的視覺/感官觸發劑。另外，所形成之沉澱物(ZnO/半胱胺酸)增強 LHS 的抗細菌性質以及提供皮膚防護效益。

實施例 6 – 漱口水調配物

【0103】 含有 ZLC/半胱胺酸作為活性成分之漱口水係以表 7 中所示之成分調配。

表 7

成分	%	裝載量(公克)
山梨醇 70%溶液	5.50%	27.5
ZLC 水溶液 2.53%之 Zn 加上 0.5%之半胱胺酸	40.00%	200
Na 糖精	0.02%	0.1
丙二醇	7.00%	35
Poloxomer 407	0.40%	2
檸檬酸	0.02%	0.1
山梨醇鉀	0.05%	0.25
甘油	7.50%	37.5
薄荷調味	0.10%	0.5
去離子水	39.4100%	197.05
總計	100%	500
Zn 之%	1%	

【0104】 調配物可形成澄清的穩定溶液，但是在稀釋時產生沉澱物。此漱口水調配物具有中性 pH 且在 37°C 下及在貨架上穩定的，但是在稀釋溶液時沉澱。此以稀釋形成的不可溶之沉澱物能在牙質小管中形成“堵塞物”，對過敏性提供效益。

實施例 7 – 包含鋅-離胺酸之凝膠調配物

【0105】 前述實施例的漱口水調配物提供澄清的調配物及在以水稀釋時沉澱。此獨特的性質加速抗敏感及抗齲齒效果，而因此有利於牙膏產品。

【0106】 調配具有 ZLC/半胱胺酸作為活性成分之口腔用凝膠組成物。ZLC 凝膠相之沉澱性質亦以水解反應研究進行調查，以測定當以含有 ZLC/半胱胺酸之牙膏刷牙時，在刷牙期間所形成的不可溶之粒子是否可穿透至牙質小管中且阻斷小管，使消費者得到抗敏感效果及標記。

【0107】 具有 ZLC/半胱胺酸作為活性成分之凝膠係以表 8 中所示成分調配。評估澄清度及以稀釋的沉澱作用。在以下批組中的鋅離子濃度為 0.5%(w/w)之鋅含量。

表 8 – 具有 ZLC/半胱胺酸之口腔用凝膠

成分	%	裝載量(公克)
山梨醇 70%溶液	76.03%	380.15
ZLC 水溶液 2.53%之 Zn 加上 0.5%之半胱胺酸	20.00%	100
羧甲基纖維素(CMC)和 三甲基纖維素(TMC)	0.70%	3.5
Na 糖精	0.27%	1.35
丙二醇	3.00%	15
總計	100.00%	500
Zn 之%	0.506%	
丙二醇	3.00%	15
DI 水	15.07%	75.35
總計	100.00%	500

【0108】 使用 Lambda 25 UV/VIS 光譜計(PerkinElmer)獲得吸光率資訊，以評估凝膠相澄清度。吸光率為通過物質時經吸收之光量的對數度量。因為在凝膠中的粒子吸收光，所以在溶液中存在的粒子越多，則以凝膠吸收的光越多。因此，低數值的凝膠吸光率表示較高的澄清度。吸光率係使用去離子(DI)水作為空白溶液在 610 奈米波長之光源下校正。

【0109】 稀釋實驗：將凝膠稀釋成 2 倍、4 倍、8 倍、16 倍和 32 倍，且測量吸光率，吸光率係相應於沉澱而增加。

【0110】 凝膠可單獨使用或用在具有凝膠相及研磨膏相之牙膏中。ZLC/半胱胺酸為牙膏調配物之凝膠相中的活性成分。在使用此類型的牙膏之後，以稀釋形成的不可溶之沉澱物加速在牙質小管中形成“堵塞物”，而且在消費者使用期間提供白色沉澱物標記。

實施例 8 – 牙質小管的堵塞

【0111】 以具有 ZLC/半胱胺酸之口腔用凝膠的牙質閉塞係與不具有 ZCL 之口腔用凝膠比較潛在的抗過敏性效益來測量。使用 Flodec 儀器測量

通過牙質小管的流體流量。依照用於測量以 S. Mello 之漱口水調配物的牙質閉塞之程序，使用巴斯利元件(Pashley cell)方法(例如， Pashley DH, O'Meara JA, Kepler EE 等人之 Dentin permeability effects of desensitizing dentifrices in vitro. J Periodontol. 1984;55(9):522-525)。將兩個 10 分鐘處理的 400 微升樣品在 10 分鐘間隔以吸管施予牙質圓盤上，在各次處理之後，將圓盤以磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS)沖洗及使用 FLODEC 裝置測量流量，該裝置為追蹤毛細管內部的半月板位置之設備，以測量小的體積變化。

實施例 9 – 堵塞牙質小管的視覺評估

【0112】 當施予牙齒且稀釋以觸發沉澱時，ZLC/半胱胺酸顯示有效閉塞牙質小管。此沉積及小管閉塞應該降低敏感性，且此外提供鋅的儲庫，以幫助防護琺瑯質免於侵蝕及細菌聚落。

【0113】 人類牙質切片係從完整的人類牙齒製得。將牙齒切成約 800 微米的薄片。將薄片拋光且磨掉在薄片上的任何琺瑯質，所以薄片看來像是多孔的牙質材料。接著將薄片以 1% 之檸檬酸溶液浸漬，沖洗及貯存在磷酸鹽緩衝之食鹽水(PBS，pH 7.4，Gibco 目錄號：10010)中。

【0114】 將人類牙質薄片的薄切片在共焦顯微鏡上成像，得到基準線特徵。頂視圖影像係以 XYZ 模式拍攝及側視圖影像係以 XZY 模式拍攝。典型的影像係以 50 倍物鏡及 x4 數位放大率來拍攝。當希望在較低的放大率下有更全局的視圖時，則以 x1 數位放大率來拍攝影像。

【0115】 將人類牙質薄片的薄切片使用個別的處理溶液處理。在共焦顯微鏡下檢查經處理之薄切片在表面上的閉塞及沉積標記。使用與先前處理相同或實質上相同的處理程序在經處理之圓盤上進行重複處理。拍攝共焦影像，以監控在一或多次重複處理之後額外的閉塞及沉積進展。

實施例 10 – 包含 ZLC/半胱胺酸之牙膏調配物

【0116】 包含 ZLC/半胱胺酸、1450 ppm 氟化物及磷酸鹽之試驗牙膏係如以下方式製得：

成分	
PEG600	3.0
CMC-7	0.65
黃原膠	0.2
山梨醇	27.0

甘油	20.0
糖精	0.3
焦磷酸四鈉	0.5
焦磷酸鈣	0.25
磷酸二鈉	3.5
氟化鈉(提供 1450 ppm 氟化物)	0.32
水	QS
二氧化鈦	0.5
磨料矽石	8.0
增稠劑矽石	8.0
ZLC 水溶液 2.53%之 Zn 加上 0.5%之半胱胺酸	20
月桂硫酸鈉	1.5
調味劑	1.2

申請專利範圍

1. 一種組成物，其包含(i)鋅-胺基酸-鹵化物錯合物或鋅-三烷基甘胺酸-鹵化物錯合物，及(ii)呈游離形式或呈口腔或化妝品可接受之鹽形式的半胱胺酸。
2. 根據請求項 1 之組成物，其中該鋅-胺基酸-鹵化物錯合物或鋅-三烷基甘胺酸-鹵化物錯合物係從前驅體形成，其中該前驅體為鋅離子來源、胺基酸來源及鹵化物來源，其中該鹵化物來源可為一部分的鋅離子來源、胺基酸來源或氫鹵酸。
3. 根據請求項 2 之組成物，其中該鋅離子來源為氧化鋅、氯化鋅、碳酸鋅、硝酸鋅、檸檬酸鋅和磷酸鋅中之至少一者。
4. 根據請求項 2 之組成物，其中該胺基酸來源為鹼性胺基酸。
5. 根據請求項 4 之組成物，其中該鹼性胺基酸係選自離胺酸、精胺酸和甘胺酸。
6. 根據請求項 1 之組成物，其中該三烷基甘胺酸為 C₁-C₄ 烷基甘胺酸或三甲基甘胺酸。
7. 根據請求項 1 之組成物，其中該鋅胺基酸鹵化物係藉由將氧化鋅與胺基酸氫鹵酸鹽組合而製得。
8. 根據請求項 1 之組成物，其中該鋅胺基酸鹵化物具有式 Zn(胺基酸)₂Hal₂ 或 Zn(胺基酸)₃Hal₂，其中 Zn 為二價鋅離子及 Hal 為鹵化物離子。
9. 根據請求項 1 之組成物，其中該鋅胺基酸鹵化物錯合物為 [Zn(C₆H₁₄N₂O₂)₂Cl]⁺Cl⁻。
10. 根據請求項 1 之組成物，其在以水稀釋時提供包含在錯合物中的氧化鋅與半胱胺酸之沉澱物。
11. 根據請求項 1 之組成物，其中在該組成物中存在的鋅總量為組成物重量的 0.2 至 8%。
12. 根據請求項 1 之組成物，其中該半胱胺酸為半胱胺酸氫鹵酸鹽。
13. 根據請求項 1 之組成物，其中該半胱胺酸氫鹵酸鹽為半胱胺酸鹽酸鹽。

14. 根據請求項 1 之組成物，其中該鋅-胺基酸-鹵化物錯合物為鋅-離胺酸-鹵化物錯合物、鋅-精胺酸-鹵化物錯合物、或鋅-甘胺酸-鹵化物錯合物。
15. 根據請求項 1 之組成物，其止汗或除臭產品，其進一步包含化妝品可接受之載劑。
16. 根據請求項 1 之組成物，其為選自液體洗手皂、身體洗液、皮膚乳液、皮膚乳霜和皮膚調理液之個人保健產品，其進一步包含化妝品可接受之載劑。
17. 根據請求項 1 之組成物，其為口腔保健產品，其進一步包含口腔可接受之載劑。