



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015014300-8 B1



(22) Data do Depósito: 07/11/2013

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE DOIS COMPONENTES PARA LIBERAR ZINCO A UM CORPO, MÉTODOS E USO DE UMA MISTURA DE DOIS COMPONENTES

(51) Int.Cl.: A61K 8/27; A61K 8/44; A61Q 11/00; A61Q 15/00; A61Q 19/00.

(30) Prioridade Unionista: 17/07/2013 US PCT/US2013/050845; 18/06/2013 US PCT/US2013/046268; 19/12/2012 US PCT/US2012/070521; 19/12/2012 US PCT/US2012/070492; 19/12/2012 US PCT/US2012/070513; (...).

(73) Titular(es): COLGATE-PALMOLIVE COMPANY.

(72) Inventor(es): LONG PAN; ZHIQIANG LIU; SHAOTANG YUAN; JOSEPH CONVERY; HARSH M. TRIVEDI.

(86) Pedido PCT: PCT US2013068859 de 07/11/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/099166 de 26/06/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/06/2015

(57) Resumo: RESUMO COMPOSIÇÕES DE DOIS COMPONENTES CONTENDO COMPLEXOS DE HALETO-AMINOÁCIDO-ZINCO E CISTEÍNA São fornecidas composições, por exemplo, produtos de cuidados orais e pessoais, compreendendo (i) um complexo de haleto de zinco (aminoácido ou triálquil glicina), e (ii) cisteína na forma livre ou na forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável, em conjunto com métodos de produção e uso dos mesmos.

**COMPOSIÇÃO DE DOIS COMPONENTES PARA LIBERAR ZINCO A UM CORPO,
MÉTODOS E USO DE UMA MISTURA DE DOIS COMPONENTES**

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDOS CORRELATOS

[001] Este pedido é uma continuação em parte do PCT/US2013/46268, depositado em 18 de Junho 2013; PCT/US2012/70489, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US2012/70492, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US2012/70498, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US2012/70506, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US2012/70513, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US20.12/70505, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US2012/70501, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US2012/70521, depositado em 19 de Dezembro de 2012; PCT/US2012/70534, depositado em 19 de Dezembro de 2012; e PCT/U82013/50845, depositado em 17 de Julho de 2013, todos as quais sendo aqui incorporados por referência.

ANTECEDENTES

[002] Os antitranspirantes convencionais compreendendo sais de alumínio ou aluimum/zircônio são conhecidos. Estes sais funcionam como antitranspirantes por formarem complexos poliméricos que podem obstruir os poros, bloqueando assim a liberação de suor. Há uma necessidade de agentes antitranspirantes ativos adicionais que forneçam complexos de um tamanho capaz de obstruir os poros para bloquear o suor, que forneçam eficácia desodorante/antibacteriana, e que sejam menos irritantes para a pele do que os sais de ácidos em antitranspirantes convencionais. Há também uma necessidade para agentes de proteção da pele e antibacterianos alternativos para o uso em sabonetes líquidos e lavagens corporais. Finalmente, existe uma

necessidade para agentes em produtos de cuidados orais que possam branquear e fortalecer os dentes, retardar a erosão, e inibir bactérias e placas.

[003] Certos complexos de aminoácidos com zinco podem produzir precipitados contendo zinco depois da diluição com água ou outras preparações aquosas. Alguns precipitados contendo zinco são constituídas por óxido de zinco, hidróxido de zinco, haletos de zinco, etc.. Os precipitados podem ser depositados sobre a pele, bem como tecidos dentários duros e macios. Potenciais benefícios relacionados à deposição nos tecidos duros incluem branqueamento, alívio da sensibilidade, proteção contra a erosão e anticárie. Benefícios potenciais relacionados com a deposição sobre o tecido macio incluem a melhoria na resposta imune do hospedeiro, melhoria da função da barreira do tecido, etc.. Os íons de zinco podem ser liberados a partir das deposições, fornecendo benefícios antibacterianos, bacteriostáticos e outros benefícios para placa e gengivite como os normalmente associados com íons de zinco.

[004] Alguns complexos de aminoácido com zinco, contudo, não têm as cinéticas de precipitação mais ideais. Em outras palavras, a taxa de precipitação por diluição pode ser muito lenta ou muito rápida para as aplicações típicas. Por exemplo, para o cuidado oral, os tempos de escovação recomendados típicos variam entre 1 minuto e 3 minutos, mas uma pessoa em média escova por um período significativamente mais curto. Os tempos de enxague típicos recomendados para um bochecho são de cerca de um minuto, mas uma pessoa em média gasta muito menos tempo. Algumas diluições de complexos de aminoácido com zinco normalmente requerem mais de 3

minutos para precipitar em qualquer quantidade substancial, e a quantidade de precipitação é limitada dentro de um tempo de escovação e enxágue típico.

[005] Como consequência, existe uma necessidade para otimizar os tempos de precipitação de complexos de zinco. Em particular, existe uma necessidade de reduzir os tempos de precipitação associados com os complexos de aminoácido com zinco com um perfil de precipitação lenta.

BREVE SUMÁRIO

[006] É fornecida uma composição de dois componentes para fornecer um precipitado de zinco para o corpo, compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo uma solução aquosa de complexo de haleto X zinco ("ZXH", em que X refere-se a um aminoácido ou trialkil glicina, "TAG"), e, opcionalmente, glicerol e (ii) um segundo componente compreendendo a cisteína acidificada em solução aquosa com, opcionalmente, glicerol; o primeiro e o segundo componentes sendo mantidos separados um do outro até serem dispensados e combinados para aplicação no corpo.

[007] As propriedades não usuais e inesperadas deste material] é que os dois componentes, quando misturados, fornecem uma precipitação rápida (instantânea ou intencionalmente retardada) que permite a distribuição de um complexo contendo zinco para o corpo, em particular, à pele ou cavidade oral, tornando-o útil para produtos de cuidado pessoal, por exemplo, produtos antitranspirantes e sabonetes para o corpo e mãos líquido, bem como para produtos de cuidado oral, por exemplo, enxaguantes ou dentifrícios.

[008] Outras áreas de aplicabilidade da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição

detalhada fornecida daqui em diante, deve ser entendido que a descrição detalhada e os exemplos específicos, embora indicando a modalidade preferencial da invenção, se destinam a fins de ilustração apenas e não se destinam a limitar o escopo da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[009] A seguinte descrição da(s) modalidade(s) preferencial(is) é meramente exemplar por natureza e não é, de modo algum, destinada a limitar a invenção, a sua aplicação ou usos.

[010] Como usado ao longo do documento, as faixas são usadas como abreviaturas para descrever cada e todos os valores que se encontram dentro da faixa. Qualquer valor dentro da faixa pode ser selecionado como o fim da faixa. Além disso, todas as referências aqui citadas são aqui incorporadas por referência na sua totalidade. Em caso de um conflito em uma definição na presente divulgação e a de uma referência citada, a presente divulgação prevalece.

[011] Salvo indicação em contrário, todas as porcentagens e quantidades aqui e em outras seções expressas no relatório descritivo devem ser entendidas como referindo-se a porcentagens em peso. As quantidades dadas são baseadas no peso do material ativo.

[012] O complexo de zinco - (aminoácido ou TAG) - haleto, isto é, ZXH, pode ser formado por reação de um ou mais compostos de zinco (por exemplo, óxido de zinco, hidróxido de zinco, cloreto de zinco, etc..., mas o cloreto de zinco tetrabásico é especificamente excluído) e um sal de haleto de um aminoácido básico para se obter um complexo tendo a fórmula geral:



em que x é 1-3 e y é 1-3.

[013] Em uma modalidade, o ZXH é um complexo de haleto-aminoácido-zinco ("ZAH"), tal como um complexo de zinco-lisina-cloreto ("ZLC"), por exemplo, formado a partir de uma mistura de óxido de zinco e cloridrato de lisina, tendo a fórmula $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$. Neste complexo, Zn^{2+} é coordenado por dois ligantes de lisina com dois átomos de N dos grupos NH_2 e dois átomos de O dos grupos carboxílicos em um plano equatorial. Não desejando estar limitado pela teoria, acredita-se que este apresenta uma geometria quadrada-piramidal distorcida com a posição apical ocupada por um átomo Cl^- . Esta estrutura dá origem a uma porção de cátion positivo, para a qual um ânion de Cl^- é combinado para formar um sal iônico.

[014] Em uma outra modalidade, o trialquil glicina (TAG) é C_1 - C_4 alquil glicina ou trimetil glicina.

[015] ZLC podem existir em solução de $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$ catiônico e ânion cloreto, ou pode ser um sal sólido, por exemplo, um cristal, opcionalmente, na forma de mono- ou di-hidrato, por exemplo, como um cristal de mono-hidratado tendo um padrão de difração de raios-X com picos principais com intensidade relativa e espaçamento e espaçamento substancialmente como representado na Figura 1 do PCT/US2012/70498.

[016] Outros complexos de zinco e aminoácidos são possíveis, e a sua forma exata é dependente, em parte, das razões molares dos compostos precursores, por exemplo, se houver haleto limitado, os complexos livre de haleto podem formar, por exemplo, ZnLys_2 , tendo uma geometria de pirâmide,

com o plano equatorial que é o mesmo que o do composto acima (Zn está ligado a dois átomos de oxigênios e dois de nitrogênio a partir de diferentes lisinas), em que o topo da pirâmide é ocupado por um átomo de Cl. Sob determinadas condições, o óxido de zinco pode também reagir com lisina e/ou lisina-HCl, para formar uma solução límpida de complexo de cloreto de Zn-lisina ($ZnLys_3Cl_2$), em que o Zn^{2+} está localizado em um centro octaédrica coordenado com dois átomos de oxigênio e dois de nitrogênio no plano equatorial provenientes de dois ácidos carboxílicos de lisina e os grupos amina, respectivamente. O zinco, neste complexo também é coordenado com a terceira lisina através do seu nitrogênio e oxigênio carboxílico, na posição apical da geometria do metal. Os complexos de ZXH, por exemplo, ZLC, têm características principais (por exemplo, condutividade, reação de hidrólise e floculação de proteínas) que os tornam competitivos com sais antitranspirantes comerciais. Como sais antitranspirantes de alumínio ou alumínio-zircônio convencionais, o ZXH forma precipitados que podem obstruir os poros e a liberação de blocos de suor. À medida que a quantidade de água aumenta, o ZXH hidrolisa para distribuir um precipitado que contém o zinco relativamente insolúvel. O precipitado contém tipicamente um ou mais dentre óxido de zinco, cisteína de zinco, hidróxido de zinco, ou outros compostos contendo zinco. Este precipitado é único na medida em que irá permitir a obstrução dos poros sobre a pele. Além disso, esta reação é atípica uma vez que, na maioria dos casos, a diluição vai aumentar a solubilidade de um complexo iônico. Além disso, o zinco é antibacteriano, por isso oferece um precipitado que bloqueia a liberação de suor dos

poros, ao mesmo tempo que fornece um benefício desodorante, reduzindo bactérias causadoras de odor.

[017] É importante notar que o óxido de zinco é solúvel a um pH baixo, e como suor tem um pH de 5-6, o suor pode reduzir os níveis de precipitação do óxido de zinco em relação aos níveis de precipitação a pH neutro. Além disso, o suor pode dissolver gradualmente as deposições, reduzindo a duração da ação da formulação. Este problema pode ser melhorado por co-formulação do produto com cisteína. A cisteína e o ZHX em conjunto, formam um precipitado. Após o uso e diluição com o suor, o precipitado é mais resistente ao ácido que a ZHX sozinho. A formulação compreendendo ZHX em conjunto com a cisteína tem, assim, eficácia melhorada como um antitranspirante.

[018] Verificou-se que quando se combina cisteína com ZHX em determinados valores de pH, tem-se como resultado a precipitação rápida. A precipitação é proeminente mesmo em fórmulas não diluídas que resulta em problemas de estabilidade ao armazenamento em produtos de cuidados orais ou cuidados pessoais. Além disso, a precipitação rápida pode resultar em menos íons de zinco sendo depositados em locais do corpo desejado. Nós descobrimos que este problema de precipitação rápida pode ser resolvido por separação física do ZHX da cisteína até o uso ou aplicação.

[019] Embora os sinais visíveis de precipitação a partir de algumas formulações de ZLC normalmente apareçam pela primeira vez cerca de 30 minutos ou mais a partir da diluição, as composições de dois componentes da presente invenção formam precipitados visíveis a partir de menos que 1 segundo a cerca de 20 segundos após a mistura dos dois

componentes, mesmo na forma não diluída ou forma pouco diluída. A presença de cisteína resulta em uma precipitação rápida de complexos de zinco. A cinética ou a taxa de precipitação pode variar em função de fatores tais como o pH, a concentração de cisteína, e a quantidade de diluição (se houver). Em algumas modalidades, a precipitação instantânea de complexos ZXH é observada mediante a mistura dos dois componentes. Por exemplo, se a cisteína estiver presente como aproximadamente 0,8-1,3% em peso de uma solução de cisteína + ZLC, um precipitado instantâneo vai se formar. Como aqui usado, "precipitação rápida" significa a formação de um precipitado de zinco em 3 minutos ou menos, "precipitação em instantes" ou "precipitação instantânea" significa a formação de um precipitado de zinco em 1 segundo ou menos, e "precipitação retardada" significa a formação de um precipitado de zinco entre e 1 segundo até 3 minutos.

[020] Na preparação dos dois componentes da composição da invenção, tipicamente, duas soluções de reserva são preparadas, cada solução de reserva contendo, respectivamente, ZXH e cisteína acidificada. Para preparar as duas soluções de reserva, vários reagentes são necessários. O primeiro componente da solução de reserva pode ser preparado por uso de um procedimento de síntese padrão para produzir ZXH. Por exemplo, a preparação de uma solução de reserva de ZLC inclui a reação de óxido de zinco com HCl-lisina sobre a água. Em seguida, o excesso de óxido de zinco é separado por filtração para finalmente se obter uma solução clara. Esta solução é, em seguida, a reserva de ZLC e pode ser o principal ingrediente ativo em um componente. O glicerol pode ser usado como um cossolvente em

um componente também. No segundo componente, a solução de reserva de cisteína acidificada pode ser preparada quer por dissolução do sal de cisteína em ácido mineral aquoso diluído, por exemplo, ácido clorídrico, ou a cisteína-HCl pode ser dissolvida em água. Glicerol também pode ser usado como um cossolvente em dois componentes.

[021] Um sistema de liberação de dois componentes foi verificado para permitir o controle dos tempos de precipitação do complexo de zinco. O primeiro componente compreende ZXH, por exemplo, ZLC. O pH do primeiro componente é alcalino, por exemplo, cerca de 7 a 9, ou cerca de 7,25 para cerca de 8,75 ou cerca de 7,5 a cerca de 8,5. O pH do segundo componente é ácido, por exemplo, cerca de 3 a cerca de 6 ou cerca de 4 a cerca de 5 ou cerca de 4,5 a cerca de 5. O pH do segundo componente é tipicamente conseguido por dissolução da cisteína em um ácido, por exemplo, um ácido mineral, tal como um hidro-haleto, por exemplo, ácido clorídrico, e/ou a acidificação pode ser conseguida por dissolução de mono-hidro-haleto de cisteína, por exemplo, mono-cloridrato, em água, de preferência, água desionizada.

[022] Verificou-se que a precipitação rápida de complexos de zinco ocorre em certos valores de pH, mesmo sem diluição. Assim, o pH dos dois componentes, quando misturados a cerca de 5 a cerca de 8, noutra modalidade de cerca de 5 a cerca de 6,5, em uma outra modalidade cerca de 6 a cerca de 7, e em outra modalidade cerca de 6 a cerca de 6,5. O pH de cada componente está adaptado para alcançar o pH desejado aquando da mistura para provocar a rápida taxa de precipitação desejada.

[023] O primeiro e segundo componentes são composições

aguosas. Tipicamente, o primeiro componente contém cerca de 10 a cerca de 85% de água, em uma outra modalidade, de cerca de 20 a cerca de 85% de água, em uma outra modalidade, cerca de 20 a cerca de 25% de água, e em ainda uma outra modalidade de cerca de 30 a cerca de 33% de água. O segundo componente normalmente contém cerca de 10% a cerca de 95% de água, em uma outra modalidade, cerca de 20 a cerca de 30% de água, em uma outra modalidade, de cerca de 90% a cerca de 95% de água. A quantidade de água em cada um dos componentes irá variar dependendo da forma do produto final, de forma a alcançar a concentração desejada, quando os componentes são misturados. Por exemplo, os dentifrícios contém tipicamente 10 a 25% de água total, os enxaguantes contém tipicamente 50 a 90% de água, os produtos de cuidados pessoais tais como antitranspirantes contém tipicamente 10 a 20% da água total. O tempo de precipitação e os valores pH das misturas são afetados por muitos fatores, incluindo a concentração de água. Mais água conduz, geralmente, a mais precipitação rápida e maiores valores de pH da mistura.

[024] É fornecida uma composição de dois componentes para liberar zinco para o corpo compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um complexo de zinco-(aminoácido ou TAG)-haletto (ZXH), por exemplo, $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (ZLC) e (ii) um segundo componente compreendendo a cisteína na forma livre ou na forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável, os primeiro e segundo componentes sendo mantidos separados um do outro até serem dispensados e combinados para aplicação no corpo. O termo "organismo" inclui qualquer local do corpo onde é desejável depositar íons de zinco, por exemplo, pele, em particular, de poros de glândulas

sudoríparas, e a cavidade oral, em particular, tecidos (dentes) moles e duros. As composições podem ser produtos de cuidado oral, por exemplo, dentifrício ou enxaguante, ou produtos de cuidados pessoais, como antitranspirantes, sabonete líquido para as mãos ou lavagem corporal, e loções para a pele, cremes e condicionadores.

[025] Após a aplicação da composição da invenção, o primeiro componente, ou um componente, contendo ZXH é misturado com o segundo componente, ou os dois componentes, contendo cisteína acidificada. A razão em peso de um componente para dois componentes após a mistura é tipicamente de cerca de 1:1, mas pode variar um pouco dependendo das composições dos componentes específicos e dos meios de dispensação específicos usados, por exemplo, cerca de 5:1 a cerca de 1:5, em outra modalidade, de cerca de 1:2 a cerca de 2:1.

[026] A combinação de dois componentes ZXH/cisteína é útil em produtos de cuidado oral, por exemplo, dentifrícios ou bochechos. Uma formulação de dois componentes compreendendo a combinação de ZXH/cisteína fornece uma concentração eficaz de íons zinco para o esmalte, protegendo assim contra a erosão, redução da colonização bacteriana e desenvolvimento de biofilme, e fornecendo melhor brilho para os dentes. Além disso, depois da mistura e uso, a formulação é diluída e fornece um precipitado estabilizado que obstrui os túbulos dentários, reduzindo, assim, a sensibilidade dos dentes. Ao fornecerem a liberação eficiente de zinco em comparação com formulações com sais de zinco insolúveis, as formulações compreendendo a combinação de ZXH/cisteína não apresentam fraco gosto e paladar, fraca liberação de flúor,

e fracas formação de espuma e limpeza associada com produtos de cuidado oral à base de zinco convencionais usando sais de zinco solúveis.

[027] São ainda fornecidos métodos de uso de tais composições, por exemplo, métodos de redução de suor compreendendo a aplicação da composição na pele, métodos para matar bactérias compreendendo o contato da bactéria com a composição, e métodos para tratar ou reduzir a hipersensibilidade dentária, a erosão, e a placa, compreendendo a aplicação da composição aos dentes, bem como métodos de preparação de tais composições. Nos métodos da invenção, os dois componentes da composição da invenção são misturados e aplicados ao corpo, por exemplo, à pele ou à cavidade oral. A mistura é tipicamente realizada imediatamente antes ou durante a aplicação ao corpo de modo que mediante a aplicação ao corpo, o precipitado é formado no local desejado, por exemplo, nos pores de glândulas sudoríparas ou nas aberturas dos túbulos dentários. Em uma modalidade, os dois componentes são misturados durante a aplicação, por exemplo, escovando com um dentífrico, onde os dois componentes são aplicados a uma escova de dentes, os quais são misturados durante a escovação. Os métodos da presente invenção tira vantagem da propriedade do precipitado ser formado em 3 minutos ou menos quepois da mistura para fornecer máxima quantidade de zinco para os locais do corpo desejados.

[028] Em uma modalidade, o glicerol é adicionado ao primeiro componente, ao segundo componente, ou ambos, o que resulta em retardo da formação de precipitado, tipicamente um retardo de cerca de 1 a 20 segundos, em uma modalidade de

cerca de 1 a 10 segundos, em outra modalidade, de cerca de 1 a 5 segundos, e em outra modalidade, de cerca de 1 a 3 segundos, em comparação com uma formulação de controle sem glicerol. Além de retardar a precipitação, o glicerol também pode funcionar como um umectante.

[029] A mistura pode resultar na precipitação sem diluição; no entanto, a diluição com água ou um fluido aquoso, tal como a saliva ou suor geralmente aumenta a precipitação. Em uma modalidade particular, um sistema de dois componentes é fornecido em que um primeiro componente compreende o complexo de ZXH e o segundo componente compreende cisteína. No sistema de dois componentes, dois recipientes ou câmaras são fornecidos contendo os respectivos componentes. A cisteína está presente em uma quantidade eficaz para resultar na precipitação rápida (instantânea ou retardada), quando os dois componentes são misturados em conjunto. Na modalidade de precipitação retardada, imediatamente antes ou durante o uso e aplicação, os dois componentes são misturados através do qual o precipitado não se forma durante a mistura, mas se forma no local desejado do corpo mediante a aplicação. O sistema de dois componentes é particularmente vantajoso para maximizar a quantidade de precipitação no local desejado durante o uso, por exemplo, em túbulos dentários, superfície do dente, poros das glândulas sudoríparas, e semelhantes.

[030] As composições de dois componentes da presente invenção, por exemplo, dentifrícios, lavagens corporais ou enxaguantes, são embaladas em um recipiente dispensador adequado no qual os componentes são mantidos fisicamente separados e a partir do qual os componentes separados podem

ser dispensados de maneira síncrona, por exemplo, como uma fita combinada para aplicação a uma escova de dentes. Tais recipientes são conhecidos na técnica. Um exemplo de um tal recipiente é um recipiente de dispensação com dois compartimentos, tal como uma bomba ou um tubo, tendo paredes laterais deformáveis, tal como revelado nas Patentes US nº. 4.487.757 e 4.687.663; em que, o corpo do tubo é formado a partir de uma rede de plástico deformável, tal como polietileno ou polipropileno e é fornecido com uma divisória no interior do corpo do recipiente definindo compartimentos separados em que os componentes fisicamente separados são armazenados e a partir da qual eles são distribuídos através de uma saída de dispensação adequada. Para enxaguantes ou bochechos, os dois componentes podem ser liberados por duas câmaras separadas de uma garrafa para um copo de mistura. Após a mistura, a mistura pode ser transferida para uma boca humana e uma lavagem pode ser realizada. Quando os componentes são dispensados, eles vão misturar-se no copo de mistura formando um precipitado ligeiramente retardado que irá reagir com uma cinética adequada de modo a assegurar todas as formas de precipitação dentro da boca.

[031] É fornecida, em uma primeira modalidade, uma composição de dois componentes (Composição 1) compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um complexo de haleto-aminoácido-zinco ou um complexo de haleto de trialquilglicina-zinco e (ii) um segundo componente compreendendo a cisteína acidificada na forma livre ou na forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável, em que os dois componentes são mantidos separados um do outro até serem dispensados e combinados para aplicação no corpo, por

exemplo:

1.1. composição em que o zinco-(aminoácido ou TAG)-haletto é formado a partir de precursores, em que os precursores são uma fonte de íons de zinco, uma fonte de aminoácido ou TAG, e uma fonte de haletto, em que a fonte de haletto pode ser parte da fonte de íons de zinco, a fonte de aminoácidos ou TAG, ou um ácido de halogênio;

1.2. composição 1 ou 1.1 em que a fonte de íons de zinco é pelo menos um dentre óxido de zinco, cloreto de zinco, carbonato de zinco, hidróxido de zinco, nitrato de zinco, citrato de zinco, e fosfato de zinco;

1.3. composição 1.1 ou 1.3 em que a fonte de aminoácidos é pelo menos um de um aminoácido básico, lisina, arginina, e glicina;

1.4. qualquer uma das composições anteriores, em que a glicina é uma C₁-C₄ alquil glicina ou trialquil glicina;

1.5. qualquer uma das composições anteriores em que o pH do primeiro componente é de 3 a 6 ou 4 a 5 ou 4,5 a 5; e o pH do segundo componente é de 7 a 9 ou 7,25 a 8,75 ou 7,5 a 8,5;

1.6. qualquer uma das composições anteriores em que os dois componentes são misturados e o pH da mistura resultante é 6 a 8 ou 7 a 8;

1.7. qualquer uma das composições anteriores em que o primeiro componente contém 0 a 50% ou 20 a 40% de glicerol; ou o segundo componente contém 0 a 50% ou de 20 a 40% de glicerol;

1.8. qualquer uma das composições 1.-1.6 em que o primeiro componente contém 0 a 50% ou 20 a 40% de glicerol; e o segundo componente contém 0 a 50% ou 20 a 40% de glicerol;

1.9 qualquer uma das composições anteriores, em que o haleto-aminoácido-zinco é feito através da combinação de óxido de zinco com um hidro-haleto de aminoácido;

1.10. qualquer uma das composições anteriores, em que o zinco-(aminoácido ou TAG)-haleto tem a fórmula $Zn(\text{aminoácido ou TAG})_2\text{Hal}_2$ ou $Zn(\text{aminoácido ou TAG})_3\text{Hal}_2$, em que o Zn é um íon de zinco divalente e Hal é um íon de haleto;

1.11. qualquer uma das composições anteriores em que o complexo de haleto-aminoácido-zinco é de $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$ (por vezes aqui referido como "ZLC"), e em que quando o complexo está na forma cristalina, por exemplo, na forma de hidrato, por exemplo, um mono-hidrato ou di-hidrato, por exemplo, tendo uma estrutura em que o cátion Zn é coordenado por dois ligantes de lisina com dois átomos de nitrogênio dos grupos de alfa NH_2 dos dois ligantes de lisina e dois átomos de oxigênio dos grupos carboxílicos dos dois ligantes de lisina em um plano equatorial, com uma geometria quadrada-piramidal distorcida com a posição apical ocupada por um átomo de cloro, para formar uma porção catiônica positiva, com a qual um ânion de cloreto é combinado para formar uma Composição 1 ou 1.1 de um sal iônico em que o complexo de de zinco-(aminoácido ou TAG)-haleto é $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$ (por vezes aqui referido como "ZLC"), opcionalmente na forma de hidrato, por exemplo, um complexo formado a partir de uma mistura de óxido de zinco e cloridrato de lisina, por exemplo, em uma razão molar de ZnO:Lisina HCl de 1:1 a 3:1, por exemplo, 2:1;

1.12. qualquer uma das Composições anteriores, que mediante a diluição com água, fornece um precipitado

compreendendo óxido de zinco em complexo com cisteína, e opcionalmente, adicionalmente compreendendo óxido de zinco, carbonato de zinco, e misturas dos mesmos;

1.13. qualquer uma das composições anteriores em que a quantidade total de zinco presente na composição, quando os dois componentes são misturados é de cerca de 0,2 a cerca de 9%, ou cerca de 0,6% a cerca de 1% ou cerca de 2% a cerca de 3% em peso da composição total;

1.14. qualquer uma das composições anteriores em que o zinco está presente no primeiro componente de cerca de 0,6% a cerca de 2%, ou cerca de 0,8% a cerca de 1,5% ou cerca de 1% a cerca de 1,2% em peso do primeiro componente;

1.15. qualquer uma das composições anteriores em que a razão de zinco para cisteína é de cerca de 5:1 a cerca de 10:1, em peso, da composição total;

1.16. qualquer uma das composições anteriores, em que a cisteína é um hidro-haleto de cisteína, opcionalmente, cloridrato de cisteína;

1.17. qualquer uma das composições anteriores em que um de precipitado de zinco forma-se dentro de 30 segundos, ou 1 segundo a 30 segundos, ou 1 a 15 segundos, ou 1 a 3 segundos após a mistura dos dois componentes;

1.18. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um carreador oralmente ou cosmeticamente aceitável, no primeiro componente, no segundo componente, ou em ambos;

1.19. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um carreador oralmente ou cosmeticamente aceitável, e que é um produto de cuidado oral selecionado a partir do dentífrício ou enxaguante, ou um produto de cuidado

pessoal, selecionado a partir de antitranspirantes, desodorantes, sabonete líquido para as mãos, lavagens corporais, loções dérmicas, cremes dérmicos e condicionadores dérmicos;

1.20. qualquer uma das composições anteriores em que o primeiro componente contém cerca de 10% a cerca de 85% de água, ou cerca de 20 a cerca de 85% de água, ou cerca de 20 a cerca de 25% de água, ou cerca de 30 a cerca de 33% de água; e o segundo componente contém cerca de 10% a cerca de 95% de água ou cerca de 20 a cerca de 30% de água, ou cerca de 40% a cerca de 50% de água;

[032] É fornecido um método de fabricação de uma composição, *et seq.*, compreendendo (i) combinar uma fonte de íons de zinco, uma fonte de aminoácido ou TAG, uma fonte de haleto (em que a fonte de haleto pode ser parte da fonte de íons de zinco, da fonte de aminoácidos ou TAG, ou um ácido de halogênio), em um fluido (por exemplo, aquoso) contendo opcionalmente glicerol, opcionalmente, isolar o complexo assim formado em forma sólida e colocar o material assim formado dentro de um primeiro recipiente, (ii) colocar a cisteína opcionalmente com glicerol e, opcionalmente, com um hidro-haleto, em um segundo recipiente fisicamente separado do primeiro recipiente. Qualquer um ou ambos os materiais em recipientes separados, opcionalmente, pode ser combinado com um carreador cosmeticamente ou oralmente aceitável.

[033] É fornecida uma composição (Composição 2) que é um produto antitranspirante ou desodorante compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um complexo de zinco - (aminoácido ou TAG)- haleto (ii) um segundo componente compreendendo a cisteína acidificada na forma livre ou na

forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável, em que os dois componentes são mantidos separados um do outro até serem dispensados e combinados para aplicação no corpo, e em que qualquer um ou ambos os componentes compreendem, adicionalmente, um carreador cosmeticamente aceitável, por exemplo, de acordo com qualquer um dos escopos da Composição 1, *et seq.*

2.1. Composição 2, que após a mistura e uso, fornece um precipitado à pele, compreendendo óxido de zinco em complexo com cisteína, e opcionalmente adicionalmente compreendendo óxido de zinco, carbonato de zinco, e misturas dos mesmos;

2.2. Composição 2 ou 2.1 em que o complexo de zinco-(aminoácido ou TAG)-haletto é $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$ (por vezes aqui referido como "ZLC"), opcionalmente, na forma de hidrato;

2.3. Composição 2 ou 2.1 em que o carreador cosmeticamente aceitável compreende um ou mais ingredientes selecionados a partir de álcoois solúveis em água (tais como álcoois C₂₋₈ incluindo etanol); glicóis (incluindo propileno glicol, dipropileno glicol, tripropileno glicol e misturas dos mesmos); glicerídeos (incluindo mono-, di- e triglicerídeos); ácidos orgânicos de cadeia média a longa, álcoois e ésteres; surfactantes (incluindo agentes emulsionantes e agentes dispersantes); aminoácidos adicionais; estruturantes (incluindo agentes espessantes e agentes gelificantes, por exemplo, polímeros, silicatos e dióxido de silício); emolientes; perfumes; e corantes (incluindo corantes e pigmentos);

2.4. Composição 2, 2.1, ou 2.2, em que a composição está na forma de um pulverizador antitranspirante de aerossol.

[034] Também são fornecidos métodos para reduzir a transpiração compreendendo a mistura de ambos os componentes e a aplicação de uma quantidade eficaz de qualquer antitranspirante da composição 2, *et seq.*, na pele, métodos de redução do odor corporal compreendendo a mistura de ambos os componentes e a aplicação de uma quantidade eficaz de desodorante de qualquer um da Composição 2, *et seq.*, para a pele, e métodos para matar bactérias compreendendo a mistura de ambos os componentes e contatar as bactérias com qualquer um da Composição 2, *et seq.*. Por exemplo, é fornecido (i) um método para controlar a transpiração compreendendo a mistura de ambos os componentes e a aplicação à pele de uma quantidade antitranspirante eficaz de uma formulação de qualquer modalidade abrangida ou especificamente descrita, por exemplo, qualquer da Composição 2, *et seq.*, e (ii) um método para controlar o odor da transpiração ou bactérias sobre a pele, compreendendo a mistura de ambos os componentes e a aplicação à pele de uma quantidade desodorante eficaz de uma formulação de qualquer modalidade abrangida ou especificamente descrita, por exemplo, qualquer uma da Composição 2, *et seq.*.

[035] É fornecido um método de fabricação de um antitranspirante ou desodorante compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um zinco - (aminoácido ou TAG)- haleto e (ii) um segundo componente fisicamente separado do primeiro componente compreendendo a cisteína na forma livre ou forma de sal cosmeticamente aceitável, por exemplo, qualquer uma de Composição 2, *et seq.* compreendendo a combinação de um carreador cosmeticamente aceitável, e, opcionalmente, glicerol, com haleto-aminoácido-zinco no

primeiro componente e/ou com cisteína no segundo componente.

[036] É também fornecido (i) o uso de qualquer uma da Composição 2, *et seq.* para matar bactérias, reduzir a transpiração, e/ou reduzir o odor corporal; e (iii) qualquer uma da Composição 2, *et seq.* para uso na eliminação de bactérias, redução da transpiração, e/ou redução do odor corporal.

[037] É também fornecido o uso de cisteína na fabricação de uma formulação antitranspirante ou desodorante, por exemplo, uma formulação de acordo com qualquer uma da Composição 2, *et seq.*.

[038] Ao fazer a Composição 2, *et seq.* o zinco - (aminoácido ou TAG)- haleto e cisteína na forma livre ou de sal cosmeticamente aceitável pode ser incorporado em uma base adequada, cosmeticamente aceitável, por exemplo, um pulverizador, aerossol, barra, ou roll-on para aplicação sobre as axilas, em que o primeiro e o segundo componentes se misturam quando se forma um aerossol ou quando em contato através de um bocal ou outros meios de dispensação. Após a aplicação, na presença de moléculas carregadas, tais como proteínas encontradas na pele, o sal vai flocular, formando obstruções que bloqueiam a liberação de suor. Água adicional de suor pode, além disso, diluir a formulação, fazendo com que o complexo se decomponha, resultando em um precipitado composto principalmente de óxido de zinco em complexo com a cisteína, o que pode reduzir o suor e odor, como descrito acima.

[039] Como aqui usado, o termo antitranspirante pode referir-se, em geral, a qualquer produto que pode formar uma obstrução em um poro para reduzir a transpiração, incluindo

os materiais classificados como antitranspirantes por Food and Drug Administration mediante 21 CFR Parte 350. Entende-se que os antitranspirantes também podem ser desodorantes, em particular, no caso das composições descritas, já que o zinco tem propriedades antibacterianas e, assim, inibe as bactérias causadoras de odor na pele.

[040] Também é fornecida uma composição (Composição 3) que é um produto de cuidado pessoal selecionado a partir de sabonete líquido para mãos, lavagem corporal, loções dérmicas, cremes dérmicos, e condicionadores dérmicos compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um complexo de zinco-(aminoácido ou TAG)-haletos e (ii) um segundo componente compreendendo a cisteína acidificada na forma livre ou na forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável, em que os dois componentes são mantidos separados um do outro até serem dispensados e combinados para aplicação no corpo, e em que um ou ambos os componentes compreendem, adicionalmente, um carreador cosmeticamente aceitável, por exemplo, de acordo com qualquer um dos escopos da Composição 1, *et seq.*, por exemplo:

3.1. Composição 3 que, após a mistura de ambos os componentes e uso, fornece um precipitado à pele, compreendendo óxido de zinco em complexo com cisteína, e opcionalmente adicionalmente compreendendo óxido de zinco, carbonato de zinco, e misturas dos mesmos;

3.2. Composição 3 ou 3.1 compreendendo o complexo de zinco-(aminoácido ou TAG)-haletos em uma quantidade de 1 a 10% em peso da composição total;

3.5. Qualquer uma das composições anteriores em que o complexo de haletos-aminoácido-zinco é de

$[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$ (por vezes aqui referido como "ZLC"), opcionalmente na forma de hidrato;

3.3. Qualquer uma das composições anteriores, em que uma quantidade total de zinco presente na composição total é de 0,2 a 8% em peso, 0,1 a 8% em peso, 0,1 a 2% em peso ou 0,1 a 1% em peso;

3.4. Qualquer uma das composições anteriores, em que a cisteína é um hidro-haleto de cisteína, opcionalmente, cloridrato de cisteína;

3.5. Qualquer uma das composições anteriores, em que o carreador cosmeticamente aceitável compreende um ou mais ingredientes selecionados a partir de álcoois solúveis em água (tais como (álcoois C_{2-8} incluindo etanol); glicóis (incluindo propileno glicol, dipropileno glicol, tripropileno glicol e misturas dos mesmos) glicerídeos; (incluindo mono-, di- e triglicerídeos); ácidos orgânicos de cadeia média a longa, álcoois e ésteres; surfactantes (incluindo agentes emulsionantes e agentes dispersantes); aminoácidos adicionais; estruturantes (incluindo agentes espessantes e agentes gelificantes, por exemplo, polímeros, silicatos e dióxido de silício); emolientes; fragrâncias, e corantes (incluindo corantes e pigmentos);

3.6. Qualquer uma das composições anteriores, em que o suporte cosmeticamente aceitável compreende um ou mais surfactantes não iônicos, por exemplo, surfactantes não iônicos selecionados a partir de surfactantes de óxido de amina (por exemplo, amidas de ácidos graxos de alquil aminas, por exemplo, óxido de lauramidopropildimetilamina, óxido de miristamidopropilamina e misturas dos mesmos), surfactantes de amida de álcool (por exemplo, amidas de ácidos graxos de

aminas de álcool, por exemplo, cocamida MEA (cocomonooetanolamida)), surfactantes polietoxilados (por exemplo, derivados polietoxilados de ésteres de ácidos graxos e polióis (por exemplo, glicóis, gliceróis, sacarídeos ou álcoois de açúcares), por exemplo, polissorbatos ou PEG-120 metil dioleato de glicose), e as combinações dos mesmos;

3.7. Qualquer uma das composições anteriores, em que o carreador cosmeticamente aceitável compreende um surfactante aniônico, por exemplo, selecionado a partir de lauril sulfato de sódio e lauril éter sulfato de sódio;

3.8. Qualquer uma das composições anteriores, em que o carreador cosmeticamente aceitável compreende água, um surfactante aniônico, por exemplo, laureto sulfato de sódio, um agente modificador da viscosidade, por exemplo, acrilatos, e um surfactante zwitteriônico, por exemplo, cocamidopropil betaína;

3.9. Qualquer uma das composições anteriores, em que o carreador cosmeticamente aceitável é substancialmente isento de surfactantes aniônicos.

3.10. Qualquer uma das composições anteriores, em que o carreador cosmeticamente aceitável compreende água, agentes de amônio quaternário (por exemplo, cloreto de cetrimônio), umectante (por exemplo, glicerina), e surfactante não iônico (por exemplo, selecionado a partir de surfactantes de óxido de amina (por exemplo, óxido de lauramidopropildimetil amina, óxido de miristamidopropil amina e misturas do mesmo), surfactantes de álcool de amida (por exemplo, cocamida MEA (cocomonooetanolamida), surfactantes polietoxilados (por exemplo, PEG-120 metil dioleato de glicose), e as combinações

dos mesmos);

3.11. Qualquer uma das composições anteriores, em que o suporte cosmeticamente aceitável compreende uma quantidade antibacterianamente eficaz de um agente antibacteriano diferente de zinco, por exemplo, um agente antibacteriano selecionado de triclosan, triclocarban, cloroxilenol, extratos à base de ervas e óleos essenciais (por exemplo, extrato de Rosemar, extrato de chá, extrato de Magnolia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitol, catecol, salicilato de metila, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, ácido gálico), antissépticos de bisguanida (por exemplo, clorexidina, alexidina ou octenidina), e compostos de amônio quaternário (por exemplo, cloreto de cetilpiridínio (CPC), cloreto de benzalcônio, cloreto de tetradecilpiridínio (TPC), cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio (TDEPC)); e combinações dos mesmos; por exemplo, de uma quantidade antibacterianamente eficaz de cloreto de benzalcônio;

3.12. Qualquer uma das composições anteriores que tem pH de 6-8 quando os dois componentes são misturados;

3.13. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ingredientes como se segue:

| Material | % peso |
|---|------------------------|
| Água | 80-90% |
| Agentes antibacterianos de amônio quaternário, por exemplo, selecionados de cloreto de cetrimônio (cloreto de cetil trimetil amônio), cloreto de C12-18 aquilidimetilbenzil amônio (BKC), e combinações dos mesmos | 0.1-4% |
| Umectantes, por exemplo, glicerina | 1-3% |
| Surfactantes não iônicos, por exemplo, selecionados de surfactantes de óxido de amina (por exemplo, óxido de lauramidopropildimetil amina, óxido de miristamidopropil amina e mistura dos mesmos), surfactantes de amida de álcool (por exemplo, cocamida MEA (cocomonoetanol amida)), surfactantes polietoxilados (por exemplo, PEG-120 metil glicose dioleato), e combinações dos mesmos. | 1-5% |
| Agentes tamponantes e agentes para ajustar o pH | 1-3% |
| Conservantes e/ou quelantes | 0.1-2% |
| Fragrância e agentes corantes | 0.1-2% |
| ZLC | 1-5%, ex., 3-4% |
| Cisteína | 0.1 - 1%, ex., 0.5% |

em que a formulação está em um recipiente que tem uma câmara dividida; uma câmara que contém a base acima com cisteína e o outro contendo a base acima com ZLC.

[041] São também fornecidos métodos para matar as bactérias compreendendo a mistura de ambos os componentes e o contato da bactéria com uma quantidade antibacterianamente eficaz da mistura, por exemplo, com qualquer uma da Composição 3, te seq., por exemplo, métodos de tratamento ou redução da incidência de infecções tópicas da pele, por exemplo, infecções por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus pyogenes*, assim como para tratar ou reduzir a incidência de acne, compreendendo a lavagem da pele com uma quantidade antibacterianamente eficaz de um ZLC e cisteína, por exemplo, com qualquer uma da Composição 3, el seq., e água.

[042] É também fornecido um método de fabricação de um produto para cuidados pessoais compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um zinco-(aminoácido ou TAG)-haletos e (ii) um segundo componente fisicamente separado do primeiro componente compreendendo a cisteína na forma livre ou forma

de sal cosmeticamente aceitável, por exemplo, qualquer uma da Composição 3, *et seq.* compreendendo a combinação de um carreador cosmeticamente aceitável, e, opcionalmente, glicerol, com haleto-aminoácido-zinco no primeiro componente, e/ou cisteína engenho no segundo componente.

[043] É também fornecido (i) o uso de uma composição de dois componentes contendo complexo de ZXH e cisteína, por exemplo, qualquer uma da Composições 1, *et seq.*, para matar as bactérias, para proteger a pele, por exemplo, a partir de bactérias ou fornecer um sinal visual mediante a lavagem; (ii) o uso de um ZLC e cisteína na fabricação de uma composição, qualquer uma das Composições 1, *et seq.*, para matar as bactérias, para proteger a pele, ou para fornecer um sinal visual mediante a lavagem; e (iii) ZLC e cisteína, por exemplo, qualquer uma das Composições 1, *et seq.*, para uso para matar as bactérias, para proteger a pele, ou para fornecer um sinal visual mediante a lavagem.

[044] Por exemplo, em uma modalidade, quer o primeiro componente compreendendo o complexo de zinco-(aminoácido ou TAG) ou o segundo componente compreendendo a cisteína, ou ambos, são misturados com ingredientes convencionais de formulação de sabonete líquido para as mãos comercial compreendendo surfactantes e, opcionalmente, cloreto de benzalcônio. Mediante a mistura de ambos os componentes e da diluição, um precipitado branco é formado instantaneamente. Assim, a composição da invenção pode fornecer um gatilho/visual sensorial para o processo de lavagem. O precipitado, composto de ZnO estabilizado por cisteína, é depositado sobre a pele e, assim, aumenta o efeito antimicrobiano do LHS.

[045] Também é fornecida uma composição (Composição 4), que é um produto para cuidado oral, por exemplo, um creme dental ou enxaguante, compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um complexo de zinco-(aminoácido ou TAG)-haletos e (ii) um segundo componente compreendendo cisteína acidificada na forma livre ou na forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável, em que os dois componentes são mantidos separados um do outro até serem dispensados e combinados para aplicação à cavidade oral, e em que qualquer um ou ambos os componentes compreendem, adicionalmente, um carreador oralmente aceitável, por exemplo, de acordo com qualquer um dos escopos da Composição 1, *et seq.*, por exemplo:

4.1. Composição 4 sob a forma de um creme dental, que mediante a mistura e aplicação aos dentes fornece um precipitado para os dentes, compreendendo óxido de zinco em complexo com cisteína, e opcionalmente adicionalmente compreendendo óxido de zinco, carbonato de zinco, e misturas dos mesmos;

4.2. Composição 4 ou 4.1, sob a forma de um dentífrico em que o complexo de zinco-(aminoácido ou TAG)-haletos está presente em uma quantidade eficaz, por exemplo, em uma quantidade de 0,5-4% em peso de zinco, por exemplo, 1-3% em peso de zinco da composição total, e em que o carreador oralmente aceitável é uma base dentífrica;

4.3. Qualquer uma das composições anteriores em que o complexo de haletos-aminoácido-zinco é de $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$ (por vezes aqui referido como "ZLC"), opcionalmente na forma de hidrato;

4.4. Qualquer uma das Composições 4-4.3 anteriores sob

a forma de um dentifrício, em que o carreador oralmente aceitável é uma base dentifrícia compreendendo um abrasivo, por exemplo, uma quantidade eficaz de um abrasivo de sílica, por exemplo, 10-30%, por exemplo, 20%;

4.5. Qualquer uma das composições anteriores em que o complexo de haleto-aminoácido-zinco está presente em uma quantidade eficaz, por exemplo, em uma quantidade de 0,1-3% em peso de zinco, por exemplo, 0,2-1%, em peso, de zinco da composição total;

4.6. Qualquer uma das composições anteriores, em que a cisteína é um hidro-haleto de cisteína, opcionalmente, cloridrato de cisteína;

4.7. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda uma quantidade eficaz de uma fonte de íon fluoreto, por exemplo, fornecendo de 500 a 3000 ppm de fluoreto com base na composição total;

4.8. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda uma quantidade eficaz de fluoreto, por exemplo, em que o fluoreto é um sal selecionado a partir de fluoreto estanoso, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluorossilicato de sódio, fluorossilicato de amônio, fluoreto de amina (por exemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-di-hidrofluoreto), fluoreto de amônio, fluoreto de titânio, hexafluorossulfato, e combinações dos mesmos;

4.9. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais sais de fosfato de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou cálcio, por exemplo, selecionados a partir de fosfato dibásico alcalino e sais de pirofosfato de metais

alcalinos, por exemplo, sais de fosfato de metais alcalinos selecionados de fosfato dibásico de sódio, fosfato dibásico de potássio, di-hidrato de fosfato de dicálcico, pirofosfato de cálcio, pirofosfato tetrassódico, pirofosfato tetrapotássico, tripolifosfato de sódio, e misturas de quaisquer dois ou mais destes, por exemplo, em uma quantidade de 1-20%, por exemplo, 2-8%, por exemplo, cerca de 5% em peso da composição;

4.10. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo, por exemplo, agentes tampões, tampão de fosfato de sódio (por exemplo, fosfato de sódio monobásico e fosfato dissódico);

4.11. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo um umectante, por exemplo, selecionado a partir de sorbitol, propileno glicol, polietileno glicol, xilitol, e misturas dos mesmos. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo um ou mais surfactantes, por exemplo, selecionados a partir de surfactantes aniônicos, catiônicos, zwitteriônicos, e não iônicos, e misturas dos mesmos, por exemplo, compreendendo um surfactante aniônico, por exemplo, um surfactante selecionado a partir de lauril sulfato de sódio, lauril éter sulfato de sódio, e misturas dos mesmos, por exemplo, em uma quantidade compreendida entre 0,3% a 4,5% em peso, por exemplo, 1-2% de lauril sulfato de sódio (SLS); e/ou um surfactante zwitteriônico, por exemplo, um surfactante de betaína, por exemplo, cocamidopropil betaína, por exemplo, em uma quantidade compreendida entre 0,1% a 4,5% em peso da composição total, por exemplo, 0,5-2% de cocamidopropil betaína;

4.12. Qualquer uma das composições anteriores

compreendendo ainda uma quantidade modificadora da viscosidade de uma ou mais das gomas de polissacarídeos, por exemplo, goma de xantana ou carragenana, espessante de sílica, e combinações dos mesmos;

4.13. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo tiras ou fragmentos de goma;

4.14. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda aromatizantes, perfumes e/ou corantes;

4.15. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais agentes antibacterianos, por exemplo, compreendendo um agente antibacteriano selecionado a partir de éter difenílico halogenado (por exemplo, o triclosan), extratos à base de plantas e óleos essenciais (por exemplo, extrato de alecrim, extrato de chá, extrato de magnólia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitol, catecol, salicilato de metila, galato de epigallocatequina, galato, ácido gálico, extrato de miswak, extrato de espinheiro-mar), antissépticos de bisguanida (por exemplo, clorexidina, alexidina ou octenidina), compostos de amônio quaternário (por exemplo, cloreto de cetil piridínio (CPC), cloreto de benzalcônio, cloreto de tetradecilpiridínio (TPC), cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio (TDEPC)), antissépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, iodopovidona, delmopinol, saliflúor, íons metálicos (por exemplo, sais de zinco, por exemplo, citrato de zinco, sais de estanho, sais de cobre, sais de ferro), sanguinarina, própolis e agentes oxigenantes (por exemplo, peróxido de hidrogênio, peroxiborato de sódio tamponado ou peroxicarbonato), ácido ftálico e os seus sais, ácido

monopertálico e seus sais e ésteres, estearato de ascorbila, sarcosina oleoil, sulfato de alquila, sulfosuccinato de dioctila, salicilanilida, brometo de domifeno, delmopinol, octapinol e outros derivados de piperidino, preparações nicina, sais de clorito; e misturas de qualquer um dos anteriores; por exemplo, compreendendo o triclosan ou cloreto de cetilpiridínio;

4.16. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo uma quantidade antibacterianamente eficaz de triclosan, por exemplo, 0,1-0,5%, por exemplo, 0,3% em peso da composição total;

4.17. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um agente de branqueamento, por exemplo, um selecionado a partir do grupo que consiste em peróxidos, cloritos de metais, perboratos, percarbonatos, perácidos, hipocloritos, e combinações dos mesmos;

4.18. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda peróxido de hidrogênio ou uma fonte de peróxido de hidrogênio, por exemplo, peróxido de ureia ou um sal ou complexo de peróxido (por exemplo, tal como peróxi fosfato, peróxi carbonato, perborato, peróxi silicato, ou sais de persulfato; por exemplo, peróxi fosfato de cálcio, perborato de sódio, peróxido de carbonato de sódio, peróxi fosfato de sódio, e persulfato de potássio);

4.19. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um agente que interfere com ou impede a fixação bacteriana, por exemplo, quitosano ou solbrol;

4.20. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda uma fonte de cálcio e fosfato selecionada a partir de (i) complexos de cálcio-vidro, por exemplo,

fosfossilicatos de sódio e cálcio, e (ii) os complexos de proteína-cálcio, por exemplo, fosfato de cálcio amorfo - fosfopeptídeo de caseína;

4.21. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um sal de cálcio solúvel, por exemplo, selecionado a partir de sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, nitrato de cálcio, acetato de cálcio, lactato de cálcio, e combinações dos mesmos;

4.22. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um sal de potássio fisiologicamente ou oralmente aceitável, por exemplo, nitrato de potássio ou cloreto de potássio, em uma quantidade eficaz para reduzir a sensibilidade da dentina;

4.23. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo, ainda, um polímero aniônico, por exemplo, um policarboxilato polimérico aniônico sintético, por exemplo, em que o polímero aniônico é selecionado a partir de copolímeros de 1:4 a 4:1 de anidrido ou ácido maleico com outro monômero etilenicamente insaturado polimerizável; por exemplo, em que o polímero aniônico é um copolímero de metil vinil éter/anidrido maleico (PVM/MA), tendo um peso molecular médio (P.M.) de 30.000 a 1.000.000, por exemplo, 300.000 a 800.000, por exemplo, em que o polímero aniônico é de 1-5%, por exemplo, 2%, do peso da composição total;

4.24. Qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um refrescante do hálito, fragrância ou aroma;

4.25. Qualquer uma das composições anteriores, em que o pH da composição total é aproximadamente neutro, por exemplo, de pH 5 até pH 8, por exemplo, pH 7;

4.26. Qualquer uma das composições anteriores na forma de um gel oral, em que o aminoácido é lisina e o zinco e a lisina formam um complexo de haleto-aminoácido-zinco tendo a estrutura química $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, em uma quantidade para fornecer 0,1-8%, por exemplo, 0,5% de zinco, em peso, e compreendendo ainda umectante, por exemplo, sorbitol, propileno glicol e misturas dos mesmos, por exemplo, em uma quantidade de 45-65%, por exemplo, 50-60%, espessantes, por exemplo, derivados de celulose, por exemplo, selecionados a partir de carboximetil celulose (CMC), trimetil celulose (TMC) e misturas dos mesmos, por exemplo, em uma quantidade de 0,1-2%, edulcorante e/ou aromatizantes, e água, por exemplo, um gel oral compreendendo:

| Ingredientes | % |
|--|--|
| Sorbitol | 40-60%, ex., 50-55% |
| ZLC | para fornecer 0,1-2%Zn, ex. 0,5% Zn |
| Cisteína | 0,02 - 0,5%, ex., 0,1% |
| Carboximetil celulose (CMC) e Trimetil celulose (TMC) | 0,5-1%, ex., 0,7% |
| Aromatizante e/ou edulcorante | 0,01-1% |
| Propileno Glicol | 1-5%, ex., 3,00% |

em que a formulação está em um tubo que tem um sistema de câmara dupla que separa um lado do outro; ou, o sistema tem uma diferença de densidade suficientemente elevada que permite a separação quase completa das duas reservas ou componentes;

4.27. Qualquer uma das composições anteriores para uso na redução da erosão e inibição da erosão do ácido do esmalte, limpeza dos dentes, redução da placa e biofilme gerado-bacterialmente, redução da gengivite, inibição da

cárie dentária e a formação de cavidades, e redução da hipersensibilidade da dentina.

[046] O dentifrício da presente invenção pode ser colocado em um tubo de dupla câmara, contendo cada câmara um dos respectivos componentes. Cada componente pode conter uma base dentifrícia, por exemplo, uma base de gel, bem como a de cisteína ou ZLC. Quando o tubo é apertado ambos os reagentes vão sair ao mesmo tempo e a mistura ocorrerá *in vitro* ao escovar com o auxílio da base dentifrícia.

[047] Também são fornecidos métodos para reduzir e inibir a erosão ácida do esmalte, limpar os dentes, reduzir a placa e biofilme gerado bacterionalmente, reduzir a gengivite, inibir a cárie dentária e a formação de cavidades, e reduzir a hipersensibilidade da dentina, compreendendo a mistura de ambos os componentes e aplicação de uma quantidade eficaz de uma composição, por exemplo, qualquer uma da Composição 4, *et seq.*, para os dentes, e opcionalmente, em seguida, a lavagem com água ou solução aquosa suficiente para aumentar a precipitação do óxido de zinco em complexo com cisteína a partir da composição.

[048] É também fornecido um método de produção de um produto de cuidado oral, por exemplo, um dentífrico ou enxaguante, compreendendo (i) um primeiro componente compreendendo um zinco-(aminoácido ou TAG)-haletto e (ii) um segundo componente separado fisicamente do primeiro componente compreendendo a cisteína na forma livre ou de sal cosmeticamente aceitável, por exemplo, qualquer uma da Composição 4, *et seq.*, compreendendo a combinação de um carreador oralmente aceitável e, opcionalmente, glicerol, com haletto-aminoácido-zinco no primeiro componente e/ou com

cisteína no segundo componente.

[049] Por exemplo, em várias modalidades, são fornecidos métodos para (i) reduzir a hipersensibilidade dos dentes, (ii) para reduzir a acumulação de placa bacteriana, (iii) reduzir ou inibir a desmineralização e promover a remineralização dos dentes, (iv) inibir a formação de biofilme microbiano na cavidade oral, (v) reduzir ou inibir a gengivite, (vi) promover a cicatrização de feridas ou cortes na boca, (vii) reduzir os níveis de bactérias produtoras de ácido, (viii) aumentar os níveis relativos de bactérias não cariogênicas e/ou não formadoras de placas, (ix) reduzir ou inibir a formação de cáries dentárias, (x) reduzir, reparar ou inibir as lesões pré-cárie do esmalte, por exemplo, como detectado por fluorescência induzida por luz quantitativa (QLF) ou medição elétrica da cárie (ECM), (xi) tratar, aliviar ou reduzir a secura da boca, (xii) limpar os dentes e cavidade oral, (xiii) reduzir a erosão, (xiv) branquear os dentes; (xv) reduzir o acúmulo de tártaro, e/ou (xvi) promover a saúde sistêmica, incluindo a saúde cardiovascular, por exemplo, através da redução potencial de infecção sistêmica através dos tecidos orais, compreendendo a mistura de ambos os componentes e aplicar qualquer uma das Composições 4, *et seq.* como descrito acima, para a cavidade oral de uma pessoa com necessidade da mesma, por exemplo, uma ou mais vezes por dia. Também são fornecidas composições 4, *et seq.* para uso em qualquer um destes métodos.

[050] Também é fornecido o uso de (i) um complexo de ZXH, e (ii) cisteína na forma de sal oralmente aceitável ou livre, na fabricação de uma composição para cuidado oral, por exemplo, de acordo com qualquer uma das Composições 4, *et*

seq.

[051] Também é fornecido o uso de (i) um complexo de ZXH, e (ii) cisteína na forma de sal oralmente aceitável ou livre, para reduzir a erosão e inibir ácido do esmalte, limpar os dentes, reduzir placa e biofilme bacteriamente gerado, reduzir a gengivite, inibir a cárie dentária e a formação de cavidades, e/ou reduzir a hipersensibilidade da dentina.

[052] Em uma modalidade, o complexo de ZXH é preparado à temperatura ambiente por mistura dos precursores em uma solução aquosa. A formação *in situ* fornece facilidade de formulação. Os precursores podem ser usados em vez de primeiro ter que formar o sal. Em uma outra modalidade, a água, que permite a formação do sal a partir do precursor vem da água (por exemplo, água de lavagem, saliva ou suor, dependendo da aplicação) que entra em contato com a composição no decurso do uso.

[053] Em algumas modalidades, a quantidade total de zinco na composição é de 0,05 a 8% em peso da composição total, em outras modalidades, a quantidade total de zinco é de pelo menos 0,1, pelo menos 0,2, pelo menos 0,3, pelo menos 0,4, pelo menos 0,5, ou pelo menos até 8% em peso da composição total. Em outras modalidades, a quantidade total de zinco na composição é menor que 5, menor que 4, menor que 3, menor que 2, ou menor que 1 a 0,05% em peso da composição total. Por exemplo, o teor de zinco pode ser de 2-3%.

[054] Em certas modalidades, o complexo de ZHX é anidro para composições dentifrícias que contêm menos que 10% em peso de água. Por anidro, há menos que 5% em peso de água, opcionalmente, menos que 4, a menos que 3, menos que 2, a menos que 1, menos que 0,5, menos que 0,1 até 0% em peso de

água. Quando fornecidos sob uma forma anidra, os precursores de complexo de haleto de aminoácido com de zinco, por exemplo, óxido de zinco e cloridrato de lisina, não irão reagir de forma significativa. Quando colocados em contato com uma quantidade suficiente de água, os precursores vão então reagir para formar o sal desejado, por exemplo, ZLC, que após diluição adicional com o uso forma o precipitado desejado sobre a pele ou os dentes.

Porção X:

[055] A porção no complexo ZXH pode ser um aminoácido ou trialquil glicina, de um modo preferencial glicina betaína. O aminoácido no complexo de haleto de aminoácidos com zinco pode ser um aminoácido básico. Por "aminoácido básico" entende-se os aminoácidos básicos que ocorrem naturalmente, tais como arginina, lisina e histidina, bem como qualquer aminoácido básico tendo um grupo carboxil e um grupo amino na molécula, que é solúvel em água e fornece uma solução aquosa com um pH de 7 ou maior. Conseqüentemente, os aminoácidos básicos incluem, mas não se limitam a, arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanoico, ácido diaminopropiônico, seus sais ou combinações dos mesmos. Em uma modalidade particular, o aminoácido básico é lisina. Os aminoácidos básicos para uso na preparação do complexo de haleto de aminoácidos com zinco são geralmente fornecidos sob a forma do sal de adição de ácido de haleto, por exemplo, um cloridrato.

[056] A trialquilglicina possui uma estrutura de amônio quaternário. Os grupos alquil são, independentemente, C₁₋₄ de cadeia linear ou grupos alquil ramificados. A trialquil glicina preferencial é N,N,N-trimetilglicina (também

conhecida como TMG, glicina betaína, ou trimetilglicina). Em pH neutro, o composto existe na forma de um zwitterion, formando um sal interno entre os sais de amônio quaternário e as porções carbóxi da molécula. Na presença de ácidos fortes, irá formar sais de adição de ácido, por exemplo, cloridrato. O composto é isolado originalmente a partir de beterraba sacarina, e é usado como um suplemento dietético, em alimentos para animais e como um reagente estabilizador de laboratório, por exemplo, em reações em cadeia da polimerase.

Glicerol

[057] O glicerol ou glicerina é um ingrediente opcional no primeiro e/ou segundo componentes da composição. Foi verificado que a presença de glicerol pode retardar a precipitação do complexo ZXH quando os dois componentes são misturados. O glicerol pode também atuar como um umectante.

Cisteína

[058] As composições também compreendem cisteína na forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável ou livre. Por "forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável" entende-se uma forma de sal que é segura para administração à cavidade oral ou à pele, respectivamente, nas concentrações previstas, e que não interfere com a atividade biológica do zinco. Em uma modalidade particular, a cisteína é administrada na forma livre. Quaisquer que sejam os pesos são dados em quantidades de aminoácidos nas formulações desta invenção, os pesos são, em geral, fornecidos em termos do peso do ácido livre, a menos que indicado de outra forma. Em certas modalidades, a cisteína é um hidro-haleto de cisteína, tal como cloridrato de cisteína,

[059] Em composições compreendendo um carreador oralmente ou cosmeticamente aceitável, o carreador representa todos os outros materiais na composição diferentes do complexo de haleto-aminoácido-zinco (incluindo precursores) e a cisteína. A quantidade de carreador é, portanto, a quantidade para atingir 100%, adicionando-se ao peso do complexo de haleto-aminoácido-zinco (incluindo precursores) e a proteína. Por "carreador oralmente aceitável" entende-se um carreador que é adequado para uso em um produto para cuidado oral, que consiste em ingredientes que são geralmente reconhecidos como seguros para uso em quantidades e concentrações assim fornecidas em um dentifrício ou solução para bochechar, por exemplo. Por "carreador cosmeticamente aceitável" entende-se um carreador que é adequado para uso num produto para aplicação tópica sobre a pele, composto por ingredientes que são geralmente reconhecidos como seguros para uso em quantidades e concentrações como fornecidas num sabonete líquido ou lavagem corporal, ou em um produto antitranspirante, por exemplo. Os excipientes para uso nas composições podem, portanto, incluir por exemplo, os excipientes que são "geralmente reconhecidos como seguros" (GRAS) pela Agência reguladora dos Estados Unidos a United States Food and Drug Administration.

Formulações para cuidados pessoais:

[060] O termo "carreador cosmeticamente aceitável", portanto, refere-se a qualquer meio de formulação ou carreador que fornece a liberação apropriada de uma quantidade eficaz do complexo tal como é aqui definido, que não interfere com a eficácia da atividade biológica do zinco,

e é adequado e não tóxico para administração tópica à pele. Carreadores representativos incluem água, óleos, tanto minerais quanto vegetais, bases de sabão, bases de creme, bases de loção, bases para unguentos e semelhantes, particularmente carreadores detergentes aquosos, por exemplo, sabonetes líquidos ou lavagens corporais. Em uma modalidade, as bases de sabão aquosas são livres de, ou contêm menos que um por cento de, surfactantes aniônicos. Em uma outra modalidade, o carreador cosmeticamente aceitável contém compostos de amônio quaternário topicamente aceitáveis. Eles podem incluir, adicionalmente, tampões, conservantes, antioxidantes, fragrâncias, emulsionantes, corantes e excipientes conhecidos ou usados no campo da formulação de fármaco e que não interferem indevidamente com a eficácia da atividade biológica do agente ativo, e que são suficientemente não tóxicos para o hospedeiro ou paciente. Os aditivos para formulações tópicas são bem conhecidas na técnica, e podem ser adicionados à composição tópica, desde que eles sejam farmacologicamente aceitáveis e não sejam prejudiciais para as células epiteliais ou sua função. Além disso, eles não devem causar deterioração da estabilidade da composição. Por exemplo, cargas inertes, anti-irritantes, agentes de pegajosidade, excipientes, fragrâncias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, surfactantes, emolientes, agentes corantes, conservantes, agentes tamponantes e outros componentes convencionais de formulações tópicas, como são conhecidos na técnica.

[061] Em alguns casos, as composições de cuidado pessoal compreendem óleos ou hidratantes, que podem não ser solúveis

em água e podem ser liberados em um sistema de emulsão, em que o complexo zinco-lisina estaria na fase aquosa da emulsão. Os surfactantes para as formulações em emulsão podem compreender uma combinação de surfactantes não iônicos, por exemplo, um ou mais surfactantes selecionados a partir do grupo que consiste em: (i) surfactantes lipofílicos, por exemplo, tendo um valor de HLB de 8 ou inferior, por exemplo ésteres de ácido graxo de sorbitano, tais como oleatos de sorbitano, por exemplo, sesquioleato de sorbitano; e (ii) surfactantes hidrofílicos, por exemplo, tendo um HLB superior a 8, particularmente: a. di- ou tri-alcanolaminas, tais como trimetanolamina; b. surfactantes polietoxilados, por exemplo, álcoois polietoxilados (esp. poliois polietoxilados), óleos vegetais polietoxilados, e os silicones polietoxilados, por exemplo, polissorbato 80, óxido de polietileno dimeticona, e dimetilmetil (óxido de polietileno) siloxano. Para obter uma emulsão de água-em-óleo, o HLB global da mistura de surfactantes é, de preferência, 2-8, isto é, existe tipicamente uma razão mais elevada de surfactante lipofílico; ao passo que para uma emulsão de óleo-em-água, o HLB global da mistura de surfactantes é, de preferência, 8-16.

[062] As composições para cuidados pessoais também podem compreender antioxidantes adequados, substâncias que inibem a oxidação. Antioxidantes adequados para uso nas composições incluem, mas não estão limitados a, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato de sódio, ascorbato de cálcio, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-tri-hidróxi-butirofenona, 4-hidróxi-metil-2,6-di-tert-butilfenol, ácido eritórbito, goma guaiaco, galato de

propila, ácido tiodipropiônico, dilauriltiodipropionato, terc-butil-hidroquinona e tocoferóis, tais como a vitamina E, e semelhantes, incluindo os sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis destes compostos. De preferência, o antioxidante é hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propila, ácido ascórbico, sais ou ésteres farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, ou as misturas dos mesmos. Com mais preferência, o antioxidante é hidroxitolueno butilado. Estes materiais estão disponíveis a partir de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ). Quando as formulações tópicas contêm, pelo menos, um antioxidante, a quantidade total de antioxidante presente é 0,001 a 0,5% em peso, de preferência, 0,05 a 0,5% em peso, com mais preferência, 0,1%.

[063] As composições para o cuidado pessoal podem também compreender conservantes adequados. OS conservantes são compostos adicionados a uma formulação para atuar como um agente antimicrobiano. Entre os conservantes conhecidos na técnica como sendo eficazes e aceitáveis em formulações parentéricas estão o cloreto de benzalcônio, benzetônio, clorexidina, fenol, m-cresol, álcool benzílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico benzalcônio, timerosal, ácido benzóico e várias misturas destes. Ver, por exemplo, Wallhausser, K.- H., Develop. Biol. Standard, 24: 9-28 (1974) (S. Krager, Basel). De preferência, o conservante é selecionado a partir de metilparabeno, propilparabeno e misturas dos mesmos. Estes materiais estão disponíveis a partir de Inolex Chemical Co. (Filadélfia, PA) ou Spectrum Chemicals. Quando as formulações tópicas contêm, pelo menos,

um conservante, a quantidade total de conservante presente é de 0,01 a 0,5% em peso, de preferência, de 0,1 a 0,5%, com mais preferência 0,03 a 0,15. De preferência, o conservante é uma mistura de metilparabeno e propilparabeno em uma razão de 5/1. Quando o álcool é usado como um conservante, a quantidade é geralmente de 15 a 20%.

[064] As composições para cuidados pessoais podem também compreender agentes quelantes adequados para formar complexos com cátions de metal que não cruzam uma bicamada lipídica. Exemplos de agentes quelantes adequados incluem ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), etileno-glicol-bis(beta-aminoetil-éter)-N,N,N', ácido N'-tetracético (EGTA) e ácido 8-amino-2-[(2-amino-5-metil-fenóxi)metil]-6-metoxiquinolina-N₅N,N',N'-tetraacético, sal tetrapotássico (QUIN-2). De preferência, os agentes quelantes são EDTA e ácido cítrico. Estes materiais estão disponíveis a partir de Spectrum Chemicals. Quando as formulações tópicas contêm, pelo menos, um agente quelante, a quantidade total de agente quelante presente é de 0,005% a 2,0%), em peso, de preferência, entre 0,05% a 0,5% em peso, com mais preferência 0,1% em peso. Deve ser tomado cuidado para que os agentes quelantes não interfiram com o complexo de zinco, por exemplo, por ligação de zinco, mas nas formulações testadas, baixos níveis de EDTA, por exemplo, não têm apresentado problemas.

[065] As composições para cuidados pessoais podem também compreender agentes de ajuste de pH e/ou tampões adequados para ajustar e manter o pH da formulação em uma faixa adequada, por exemplo, pH 6-8 ou aproximadamente pH neutro.

[066] As composições para cuidados pessoais podem também

compreender agentes de aumento da viscosidade adequados. Estes componentes são compostos difusíveis capazes de aumentar a viscosidade de uma solução contendo polímero através da interação do agente com o polímero. CARBOPOL ULTREZ 10 pode ser usado como um agente de aumento da viscosidade. Estes materiais estão disponíveis a partir de Noveon Chemicals, Cleveland, OH, Quando as formulações tópicas contêm, pelo menos, um agente de aumento da viscosidade, a quantidade total de agente de aumento da viscosidade presente é de 0,25% a 5,0%, em peso, de preferência, de 0,25% a 1,0% em peso, e com mais preferência de 0,4% a 0,6% em peso.

[067] As formas líquidas, tais como loções adequadas para administração tópica ou adequadas para aplicação cosmética, podem incluir um veículo aquoso ou não aquoso adequado com tampões, agentes de suspensão a dispersão, espessantes, intensificadores de penetração, e semelhantes. As formas sólidas tais como cremes ou pastas ou semelhantes, podem incluir, por exemplo, qualquer um dos seguintes ingredientes: água, óleo, álcool ou gordura como um substrato com surfactante, polímeros tais como polietileno glicol, agentes espessantes, sólidos e semelhantes. As formulações líquidas ou sólidas podem incluir tecnologias de liberação intensificadas, tais como por lipossomas, microssomas, microesponjas e semelhantes.

[068] Os regimes de tratamento tópicos podem compreender a aplicação da composição diretamente à pele no local de aplicação, uma a várias vezes ao dia, e lavagem com água para provocar a precipitação do óxido de zinco sobre a pele.

[069] As formulações podem ser usadas para tratar,

melhorar ou prevenir condições ou sintomas associados com as infecções bacterianas, acne, inflamação e semelhantes.

Formulações de Cuidados Oraís;

[070] As composições para cuidado oral, por exemplo, Composição 4, *et seq.*, podem compreender vários agentes que são ativos para proteger e intensificar a resistência e integridade da estrutura do esmalte e dos dentes e/ou para reduzir a cárie dentária e bactérias associadas e/ou doença da gengiva, incluindo ou em adição aos complexos de zinco - aminoácido - haleto. A concentração eficaz dos ingredientes ativos aqui usados irá depender do agente em particular e do sistema de liberação usado. Entende-se que uma pasta de dentes, por exemplo, será tipicamente diluída com água mediante o uso, enquanto um bochecho tipicamente não será. Assim, uma concentração eficaz de ingrediente ativo em uma pasta de dentes será normalmente 5-15x maior do que a necessária para uma solução de bochecho. A concentração dependerá também do sal ou polímero exato selecionado. Por exemplo, quando o agente ativo é fornecido na forma de sal, o contraíon irá afetar o peso do sal, de modo que, se o contraíon for mais pesado, mais sal, em peso, irá ser necessário para fornecer a mesma concentração de íon ativo no produto final. Arginina, quando presente, pode estar presente em níveis de, por exemplo, 0,1 a 20% em peso (expresso como peso de base livre), por exemplo, 1 a 10% em peso de uma pasta de dentes de consumidor ou 7 a 20% em peso para um profissional ou produto de tratamento de prescrição. Fluoreto quando presente pode estar presente em níveis de, por exemplo, de 25 a 25.000 ppm, por exemplo, 750 a 2.000 ppm para uma pasta de dentes de consumidor, ou 2.000 a 25.000

ppm para um produto de tratamento ou prescrição profissional. Os níveis de agentes antibacterianos irão variar do mesmo modo, com níveis usados em pasta de dentes sendo, por exemplo, 5 a 15 vezes maiores do que os usados na solução para bochechar. Por exemplo, uma pasta de dentes com triclosan pode conter 0,3% de triclosan.

[071] As composições para cuidados orais podem ainda incluir uma ou mais fontes de íons fluoreto, por exemplo, sais de fluoreto solúveis. Uma ampla variedade de materiais de rendimento de íons fluoreto pode ser usada como fontes de fluoreto solúvel nas presentes composições. Exemplos de materiais de rendimento de íons fluoreto adequados são encontrados na Patente US nº. 3.535.421, de Briner et al.; Patente US nº. 4.885.155, de Parran, Jr. et al. e Patente US nº. 3.678.154, de Widder et al. As fontes de íons de fluoreto representativas incluem, mas não estão limitadas a, fluoreto estanoso, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluorossilicato de sódio, fluorossilicato de amônio, fluoreto de amina, fluoreto de amônio, e combinações dos mesmos. Em certas modalidades, a fonte de íon fluoreto inclui o fluoreto estanoso, fluoreto de sódio, monofluorofosfato de sódio, bem como as suas misturas, em certas modalidades, a composição para cuidado oral pode também conter uma fonte de íons fluoreto ou ingredientes fornecedores de flúor em quantidades suficientes para fornecer 25 ppm a 25.000 ppm de íons de fluoreto, geralmente, pelo menos 500 ppm, por exemplo, 500 a 2.000 ppm, por exemplo, 1.000 a 1.600 ppm, por exemplo, 1.450 ppm. O nível apropriado de fluoreto vai depender da aplicação particular. Uma pasta de dentes para uso geral de

consumidor teria tipicamente 1.000 a 1.500 ppm, com a pasta de dentes pediátrica tendo um pouco menos. Um dentifrício ou revestimento para aplicação profissional poderia ter tanto quanto 5.000 ou mesmo 25.000 ppm de fluoreto. Fontes de íons de fluoreto podem ser adicionadas às composições a um nível de 0,01% a 10% em peso, em uma modalidade, ou 0,03% em peso a 5% em peso, e em outra modalidade, 0,1% em peso a 1% em peso da composição em outra modalidade. Os pesos de sais de fluoreto para fornecer o nível adequado de íon fluoreto irão, obviamente, variar com base no peso do contraíon no sal.

[072] Abrasivos: As composições para cuidado oral, por exemplo, Composição 4 et seq. podem incluir abrasivos de sílica, e podem compreender abrasivos adicionais, por exemplo, um abrasivo de fosfato de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), ou fosfato de dicálcio di-hidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, também por vezes referido aqui como DiCal) ou pirofosfato de cálcio; abrasivo de carbonato de cálcio; ou abrasivos, tais como metafosfato de sódio, metafosfato de potássio, silicato de alumínio, alumina calcinada, bentonita ou outros materiais siliciosos ou combinações dos mesmos.

[073] Outros materiais de polimento abrasivos de sílica úteis aqui, bem como os outros abrasivos, têm geralmente um tamanho médio de partícula variando entre 0,1 e 30 μm , de entre 5 e 15 μm . Os abrasivos de sílica podem ser de sílica precipitada ou géis de sílica, tais como os xerogéis de sílica descritos na Patente US nº. 3.538.230, de Pader et al. e Patente US nº. 3.862.307, de Digiulio. Xerogéis de sílica particulares são comercializados sob o nome comercial SYLOID® pela WR Grace & Co., Davison Chemical Division. Os

materiais de sílica precipitada incluem os comercializados pela J.M. Huber Corporation sob o nome comercial ZEODENT®, incluindo a sílica com a designação Zeodent 115 e 119. Estes abrasivos de sílica são descritos na Patente US n°. 4.340.583, de Wason. Em certas modalidades, os materiais abrasivos úteis para a prática das composições para cuidados orais incluem géis de sílica e sílica amorfa precipitada tendo um valor de absorção de óleo menor que 100 cc/100 g de sílica e na faixa de 45 cc/100 g a 70 cc/100 g de sílica. Os valores de absorção de óleo são medidos usando o Método D281 AST Rub-Out. Em certas modalidades, as sílicas são partículas coloidais com um tamanho médio de partícula de 3 µm a 12 µm, e de 5 a 10 µm. Os abrasivos de sílica com baixa absorção de óleo particularmente úteis nas composições são comercializados sob a designação comercial Sylodent XWA® por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent 650 XWA®, um hidrogel de sílica composto de partículas coloidais de sílica com um teor de água de 29% em peso variando de 7 a 10 µm de diâmetro, e uma absorção de óleo menor que 70 cc/100 g de sílica é um exemplo de um abrasivo de sílica com baixa absorção de óleo útil na composição.

[074] Agentes de formação de espuma: As composições para cuidados orais também podem incluir um agente para aumentar a quantidade de espuma que é produzida quando a cavidade oral é escovada. Exemplos ilustrativos de agentes que aumentam a quantidade de espuma incluem, mas não estão limitados a, certos polímeros de polioxietileno e incluindo, mas não se limitando a, polímeros de alginato. O polioxietileno pode aumentar a quantidade de espuma e a

espessura da espuma gerada pelo componente carreador de cuidado oral da composição. O polioxietileno também é vulgarmente conhecido como o polietileno glicol ("PEG") ou óxido de polietileno. Os polioxietilenos adequados para esta composição terão um peso molecular médio em peso de 200.000 a 7.000.000. Em uma modalidade, o peso molecular médio em peso será de 600.000 a 2.000.000 e em outra modalidade, de 800.000 a 1.000.000. O Polyox® é o nome comercial para o polioxietileno de elevado peso molecular produzido pela Union Carbide. O polioxietileno pode estar presente em uma quantidade de 1% a 90%, em uma modalidade de 5% a 50% e em uma outra modalidade de 10% a 20%, em peso, do componente carreador de cuidado oral das composições para cuidados orais. Quando presente, a quantidade de agente de formação de espuma na composição para cuidado oral (isto é, uma dose única) é de 0,01 a 0,9% em peso, 0,05 a 0,5% em peso, e em outra modalidade de 0,1 a 0,2% em peso.

[075] Surfactantes: As composições podem conter surfactantes aniônicos, catiônicos, não iônicos e/ou zwitteriônicos, por exemplo:

i. sais solúveis em água de monossulfatos de monoglicerídeo de ácidos graxos superiores, tal como o sal de sódio do monoglicerídeo monossulfatado de ácidos graxos de óleo de coco hidrogenado, tais como metil taurato de sódio N-cocoil, sulfato de sódio, cocomonoglicerídeo;

ii. sulfatos de alquila superiores, tais como lauril sulfato de sódio;

iii. éteres de sulfatos de alquila superiores, por exemplo, de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ em que m é 6-16, por exemplo, 10, n é 1-6, por exemplo, 2, 3 ou 4, e X

é Na ou, por exemplo, laureto-2 sulfato de sódio ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$),

iv. aril sulfonatos de alquila superiores, tais como benzeno-sulfonato de sódio (dodecil lauril benzeno sulfonato);

v. sulfoacetatos de alquila superior, tais como o lauril sulfoacetato de sódio (dodecil sulfoacetato de sódio), ésteres de ácidos graxos superiores de 1,2 di-hidróxi propano sulfonato, sulfocolaurato (sulfoacetamida de N-2-etil laurato de potássio) e lauril sarcosinato de sódio.

[076] Por "alquila superior" entende-se, por exemplo, C_{6-30} alquila. Em modalidades particulares, o surfactante aniônico é selecionado a partir de lauril sulfato de sódio e lauril éter sulfato de sódio. O surfactante aniônico pode estar presente em uma quantidade que é eficaz, por exemplo, > 0,01% em peso da formulação, mas não a uma concentração que seja irritante para o tecido oral, por exemplo, < 10%, e as concentrações ótimas dependem da formulação particular e do surfactante particular. Por exemplo, as concentrações usadas ou um enxaguante são tipicamente da ordem de um décimo da que é usada para uma pasta de dentes. Em uma modalidade, o surfactante aniônico está presente em uma pasta de dentes em 0,3% a 4,5% em peso, por exemplo, 1,5%. As composições podem opcionalmente conter misturas de surfactantes, por exemplo, compreendendo surfactantes aniônicos e outros surfactantes que podem ser aniônicos, catiônicos, zwitteriônicos ou não iônicos. Geralmente, os surfactantes são aqueles que são razoavelmente estáveis ao longo de uma ampla faixa de pH. Os surfactantes são descritos mais completamente, por exemplo, na Patente US nº. 3.959.458, de

Agrícola et al; Patente US nº. 3.937.807, de Haefele; e Patente US nº. 4.051.234, de Gieske et al. Em certas modalidades, os surfactantes aniônicos úteis para esta invenção incluem os sais de sulfatos de alquila solúveis em água tendo de 10 a 18 átomos de carbono no radical alquil e os sais solúveis em água de monoglicerídeos sulfonados de ácidos graxos tendo 10 a 18 átomos de carbono. Lauril sulfato de sódio, lauroil sarcosinato de sódio e sulfonatos de monoglicerídeo de sódio de coco são exemplos de surfactantes aniônicos deste tipo. Em uma modalidade particular, a composição, por exemplo, Composição 4, *et seq.*, compreende lauril sulfato de sódio.

[077] O surfactante ou misturas de surfactantes compatíveis podem estar presentes na composição de 0,1% a 5%, em uma outra modalidade de 0,3% a 3% e em uma outra modalidade de 0,5% a 2% em peso da composição total.

[078] Note que deve ser tomado cuidado para que os surfactantes aniônicos não interfiram com o complexo de zinco - aminoácido - haleto ou com a atividade do zinco. Em níveis relativamente baixos e em uma formulação com baixo teor de, os surfactantes geralmente não têm grande impacto, mas com níveis mais elevados de surfactante aniônico, em particular, em formulações aquosas, os surfactantes aniônicos podem ser excluídos. Os surfactantes catiônicos e/ou não iônicos podem ser usados em vez destes.

[079] Em geral, os ingredientes opcionais aqui descritos podem estar presentes no primeiro componente, no segundo componente, ou em ambos.

[080] Agentes de controle do tártaro: Em várias modalidades, as composições compreendem um agente

anticálcico (controle de tártaro). Agentes anticalculo adequados incluem, sem limitação, os fosfatos e polifosfatos (por exemplo, pirofosfatos), ácido poliaminopropanossulfônico (AMPS), sais de hexametáfosfato, citrato de zinco tri-hidratado, polipeptídeos, sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos. A Composição A pode assim compreender sais de fosfato, em modalidades particulares, estes sais são sais de fosfatos alcalinos, isto é, sais de hidróxidos de metais alcalinos ou hidróxidos alcalino-terrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou cálcio. "Fosfato", tal como aqui usado, engloba mono- e polifosfatos oralmente aceitáveis, por exemplo, fosfatos P_{1-6} , por exemplo, fosfatos monoméricos tais como fosfatos monobásicos, dibásicos ou tribásicos; fosfatos diméricos, tais como pirofosfatos; e fosfatos multiméricos, por exemplo, hexametáfosfato de sódio. Em exemplos particulares, o fosfato selecionado é selecionado a partir de fosfato dibásico alcalino e sais de pirofosfato de metais alcalinos, por exemplo, selecionados a partir de fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio dibásico, di-hidrato de fosfato de dicálcio, pirofosfato de cálcio, pirofosfato tetrassódico, pirofosfato tetrapotássico, tripolifosfato de sódio, e misturas de quaisquer de dois ou mais destes. Em uma modalidade particular, por exemplo, as composições compreendem uma mistura de pirofosfato de tetrassódio ($Na_4P_2O_7$), pirofosfato de cálcio ($Ca_2P_2O_7$), e fosfato dibásico de sódio (Na_2HPO_4), por exemplo, em quantidades de cerca de 3-4% do fosfato dibásico de sódio e cerca de 0,2-1% de cada um dos pirofosfatos. Em uma outra modalidade, as composições compreendem uma mistura de pirofosfato tetrassódico (TSPP)

e tripolifosfato de sódio (STPP) ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$), por exemplo, em proporções de TSP a 1-2% e STPP em 7% a 10%. Tais fosfatos são fornecidos em uma quantidade eficaz para reduzir a erosão do esmalte, para auxiliar na limpeza dos dentes, e/ou para reduzir a acumulação de tártaro nos dentes, por exemplo, em uma quantidade de 2-20%, por exemplo, cerca de 5-15%, em peso da composição,

[081] Agentes aromatizantes: As composições para cuidados orais podem também incluir um agente aromatizante. Os agentes aromatizantes que podem ser usados na composição incluem, mas não estão limitados a, óleos essenciais, bem como vários aldeídos aromatizantes, ésteres, álcoois, e materiais semelhantes. Exemplos destes óleos essenciais incluem os óleos de hortelã, hortelã-pimenta, gaultéria, sassafrás, cravo, sálvia, eucalipto, manjerona, canela, limão, lima, uva e laranja. Também são úteis os produtos químicos como o mentol, carvona e anetol. Certas modalidades empregam os óleos de hortelã-pimenta e hortelã. O agente aromatizante pode ser incorporado na composição oral a uma concentração de 0,1 a 5% em peso, por exemplo, 0,5 a 1,5% em peso.

[082] Polímeros: As composições para cuidados orais podem também incluir polímeros adicionais para ajustar a viscosidade da formulação ou aumentar a solubilidade de outros ingredientes. Tais polímeros adicionais incluem polietileno glicóis, polissacarídeos (por exemplo, derivados de celulose, por exemplo, carboximetil celulose, ou gomas de polissacarídeos, por exemplo, goma de xantana ou goma de carragenana). Polímeros de ácido, por exemplo, géis de poliacrilato, podem ser fornecidos sob a forma dos seus

ácidos livres ou de metais alcalinos solúveis em água parcialmente ou totalmente neutralizados (por exemplo, de potássio e sódio) ou sais de amônio.

[083] Espessantes de sílica que formam estruturas poliméricas ou géis em meio aquoso podem estar presentes. Note que estes espessantes de sílica são fisicamente e funcionalmente distintos dos abrasivos de sílica particulados também presentes nas composições, já que os agentes espessantes de sílica são muito finamente divididos e oferecem pouca ou nenhuma ação abrasiva. Outros agentes espessantes são polímeros de carboxivinila, carragenana, a hidroxietil celulose e sais solúveis em água de éteres de celulose tais como carboximetil celulose de sódio e carboximetil hidroxietil celulose de sódio. As gomas naturais tais como goma karaya, goma-arábica, e goma de tragacanto podem também ser incorporadas. O silicato de alumínio e magnésio coloidal pode ser usado como componente da composição de espessamento para melhorar ainda mais a textura da composição. Em certas modalidades, os agentes espessantes em uma quantidade de 0,5% a 5,0% em peso, da composição total são usados.

[084] As composições podem incluir um polímero aniônico, por exemplo, em uma quantidade de 0,05 a 5%. Tais agentes que são conhecidos, em geral, para uso no dentifrício, embora não para esta aplicação em particular, úteis na composição estão divulgados nas Patentes US n.ºs. 5.188.821 e 5.192.531; e incluem policarboxilatos poliméricos aniônicos sintéticos, tais como copolímeros de 1:4 a 4:1 de anidrido maleico ou ácido com um outro monômero etilenicamente insaturado polimerizável, de preferência, metil vinil éter/anidrido

maleico com um peso molecular (P.M.) de 30.000 a 1.000.000, com mais preferência, de 300.000 a 800.000. Estes copolímeros estão disponíveis, por exemplo, como Gantrez., por exemplo, AN 139 (P.M. 500.000), AN 119 (P.M. 250.000) e, de preferência, Grau Farmacêutico S-97 (P.M. 700.000) disponível junto à ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Os agentes intensificadores quando presentes estão presentes em quantidades variando de 0,05 a 3% em peso. Outros polímeros operativos incluem aqueles como os copolímeros de 1:1 de anidrido maleico com acrilato de etila, metacrilato de hidroxietila, N-vinil-2-pirrolidona, ou etileno, sendo este último disponível, por exemplo, como Monsanto EMA No. 1103, P.M. 10.000 e Grau EMA 61, e copolímeros de 1:1 de ácido acrílico com metacrilato de metila ou hidroxietila, acrilato de metila ou etila, éter isobutilvinílico ou N-vinil-2-pirrolidona. Geralmente adequado, são os ácidos carboxílicos etilenicamente insaturados ou olefinicamente polimerizados que contêm uma ligação dupla olefinica carbono-a-carbono ativada e pelo menos um grupo carboxila, isto é, um ácido contendo uma ligação dupla olefínica que funciona prontamente na polimerização devido à sua presença na molécula do monômero, quer na posição alfa-beta relativamente a um grupo carboxila ou como parte de um grupamento metileno terminal. Ilustrativos de tais ácidos são os ácidos acrílicos, metacrílicos, etacrílicos, alfa-cloroacrílico, crotônicos, beta-acrilóxi propiônico, sórbico, alfa-clorossórbico, cinâmico, beta-estirilacrílico, mucônico, itacônico, citracônico, mesacônico, glutacônico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-benzil acrílico, 2-ciclo-hexil acrílico,

angélico, umbélico, fumárico, e maleico. Outros monômeros olefínicos diferentes copolimerizáveis com tais monômeros carboxílicos incluem acetato de vinila, cloreto de vinila, maleato de dimetila e semelhantes. Copolímeros contêm grupos de sal carboxílicos suficientes para solubilidade em água. Uma outra classe de agentes poliméricos inclui uma composição contendo os homopolímeros de acrilamida e/ou homopolímeros de ácidos sulfônicos insaturados e sais dos mesmos substituídos, em particular, onde os polímeros são baseados em ácidos sulfônicos insaturados selecionados a partir de ácidos sulfônicos tais como, ácidos acrilamidoalcano-sulfônicos tais como, o ácido 2-acrilamida-2-metilpropano-sulfônico tendo um peso molecular de 1.000 a 2.000.000, descrito na Patente US nº. 4.842.847, de 27 de junho de 1989 de Zahid. Outra classe útil de agentes poliméricos inclui poliaminoácidos que contêm proporções de aminoácidos ativos em superfície aniônicos, tais como ácido aspártico, ácido glutâmico e fosfoserina, por exemplo, como divulgados na Patente US nº. 4.866.161 de Sikes et al.

[085] Água: As composições orais podem compreender níveis significativos de água. A água usada na preparação de composições orais comerciais deve ser desionizada e livre de impurezas orgânicas. A quantidade de água nas composições inclui a água livre que é adicionada mais a quantidade que é introduzida com outros materiais.

[086] Umectantes: Dentro de certas modalidades das composições orais, é também desejável incorporar um umectante para evitar que a composição endureça por exposição ao ar. Certos umectantes também podem conferir doçura ou sabor desejável às composições dentifrícias. Os umectantes

adequados incluem álcoois poli-hídricos comestíveis tais como glicerina, sorbitol, xilitol, propileno glicol, bem como outros polióis e misturas destes umectantes. Em uma modalidade, o principal umectante é a glicerina, que pode estar presente em níveis superiores a 25%, por exemplo, 25-35%, 30%), com 5% ou menos de outros umectantes.

[087] Outros ingredientes opcionais: Em adição aos componentes acima descritos, as modalidades de cuidados orais podem conter uma variedade de ingredientes dentifrícios opcionais alguns dos quais sendo descritos abaixo. Os ingredientes opcionais incluem, por exemplo, mas não estão limitados a, adesivos, agentes de formação de espuma, agentes aromatizantes, agentes adoçantes, agentes antiplaca adicionais, abrasivos e agentes corantes. Estes e outros componentes opcionais são descritos adicionalmente na Patente US nº. 5.004.597, de Majeti; Patente US nº. 3.959.458 de Agricola et al. e Patente US nº. 3.937.807, de Haefele, sendo todas aqui incorporadas por referência.

Outras formas

[088] A forma do sistema de componente duplo pode assumir a forma de uma forma de câmara dupla ou de quaisquer outros meios para separar os componentes, que incluem, mas não estão limitados a, microesferas, cápsulas e filmes.

[089] Salvo indicação em contrário, as porcentagens dos componentes da composição dados no presente relatório descritivo são em peso, com base em um peso da composição ou formulação total de 100%. O termo "composição total" ou apenas "composição" significa a forma do produto final total, isto é, a combinação do primeiro e do segundo componente.

[090] As composições e formulações, tal como fornecidas

aqui são descritas e reivindicadas com referência aos seus ingredientes, como é habitual na técnica. Como seria evidente para um versado na técnica, os ingredientes podem, em alguns casos, reagir um com o outro, de modo que a verdadeira composição da formulação final pode não corresponder exatamente aos ingredientes listados. Assim, deve-se entender que a composição se estende ao produto da combinação dos ingredientes listados.

[091] Como usado ao longo do documento, faixas são usadas como abreviação para descrever cada e todo valor que esteja dentro da faixa. Qualquer valor dentro da faixa pode ser selecionado como o fim da faixa. Além disso, todas as referências aqui citadas são aqui incorporadas por referência na sua totalidade. Em caso de um conflito em uma definição na presente divulgação e o de uma referência citada, a presente divulgação prevalece.

[092] Salvo indicação em contrário, todas as porcentagens e quantidades aqui e em outras seções expressas no relatório descritivo devem ser entendidas como referindo-se a porcentagens em peso. As quantidades dadas são baseadas no peso do material ativo.

[093] As modalidades da presente invenção são adicionalmente descritas nos exemplos seguintes. Os exemplos são meramente ilustrativos e não limitam de qualquer forma o escopo da invenção tal como descrita e reivindicada.

EXEMPLOS

Exemplo A - Solução de reserva de ZLC

[094] 18,2650 g (0,1 mol) de L-LisinaHCl são dissolvidos em 100 ml de água desionizada à temperatura ambiente sob agitação. Depois de toda a L-LisinaHCl dissolver, 4,1097 g

(0,0505 mol) de ZnO é lentamente adicionado à solução sob agitação. A suspensão é continuamente misturada à temperatura ambiente durante pelo menos 30 minutos a 24 horas. Em seguida, a solução de suspensão é centrifugada a 7000 rpm durante 20 minutos e filtrada através de filtro de membrana com tamanho de poros de 0,45 µm para remover ZnO que não reagido. O sobrenadante claro é recuperado como solução de reserva.

Exemplo 1

[095] A solução 1 foi preparada por dissolução de 0,05 g de cisteína em 1 ml de uma solução 1 M de HCl e 10,7 g de água. A solução 2 foi preparada misturando 4,95 g de solução de reserva de ZLC com 14,85 g de glicerol.

[096] Quando as duas soluções foram misturadas ocorreu a precipitação com um retardo de 8 segundos. A mistura tinha um pH final de 6,03.

[097] O retardo de 8 segundo, assim como os retardos discutidos com os exemplos seguintes, é muito vantajoso, porque permite tempo suficiente para a transferência da mistura a partir do copo de mistura para a boca do usuário antes do início da precipitação, e a precipitação ocorre durante do período de tempo de um usuário típico escovar ou enxaguar.

Exemplo 2

[098] Uma solução 1 foi preparada por dissolução de 0,05 g de cisteína em 1ml de solução 1 M de HCl e 10,7 g de água. A solução 2 foi preparada misturando 4,95 g de solução de reserva de ZLC com 24,75 g de glicerol.

[099] Quando as duas soluções foram misturadas a precipitação ocorreu com um retardo de 8 segundos. A mistura

tinha um pH final de 6,17.

Exemplo 3

[100] Uma solução 1 foi preparada por dissolução de 0,05 g de cisteína em 1ml de solução 1 M de HCl e 21,4 g de água. A solução 2 foi preparada misturando 4,95 g de solução de reserva de ZLC com 14,85 g de glicerol.

[101] Quando as duas soluções foram misturadas ocorreu a precipitação com um retardo de 3 segundos. A mistura tinha um pH final de 6,31.

Exemplo 4

[102] Uma solução 1 foi preparada por dissolução de 0,05 g de cisteína em 1ml de solução 1 M de HCl, sem adição de água. A solução 2 foi preparada misturando 4,95 g de solução de reserva de ZLC com 14,85 g de glicerol.

[103] Quando as duas soluções foram misturadas a precipitação ocorreu dentro de 10 segundos de retardo. A mistura tinha um pH final de 5,88.

Exemplo 5

[104] Uma solução 1 foi preparada por mistura de 0,05 g de cisteína em 1 mL de solução 0,0001 M de HCl, resultando na completa dissolução. O valor de pH da solução 1 foi de cerca de 5,13. A solução 2 foi preparada misturando 4,95 g de solução de reserva de ZLC e 14,85 g de glicerol.

[105] Quando as duas soluções foram misturadas a precipitação ocorreu em cerca de 7 segundos.

[106] O sistema usando solução 0,0001 M de HCl é preferencial sobre os sistemas acima mencionados envolvendo HCl 1M, porque a solução preparada a partir de 1 mL de HCl 1 M tem valor do pH substancialmente menor do que a preparada utilizando 1ml de solução 0,0001 M de HCl. Por exemplo, uma

solução de 0,05 g de cisteína em 1 mL de HCl 1 M tem um pH de cerca de 1,15. Se a força do ácido, é reduzida para 0,1 M, o pH é 2,44. Se o ácido estiver a 0,01 M, o pH é 3,62. Se o ácido for fornecido a 0,001 M, o pH é 4,89. Embora estas preparações utilizando os níveis de ácido funcionem em no retardo do tempo de precipitação, elas são menos seguras, em comparação com a preparação utilizando HCl 0,0001 M, com um pH de 5,13.

Exemplo 6

[107] Uma solução 1 foi preparada por mistura de 0,05 g de cisteína, 1 mL de solução de HCl 0,000,1 M e glicerol de modo que a massa total da solução 1 fosse de 19,8 g. A solução 2 foi preparada misturando 4,95 g de solução de reserva de ZLC e 14,85 g de glicerol.

[108] Quando as duas soluções foram misturadas a precipitação ocorreu após um retardo significativo. A A nebulosidade ocorreu cerca de 12 segundo após a mistura, e a mistura parou de se tornar mais turva a cerca de 20 segundos após a mistura.

a. Deposição de superfície e oclusão dos túbulos da dentina usando sistemas contendo ZLC, cisteína, HCL e glicerol.

[109] O sistema de duplo componente provou ser eficaz para ocluir túbulos da dentina em ensaios *in vitro*.

[110] Uma primeira solução foi preparada por mistura de 0,05 g de cisteína com 1ml de solução de HCl 0,0001 M. Uma segunda solução foi preparada através da mistura de 4,95 g de solução de reserva de ZLC com 14,85 g de glicerol. As duas soluções de reserva foram misturadas na presença de fatias de dentina. As fatias de dentina foram preparadas

pelo corte de dente humano em seções de dentina finas de cerca de 800 µm de espessura, escolhendo um lado de teste, lixando o dito lado de teste usando uma lixa de cerca de 600 grit, polindo o dito lado de teste usando um pano de polimento Buehler e óxido de alumínio de Buehler de 5 microns, submetendo à corrosão localizada da dita seção de dentina em 1% (em peso) de solução de ácido cítrico a cerca de 20 segundos, sonicando a dita seção de dentina durante 10 minutos, e armazenando a dita seção de dentina em fosfato salino tamponado (PBS, pH 7,4).

[111] As fatias de dentina foram examinadas ao microscópio confocal no modo de XYZ e XZY para deposição de superfície e oclusões de túbulos em suas aberturas.

[112] Verificou-se que, durante seis tratamentos e exames consecutivos, havia cada vez mais deposição das partículas sobre a superfície da dentina, e cada vez mais a acumulação de partículas no interior dos túbulos e em torno das aberturas tubulares.

[113] A deposição superficial leva a benefícios como a proteção contra a erosão, bem como o fornecimento de um reservatório de íons de zinco para liberação controlada.

[114] A oclusão de túbulos conduz a benefícios como a redução da sensibilidade, assim como fornecimento do mesmo reservatório.

[115] A seção de dentina é seca e examinada sob um espectrofotômetro Spectroshade™ (Handy Dental Tipo 71, 3000). A área da dentina tratada é incluída e o aro de esmalte é excluído do exame e dados de processamento subsequentes. A leitura de cor CIELAB é obtida. É comumente entendido que, por definição, $L^* = 0$ significa preto e $L^* =$

100 indica branco difuso, um valor a^* negativo indica verde, enquanto os valores positivos indicam magenta, e valores de b^* negativos indicam azul e valores positivos indicam amarelo. Note que a deposição sucessiva de superfície conduziu a um ligeiro aumento nos valores de L^* da superfície (de 69,1 na linha de base a cerca de 71,8 após 6 tratamentos), uma indicação de ligeiro aumento da brancura.

b. Ineficácia de metionina na mudança de tempo de precipitação de quelatos de ZLC.

[116] Entre os aminoácidos contendo enxofre, a cisteína é o único que é capaz de ajustar o tempo de precipitação de ZLC. A metionina não tem qualquer efeito.

[117] Em um primeiro exemplo, uma solução 1 foi preparada a partir de 0,05 g de metionina e 1 ml de solução de HCl 0,0001 M. A solução 2 foi preparada a partir de 4,95 g de solução de reserva de ZLC e 14,85g de glicerol. Quando foram misturadas as duas soluções, nenhuma precipitação ocorreu. O mesmo sistema usando cisteína em vez de metionina resultou em precipitação.

[118] Em um segundo exemplo, uma solução 1 foi preparada a partir de 0,05 g de metionina, e 1 mL de solução de HCl 1 M. Uma solução 2 foi preparada a partir de 4,95 g de solução de reserva de ZLC, e 14,85 g de glicerol. Quando foram misturadas as duas soluções, nenhuma precipitação ocorreu.

[119] Em um terceiro exemplo, uma solução 1 foi preparada a partir de 0,05 g de metionina, e 1 ml de solução de HCl 0,0001 M. A solução 2 foi preparada a partir de 4,95 g de solução de reserva de ZLC sem glicerol, de modo que a velocidade da reação pode ser aumentada. Não ocorreu precipitação após a mistura.

[120] Considera-se que todos os outros compostos com um grupo funcional -SH terminal disponíveis podem ser usados em lugar de, ou em combinação com, cisteína para a presente invenção. Tais compostos incluem dímeros, trímeros de aminoácidos, oligômeros ou polímeros, isto é, peptídeos e proteínas que contêm pelo menos um grupo funcional terminal de -SH.

Exemplo 7 - Sabonete líquido para as mãos com ZLC

[121] 1 g de solução de ZLC-Cys do Exemplo 4 (antes da diluição para formar a solução de "reserva") é combinado com 4 g de um sabonete líquido para as mãos comercial (LHS) tendo uma formulação como exposto na Tabela 6, para fornecer uma formulação com 0,7% de zinco.

Tabela 1

| Material | % peso |
|---|--------|
| Cloreto de centrônio (cloreto de cetil trimetil amônio) | 2,4 |
| Glicerina | 2 |
| Óxido de lauramidopropil metil amina | 1,2 |
| Cocamida MEA (cocomonoetanolamida) | 1 |
| Dioleato de PEG-120 metil glicose | 0,6 |
| Óxido de miristamidopropilamina | 0,4 |
| Cloreto de C12-18 alquildimetilbenzil amônio (BKC) | 0,13 |
| Água e ingredientes opcionais | Q.S. |

[122] Em um recipiente de sabonete, a garrafa é dividida por uma barreira. Ambos os lados da barreira contêm a base de sabão padrão na tabela imediatamente acima. Um lado contém a quantidade apropriada de cisteína e o outro lado contém a quantidade apropriada de ZLC. Quando dispensadas, as duas unidades se misturam no bocal formando uma precipitação instantânea diretamente à superfície da pele, sem ter uma reação ocorrendo dentro da garrafa que pode despendar todos

os benefícios desejados.

Exemplo 8 - Formulações em gel compreendendo zinco-Lisina

[123] Uma pasta de dentes de gel oral com ZLC/cisteína como ingredientes ativos é formulada. A propriedade de precipitação de fase de gel ZLC também é investigada por estudo da reação de hidrólise, para determinar se quando os dentes estão sendo escovados com pasta de dentes contendo ZLC/cisteína, as partículas insolúveis formadas durante a escovagem podem penetrar no interior dos túbulos de dentina e bloquear os túbulos resultando em um efeito anti-sensibilidade e sinal para o consumidor.

[124] Um gel com ZLC/cisteína como ingrediente ativo é formulado com os ingredientes mostrados na Tabela 2. A transparência e a precipitação por diluição são avaliadas. A concentração de íons de zinco nos seguintes lotes é de 0,5% (p/p) do nível de zinco.

Tabela 2 - Gel oral com ZLC/cisteína

| Ingredientes | % | Carga (g) |
|---|----------------|------------|
| Sorbitol 70% sol | 76,03% | 380,15 |
| Sol Aquosa de ZLC 2,53% de Zn e 0,5% de cisteína | 20,00% | 100 |
| Carboximetil celulose (CMC) e Trimetil Celulose (TMC) | 0,70% | 3,5 |
| Sacarina Na | 0,27% | 1,35 |
| Propileno glicol | 3,00% | 15 |
| Total | 100,00% | 500 |
| %Zn | 0,506% | |

[125] Os ingredientes são colocados em um tubo. O tubo é separado por meio de um divisor físico, resultando em duas câmaras, uma câmara contendo cisteína e a outra contendo ZLC. Quando dispensada, a formulação não reage devido ao retardo desejado apropriado. Após a mistura e escovação um

precipitado se forma para ocluir os túbulos e fornece benefícios de íons zinco para as superfícies orais.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de dois componentes para liberar zinco a um corpo, **caracterizada** pelo fato de que compreende (i) um primeiro componente compreendendo um complexo de haleto-aminoácido-zinco ou um complexo de haleto-trialquil glicina-zinco, em que a quantidade total de zinco está presente na composição em uma quantidade de 0,1 a 8% em peso, e (ii) um segundo componente compreendendo cisteína na forma livre ou na forma de sal oralmente ou cosmeticamente aceitável, em que a cisteína está presente na composição em uma quantidade de 0,1% a 1% em peso;

o primeiro e segundo componentes sendo mantidos separados um do outro até serem dispensados e combinados para aplicação no corpo.

2. Composição de dois componentes, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda glicerol no primeiro componente, no segundo componente ou em ambos os componentes.

3. Composição de dois componentes, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que o pH do primeiro componente é de 7 a 9 e o pH do segundo componente é de 3 a 6.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que o complexo de haleto-aminoácido-zinco ou complexo de haleto trialquil glicina-zinco é formado a partir de precursores, em que os precursores são uma fonte de íons de zinco, fonte de aminoácido ou trialquil glicina, e uma fonte haleto, em que a fonte de haleto pode fazer parte da fonte de íons de zinco, a fonte de aminoácido ou trialquil glicina, ou ácido

de halogênio.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que a fonte de íon de zinco é, pelo menos, uma de óxido de zinco, cloreto de zinco, carbonato de zinco, nitrato de zinco, citrato de zinco e fosfato de zinco.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que a fonte de aminoácidos é, pelo menos, uma de um aminoácido básico, lisina, arginina e glicina.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que a trialquil glicina é uma C₁-C₄ alquil glicina ou trimetil glicina.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que o complexo de haleto-aminoácido-zinco é feito através da combinação de óxido de zinco com um hidro-haleto de aminoácido.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada** pelo fato de que complexo de haleto-aminoácido-zinco ou complexo de haleto-trialquil glicina-zinco tem a fórmula Zn(aminoácido ou trialquil glicina)₂Hal₂ ou Zn(aminoácido ou trialquil glicina)₃Hal₂, em que o Zn é um íon de zinco divalente e Hal é um íon de haleto.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada** pelo fato de que o complexo de haleto-aminoácido-zinco ou complexo de haleto-glicina trialquil-zinco é [Zn(C₆H₁₄N₂O₂)₂Cl]⁺Cl⁻.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de que a cisteína é hidro-haleto de cisteína, opcionalmente, cloridrato de cisteína.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizada** pelo fato de que mediante a mistura dos dois componentes, fornece-se um precipitado compreendendo óxido de zinco em complexo com cisteína e, opcional e adicionalmente, compreendendo óxido de zinco, carbonato de zinco e misturas dos mesmos.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada** pelo fato de que mediante a mistura dos dois componentes, forma-se um precipitado em cerca de 1 a cerca de 20 segundos após a mistura.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade total de zinco presente na composição é selecionada a partir das faixas de 0,2 a 8% em peso, 0,1 a 2% e 0,1 a 1% em peso da composição total.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que o componente duplo é selecionado a partir do grupo consistindo em câmara dupla, microesferas, cápsulas e filmes.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizada** pelo fato de que é um produto antitranspirante ou desodorante, compreendendo ainda um carreador cosmeticamente aceitável.

17. Método para matar bactérias, reduzir a

transpiração, e/ou reduzir o odor corporal, **caracterizado** pelo fato de que compreende a mistura dos dois componentes, conforme definidos na reivindicação 16, e aplicação de uma quantidade eficaz dos componentes misturados à pele.

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizada** pelo fato de que é um produto de cuidado pessoal selecionado a partir de sabonete líquido para as mãos, lavagem corporal, loções dérmicas, cremes dérmicos, e condicionadores dérmicos compreendendo ainda um carreador cosmeticamente aceitável, no primeiro componente, no segundo componente, ou em ambos os componentes.

19. Método para matar bactérias, tratar ou reduzir a incidência de acne ou infecções tópicas da pele, ou para fornecer um sinal visual mediante a lavagem, **caracterizado** pelo fato de que compreende a mistura dos dois componentes, conforme definidos na reivindicação 18, e, em seguida, lavagem da pele com água e uma quantidade eficaz dos componentes misturados.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizada** pelo fato de que é um produto de cuidado oral, compreendendo ainda um carreador oralmente aceitável, no primeiro componente, no segundo componente, ou em ambos os componentes.

21. Método para reduzir a erosão e inibir ácido do esmalte, limpar os dentes, reduzir biofilme e placa bacterialmente gerados, reduzir a gengivite, a cárie dentária e inibir a formação de cavidades, e/ou reduzir a hipersensibilidade da dentina, **caracterizado** pelo fato de que compreende a mistura dos componentes, conforme

definidos na reivindicação 20, e aplicação de uma quantidade eficaz dos componentes misturados na cavidade oral de uma pessoa com necessidade do mesmo.

22. Uso de um complexo de haleto-(aminoácido ou trialquil glicina)-zinco em conjunto com a cisteína na forma de sal oralmente aceitável ou livre, **caracterizado** pelo fato de que é na fabricação de uma composição para uso em qualquer um dos métodos conforme definidos nas reivindicações 17, 19, ou 21.

23. Uso de uma mistura de dois componentes, conforme definida na reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de uma composição para matar bactérias, tratar ou reduzir a incidência de acne ou infecções tópicas da pele, ou para fornecer um sinal visual mediante a lavagem, pelalavagem da pele com água e uma quantidade eficaz dos componentes misturados.

24. Uso de uma mistura de dois componentes, conforme definida na reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de ser na fabricação de uma composição para reduzir e inibir a erosão e inibir ácido do esmalte, limpar os dentes, reduzir biofilme e placa bacterionalmente gerados, reduzir a gengivite, a cárie dentária e inibir a formação de cavidades, e/ou reduzir a hipersensibilidade da dentina, pela aplicação de uma quantidade eficaz dos componentes misturados na cavidade oral de uma pessoa com necessidade do mesmo.