



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104884033 B

(45)授权公告日 2018.04.20

(21)申请号 201380067234.1

(22)申请日 2013.11.07

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104884033 A

(43)申请公布日 2015.09.02

(30)优先权数据

PCT/US2012/070489 2012.12.19 US

PCT/US2012/070492 2012.12.19 US

PCT/US2012/070498 2012.12.19 US

PCT/US2012/070501 2012.12.19 US

PCT/US2012/070505 2012.12.19 US

PCT/US2012/070506 2012.12.19 US

PCT/US2012/070513 2012.12.19 US

PCT/US2012/070521 2012.12.19 US

PCT/US2012/070534 2012.12.19 US

PCT/US2012/070537 2012.12.19 US

PCT/US2012/070525 2012.12.19 US

PCT/US2013/046268 2013.06.18 US

PCT/US2013/050845 2013.07.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.06.19

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/068854 2013.11.07

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/099165 EN 2014.06.26

(73)专利权人 高露洁-棕榄公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 L.潘 S.袁 S.瑙罗基

(74)专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 顾晋伟

(51)Int.Cl.

A61K 8/27(2006.01)

A61K 8/44(2006.01)

A61Q 11/00(2006.01)

A61Q 15/00(2006.01)

(56)对比文件

JP 昭57-158724 A,1982.09.30,

CN 102811698 A,2012.12.05,

CN 102811698 A,2012.12.05,

JP 昭57-158724 A,1982.09.30,

US 5643559 A,1997.07.01,

IEVA O. HARTWELL ET AL.Preparation and characterization of tyrosine and lysine metal chelate polyesters and polyamides.《JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY》.1970,第92卷(第5期),第1284-1289页.

审查员 原浩杰

权利要求书2页 说明书27页

(54)发明名称

锌氨基酸络合物与半胱氨酸

(57)摘要

本文提供包含(i)四碱式锌-氨基酸或三烷基甘氨酸-卤化物络合物,和(ii)呈游离形式或口腔或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸的组合物,例如口腔和个人护理产品,以及制备和使用所述组合物的方法。

1. 一种组合物,其包含(i)四碱式锌-氨基酸或三烷基甘氨酸-卤化物络合物和(ii)呈游离形式或口腔或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸,其中所述半胱氨酸存在的量为0.1%至1%重量,该组合物的pH为7至11,所述氨基酸是碱性氨基酸和甘氨酸的至少一种。

2. 权利要求1的组合物,其中所述四碱式锌-氨基酸或三烷基甘氨酸-卤化物络合物由前体形成,其中所述前体是四碱式氯化锌、氨基酸源和氯化物源,其中氯化物源的一部分是氨基酸源或盐酸。

3. 权利要求2的组合物,其中所述氨基酸源是碱性氨基酸和甘氨酸的至少一种。

4. 权利要求3的组合物,其中所述碱性氨基酸是赖氨酸或精氨酸。

5. 权利要求1或2的组合物,其中所述三烷基甘氨酸是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基甘氨酸。

6. 权利要求5的组合物,其中所述三烷基甘氨酸是三甲基甘氨酸。

7. 权利要求1或2的组合物,其中所述卤化物是氯化物。

8. 权利要求1或2的组合物,其中所述四碱式锌-氨基酸-卤化物络合物通过将四碱式氯化锌与盐酸氨基酸或游离碱性氨基酸混合来制备。

9. 权利要求1或2的组合物,其中所述氨基酸是赖氨酸。

10. 权利要求1或2的组合物,其在用水稀释时,提供包含不溶性的含锌络合物的沉淀。

11. 权利要求1或2的组合物,其在用水稀释4倍或更多倍时在小于1秒钟内形成沉淀。

12. 权利要求1或2的组合物,其包含在用水稀释4倍或更多倍后1秒钟-180秒钟有效提供沉淀的量的半胱氨酸。

13. 权利要求1或2的组合物,其能够在用水稀释4倍或更多倍时形成沉淀,其中所述沉淀至少在pH为5.5时耐受酸。

14. 权利要求1或2的组合物,其中存在于组合物中的锌的总量是组合物重量的0.2-8%。

15. 权利要求1或2的组合物,其稀释前的pH为8.4-8.8。

16. 权利要求1或2的组合物,其中半胱氨酸的量为0.1-0.15%重量。

17. 权利要求1或2的组合物,其中所述半胱氨酸是半胱氨酸氢卤化物。

18. 权利要求17的组合物,其中所述半胱氨酸氢卤化物是盐酸半胱氨酸。

19. 权利要求1或2的组合物,其是还包含美容上可接受的载体的止汗剂或除臭剂产品。

20. 权利要求1或2的组合物,其是选自以下的还包含美容上可接受的载体的个人护理产品:皮肤洗剂、皮肤乳霜和皮肤调理剂。

21. 权利要求20的组合物,其中所述皮肤洗剂为洗手皂液。

22. 权利要求1或2的组合物,其是还包含美容上可接受的载体的沐浴液。

23. 权利要求1-18中任一项的组合物在制备个人护理产品中的用途,所述个人护理产品选自皮肤洗剂、皮肤乳霜和皮肤调理剂,包含美容上可接受的载体,用于通过施用有效量的所述产品于皮肤杀死细菌、减少出汗和/或减轻体臭。

24. 权利要求23的用途,其中所述皮肤洗剂为洗手皂液。

25. 权利要求1-18中任一项的组合物在制备个人护理产品中的用途,所述个人护理产品是沐浴液,包含美容上可接受的载体,用于通过施用有效量的所述产品于皮肤杀死细菌、减少出汗和/或减轻体臭。

26. 权利要求1-18中任一项的组合物在制备个人护理产品中的用途,所述个人护理产

品选自皮肤洗涤剂、皮肤乳霜和皮肤调理剂,包含美容上可接受的载体,用于通过用水和有效量的该产品清洗皮肤杀死细菌、治疗痤疮或局部皮肤感染或降低痤疮或局部皮肤感染的发生率或当清洗时提供视觉信号。

27. 权利要求26的用途,其中所述皮肤洗涤剂为洗手皂液。

28. 权利要求1-18中任一项的组合物在制备个人护理产品中的用途,所述个人护理产品是沐浴液,包含美容上可接受的载体,用于通过用水和有效量的该产品清洗皮肤杀死细菌、治疗痤疮或局部皮肤感染或降低痤疮或局部皮肤感染的发生率或当清洗时提供视觉信号。

29. 权利要求1或2的组合物,其是还包含口腔可接受的载体的口腔护理产品。

30. 权利要求1-18中任一项的组合物在制备口腔护理产品中的用途,所述口腔护理产品还包含口腔可接受的载体,用于通过将有效量的该产品施用于有需要的人的口腔减少和抑制釉质的酸侵蚀、清洁牙齿、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻牙龈炎、抑制龋齿和龋洞形成和/或减轻牙本质的超敏反应。

31. 四碱式锌-氨基酸或三烷基甘氨酸-卤化物络合物以及呈游离形式或口腔可接受的盐形式的半胱氨酸在制备权利要求1-22中任一项所述的组合物中的用途。

## 锌氨基酸络合物与半胱氨酸

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是2013年6月18日提交的PCT/US2013/46268、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70489、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70492、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70498、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70506、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70513、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70505、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70501、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70521、2012年12月19日提交的PCT/US2012/70534和2013年7月17日提交的PCT/US2013/50845的部分继续申请,其全部通过引用结合到本文中。

[0003] 发明背景

[0004] 包含铝盐或铝/锆盐的常规止汗剂是已知的。这些盐通过形成可以堵塞毛孔,从而阻止排汗的聚合络合物而起止汗剂的作用。需要其它止汗活性剂,其提供大小能够阻塞毛孔以阻止出汗的分子量的络合物,提供除臭/抗菌功效并且比常规止汗剂中的酸性盐对皮肤有较少刺激。还需要用于洗手皂液和沐浴液的替代抗菌剂和皮肤保护剂。最后,需要可以增白和固齿、延缓侵蚀并抑制细菌和牙菌斑的口腔护理产品中的作用剂。

[0005] 发明简述

[0006] 提供包含四碱式卤化锌(“TBZH”),例如四碱式氯化锌(“TBZC”)和氨基酸或三烷基甘氨酸(TAG)的络合物(分别为“TBZH-AA”、“TBZC-AA”、“TBZH-TAG”和“TBZC-TAG”)以及半胱氨酸的组合物,所述络合物是稳定的,并且在浓的含水溶液中是可溶解的,但是在稀释时提供相对酸稳定的包含锌和半胱氨酸的络合物的沉淀。该材料不同寻常且出乎意料的性质允许将稳定的锌络合物递送至皮肤或牙齿,使之可用于个人护理产品,例如止汗剂产品和洗手皂液和沐浴皂,以及用于口腔护理产品,例如漱口剂或洁牙剂。

[0007] 四碱式氯化锌(TBZC)或氯化锌氢氧化物一水合物是具有式 $Zn_5(OH)_8Cl_2 \cdot H_2O$ 的锌羟基化合物,亦称为碱式氯化锌、羟基氯化锌或氯氧化锌。它是无色结晶固体,不溶于水。虽然TBZC基本上不溶于水,但是发现该材料在氨基酸存在下可溶于水,并在不使用其它阴离子(即HCl)的情况下提供锌离子源。虽然TBZC在本组合物和方法中是优选的,但可使用其它四碱式卤化锌,例如四碱式氟化锌或四碱式溴化锌。

[0008] TBZH-AA或TBZH-TAG络合物含有卤化物,例如氯化物。在一个实施方案中,TBZH-AA或TBZH-TAG通过使TBZH与氨基酸的游离碱反应形成,在这种情况下,卤化物(例如氯化物)对络合物的贡献将主要来自于TBZH。在另一个实施方案中,TBZH-AA通过使TBZH和碱性氨基酸的氢卤化物盐(例如盐酸盐)反应形成,得到含有TBZH、碱性氨基酸和卤化物的络合物,在这种情况下,卤化物对络合物的贡献将来自TBZH和氨基酸的氢卤化物盐。在其它实施方案中,游离碱和氨基酸的氢卤化物盐的组合用作起始原料,而在其它实施方案中,其它卤化物可通过加入不同的含卤化物的化合物(例如盐酸、氢溴酸等)来提供。可操控卤化物源的类型和量以达到所需的pH。

[0009] 在一个实施方案中,TBZH-AA是例如由TBZC和赖氨酸和/或盐酸赖氨酸的混合物形成的TBZC-赖氨酸络合物。这种特殊的锌-赖氨酸-氯化物络合物有时在本文称为“TBZC-

Lys”。

[0010] 四碱式锌-氨基酸或TAG-卤化物络合物,例如TBZC-Lys,具有使之与商品化止汗盐有竞争力的关键性质(例如电导率、水解反应和蛋白质絮凝)。像常规的铝或铝-锆止汗盐一样,TBZH-AA或TBZH-TAG在出汗条件下形成可以堵塞毛孔并阻止排汗的沉淀。该机制是不寻常的。随着水分含量增加,不像离子络合物通常的情况,由于溶液变得更稀,TBZH-AA或TBZH-TAG进入或保留在溶液中,而是水解以提供相对不溶解的含锌沉淀,例如氧化锌,从而允许进一步堵塞毛孔和/或控制锌化合物在皮肤上沉积。而且锌是抗细菌的,因此除了提供阻断汗从毛孔中排出的沉淀以外,还通过减少产生气味的细菌提供除臭益处。

[0011] 由所述络合物形成的沉淀通常含有氧化锌以及其它化合物和/或络合物。氧化锌,沉淀中的一种组分,在酸性pH下是可溶性的,然而,由于汗的pH为5-6,因此与在中性或较高pH下的沉淀水平相比,汗可降低沉淀的水平。此外,汗可以逐步溶解沉积物,缩短制剂作用的持续时间。此外,沉淀速率可能太慢或太快。这些问题可通过将产品与半胱氨酸共配制来改进。半胱氨酸和锌络合物在使用和被汗稀释时一起形成沉淀,所述沉淀可耐酸。包含TBZH-AA或TBZH-TAG以及半胱氨酸的制剂因此具有作为止汗剂的高功效。此外,在给予前,半胱氨酸有助于稳定制剂中的TBZH-AA或TBZH-TAG。

[0012] 虽然我们发现,使用半胱氨酸与TBZH-AA或TBZH-TAG络合物形成更耐汗的沉淀,但是我们还发现,使用半胱氨酸延迟,或在某些条件下甚至抑制沉淀的形成。半胱氨酸的量和pH对沉淀形成的程度和速率具有作用。

[0013] 组合物的pH将根据例如水分含量、半胱氨酸浓度等因素而变化。组合物的pH一般为7-11,在另一个实施方案中为7-10,在另一个实施方案中为8-10,在另一个实施方案中为8和9。

[0014] 组合物可含有0.01-1%重量的半胱氨酸。出乎意料地发现,制剂中半胱氨酸的量可影响沉淀和耐酸性。例如含有0.09%半胱氨酸或更少水平的半胱氨酸的制剂通常显示在稀释时沉淀但耐酸性差。含有0.1%-小于0.15%半胱氨酸的制剂通常显示在稀释时立即沉淀和良好的耐酸性,可经受高达5个pH单位的pH改变。含有0.15%或更高半胱氨酸的制剂通常显示在稀释时延迟的沉淀和良好的耐酸性。“耐酸性”在本文中是指在类似于人汗液的pH(即pH 5.5)的含水溶液中保持沉淀或防止沉淀增溶的性质。“沉淀”在本文中是指在稀释时形成肉眼可见的不溶性沉淀物,例如溶液中的可见粒子或先前透明溶液的可见混浊度或浊度。“稀释”对于本段落的目的是指四(4)倍或更高倍稀释,其通常含有95%的水或更高。“立即沉淀”是指在TBZH-AA或TBZH-TAG络合物/半胱氨酸组合稀释后在小于1秒钟内观察到沉淀。“延迟的沉淀”是指在TBZH-AA或TBZH-TAG络合物/半胱氨酸组合稀释后1秒钟-180秒钟内观察到沉淀,在另一个实施方案中为1-60秒钟,而在另一个实施方案中为1-10秒钟。

[0015] 非稀释形式的组合物一般含有10-90%的水,在另一个实施方案中为20-90%,而在另一个实施方案中为50-90%的水,但是在一些实施方案中,可含有少得多的水。组合物中水分含量将随成品形式而变,以得到所需浓度。例如洁牙剂通常含有10-25%总水量,漱口剂通常含有50-90%总水量,个人护理产品例如止汗剂通常含有10-20%总水量。混合物的沉淀时间和pH值受许多因素影响,包括水浓度。水越多一般导致沉淀越快,pH值越高。

[0016] 在另一个实施方案中,TBZH-AA或TBZH-TAG/半胱氨酸组合还可用于洗手皂液和沐浴液。

[0017] 在又一个实施方案中, TBZH-AA或TBZH-TAG/半胱氨酸组合可用于口腔护理产品, 例如洁牙剂或漱口剂(口腔清洗剂)。包含TBZH-AA或TBZH-TAG/半胱氨酸组合的制剂向釉质提供有效浓度的锌离子, 从而防止侵蚀, 减少细菌定居和生物膜发生, 并为牙齿提供增强的光泽。此外, 使用时, 制剂被稀释, 并提供堵塞牙本质小管的稳定沉淀, 从而减轻牙的敏感性。虽然与具有不溶性锌盐的制剂相比提供有效递送的锌, 但是包含TBZH-AA或TBZH-TAG/半胱氨酸组合的制剂不显示与使用可溶性锌盐的常规基于锌的口腔护理产品有关的气味和口感差、氟化物递送差及起泡和清洁差。

[0018] 显示延迟沉淀的组合物可能特别有利以使用在所需部位(例如牙本质小管或汗腺)的沉淀的量最大化。

[0019] 提供包含(i)四碱式锌-氨基酸或TAG-卤化物络合物(优选TBZC-AA), 例如TBZC-Lys, 和(ii)呈游离形式或口腔或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸的组合物。组合物可以是口腔护理产品, 例如洁牙剂或口腔清洗剂(或漱口剂); 或个人护理产品, 例如止汗剂、洗手皂液或沐浴液和皮肤洗剂、乳霜和调理剂。还提供使用所述组合物的方法, 例如包括将组合物施用于皮肤的减少出汗的方法、包括使细菌与组合物接触的杀死细菌的方法和包括将组合物施用于牙的治疗或减轻牙超敏反应、侵蚀和牙菌斑的方法, 以及制备所述组合物的方法。

[0020] 本发明的实用性的其它方面根据下文提供的详细描述将是显而易见的。应了解的是, 详细描述和具体实施例, 虽然表示本发明的优选实施方案, 但意在仅用于说明目的, 并无意限制本发明的范围。

[0021] 发明详述

[0022] 优选实施方案的下列描述在性质上只是示例性的, 绝无意限制本发明、其应用或用途。

[0023] 如全文所用, 范围用作用于描述在该范围内的每个和所有值的简写。该范围内的任何值可选择为该范围的端值。另外, 本文引用的所有参考文献均通过引用以其整体结合到本文中。在本公开内容的定义与所引用的参考文献的定义有冲突的情况下, 以本公开内容为准。

[0024] 除非另有说明, 否则本文或说明书的其它部分所表示的所有百分比和量应理解是指重量百分比。给出的量是根据材料的有效重量。

[0025] 在一个实施方案中, 预期呈口腔清洗剂形式的单组分递送系统, 其中该系统包含TBZH-AA或TBZH-TAG/cys络合物的浓缩溶液和通过施用者/用户提供稀释剂, 所述稀释剂为在典型口腔护理处理中自然包括的水的形式和/或用户所产生的唾液的形式。

[0026] 在第一实施方案中, 提供组合物(组合物1), 其包含(i)四碱式锌-氨基酸或TAG-卤化物络合物和(ii)呈游离形式或口腔或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸, 例如,

[0027] 1.1. 组合物1, 其中锌-氨基酸或TAG-卤化物络合物由前体形成, 其中所述前体是TBZC、氨基酸源和氯化物源, 其中氯化物源可以是TBZC、氨基酸源的一部分或盐酸。

[0028] 1.2. 组合物1.1, 其中所述氨基酸源是碱性氨基酸、赖氨酸、精氨酸和甘氨酸的至少一种。

[0029] 1.3. 前述组合物的任一种, 其中所述三烷基甘氨酸是C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基甘氨酸或三甲基甘氨酸。

- [0030] 1.4. 前述组合物的任一种,其中所述TBZH-AA络合物通过将TBZC与盐酸氨基酸混合来制备。
- [0031] 1.5. 前述组合物的任一种,其中所述TBZH-AA络合物是TBZC-Lys。
- [0032] 1.6. 前述组合物的任一种,其在用水稀释时,提供包含与半胱氨酸络合的不溶性含锌沉淀物的沉淀。
- [0033] 1.7. 前述组合物的任一种,其中组合物中存在的锌的总量为组合物重量的0.2-8%。
- [0034] 1.8. 前述组合物的任一种,其中锌与半胱氨酸的比率以重量计为10:1-100:1。
- [0035] 1.9. 前述组合物的任一种,其中pH为8.4-8.8。
- [0036] 1.10. 前述组合物的任一种,其中所述半胱氨酸是半胱氨酸氢卤化物,任选盐酸半胱氨酸。
- [0037] 1.11. 前述组合物的任一种,其还包含口腔或美容上可接受的载体。
- [0038] 1.12. 还包含口腔或美容上可接受的载体的前述组合物的任一种,其为选自洁牙剂或漱口剂的口腔护理产品,或选自止汗剂、除臭剂、洗手皂液、沐浴液、皮肤洗剂、皮肤乳霜和皮肤调理剂的个人护理产品。
- [0039] 1.13. 前述组合物的任一种,其还包含口腔或美容上可接受的载体,所述载体含有小于10%水、例如小于5%水、例如是基本上无水的。
- [0040] 1.14. 前述组合物的任一种,其中所述组合物含有不超过85%的水。
- [0041] 1.15. 前述组合物的任一种,其包含0.09-0.15%半胱氨酸。
- [0042] 1.16. 前述组合物的任一种,其在用水或含水溶液(例如唾液或汗液)稀释4倍或更多倍时,在稀释后立即(例如1秒钟或更短)形成沉淀。
- [0043] 1.17. 前述组合物的任一种,其在用水或含水溶液(例如唾液或汗液)稀释4倍或更多倍后例如大于1秒钟、大于1秒钟-180秒钟、1秒钟-60秒钟或1秒钟-10秒钟形成延迟的沉淀。
- [0044] 1.18. 前述组合物的任一种,其包含一定量的有效提供延迟的沉淀的半胱氨酸,例如0.09-0.15%。
- [0045] 1.19. 前述组合物的任一种,其在用水或含水溶液(例如唾液或汗液)稀释4倍或更多倍时能够形成沉淀,其中所述沉淀在pH 5.5下具有耐酸性。
- [0046] 1.20. 前述组合物的任一种,其包含0.2-8%重量的锌。
- [0047] 提供制备组合物1及其以下组合物的方法,所述方法包括(i)将TBZH、氨基酸源和卤化物源(其中卤化物源可以是TBZH、氨基酸源的一部分或氢卤酸)在液体(例如含水)介质中混合,任选分离由此形成的呈固体形式的络合物,将络合物与半胱氨酸混合,或(ii)将TBZH-AA络合物和半胱氨酸混合。可任选将混合物与美容上可接受的载体混合。
- [0048] 提供是包含以下的止汗剂或除臭剂产品的组合物(组合物2):(i)TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和(ii)呈游离形式或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸,以及美容上可接受的载体,例如与组合物1及其以下组合物的范围的任一个一致,例如
- [0049] 2.1. 组合物2,其使用时,向皮肤提供包含不溶性含锌络合物的沉淀。
- [0050] 2.2. 组合物2或2.1,其中所述TBZH-AA络合物是TBZC-Lys,任选为水合物形式。
- [0051] 2.3. 组合物2、2.1或2.2,其中美容上可接受的载体包含一种或多种选自以下的

成分:水溶性醇(例如C<sub>2-8</sub>醇,包括乙醇);二醇(包括丙二醇、二丙二醇、三丙二醇及其混合物);甘油酯(包括甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯);中链至长链有机酸、醇和酯;表面活性剂(包括乳化剂和分散剂);其它氨基酸;结构剂(包括增稠剂和胶凝剂,例如聚合物、硅酸盐和二氧化硅);软化剂;香料;和着色剂(包括染料和色素)。

[0052] 2.4. 组合物2、2.1、2.2或2.3,其中组合物呈止汗剂条、气溶胶止汗喷雾剂或液体滚珠止汗剂的形式。

[0053] 还提供包括将止汗有效量的组合物2以及其以下组合物的任一种施用于皮肤的减少出汗的方法、包括将除臭有效量的组合物2以及其以下组合物的任一种施用于皮肤的减轻体臭的方法和包括使细菌与组合物2以及其以下组合物的任一种接触的杀死细菌的方法。例如提供(i)包括将止汗有效量的本文所包括的或明确描述的任何实施方案的制剂(例如组合物2以及其以下组合物的任一种)施用于皮肤的控制出汗的方法;和(ii)包括将除臭有效量的本文所包括的或明确描述的任何实施方案的制剂(例如组合物2以及其以下组合物的任一种)施用于皮肤的控制源于皮肤出汗或细菌的气味的方法。

[0054] 提供制备包含(i) TBZH-AA络合物和(ii)游离或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸的止汗剂或除臭剂(例如组合物2以及其以下组合物的任一种)的方法,所述方法包括将TBZC-Lys、半胱氨酸和美容上可接受的载体混合。

[0055] 还提供(i)组合物2以及其以下组合物的任一种杀死细菌、减少出汗和/或减轻体臭的用途;和(iii)用于杀死细菌、减少出汗和/或减轻体臭的组合物2以及其以下组合物的任一种。

[0056] 还提供半胱氨酸在制备止汗制剂或除臭制剂(例如组合物2以及其以下组合物的任一种的制剂)中的用途。

[0057] 在制备组合物2以及其以下组合物的任一种时,可将TBZH-AA或TBZH-TAG和呈游离形式或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸掺入合适的美容上可接受的基质(例如条膏、滚珠、喷雾剂或气雾剂)中以施用于腋下。在施用后,在存在于皮肤上的带电荷的分子(例如蛋白质)存在下,盐会絮凝,形成阻止排汗的堵塞物。来自汗的额外的水可进一步稀释该制剂,引起络合物分解,产生可如上所述减少出汗和气味的由与半胱氨酸络合的氧化锌组成的沉淀。

[0058] 本文所用术语止汗剂一般可指可在毛孔中形成堵塞以减少出汗的任何产品,包括由美国食品与药物管理局(Food and Drug Administration)根据21 CFR第350部归类为止汗剂的那些物质。要了解,止汗剂也可以是除臭剂,特别在所述组合物的情况下,因为锌具有抗细菌性质,并因此抑制皮肤上的产生气味的细菌。

[0059] 还提供是选自洗手皂液、沐浴液、皮肤洗剂、皮肤乳霜和皮肤调理剂的个人护理产品的组合物(组合物3),其包含(i) TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和(ii)呈游离形式或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸,以及美容上可接受的载体,例如与组合物1以及其以下组合物的范围的任一个一致,例如

[0060] 3.1. 组合物3,其在与水一起使用时向皮肤提供不溶性含锌沉淀物。

[0061] 3.2. 组合物3或3.1,其含量为组合物重量的1-10%的TBZH-AA或TBZH-TAG络合物。

[0062] 2.5. 前述组合物的任一种,其中所述TBZH-AA络合物是TBZC-Lys,任选为水合物



形式。

[0063] 3.3. 前述组合物的任一种,其中存在于组合物中的锌的总量为0.1-8%重量,任选0.1-2或0.1-1%重量。

[0064] 3.4. 前述组合物的任一种,其中所述半胱氨酸是半胱氨酸氢卤化物,任选盐酸半胱氨酸。

[0065] 3.5. 前述组合物的任一种,其中所述美容上可接受的载体包含一种或多种选自以下的成分:水溶性醇(例如C<sub>2-8</sub>醇,包括乙醇);二醇(包括丙二醇、二丙二醇、三丙二醇及其混合物);甘油酯(包括甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯);中链至长链有机酸、醇和酯;表面活性剂(包括乳化剂和分散剂);其它氨基酸;结构剂(包括增稠剂和胶凝剂,例如聚合物、硅酸盐和二氧化硅);软化剂;香料;和着色剂(包括染料和色素)。

[0066] 3.6. 前述组合物的任一种,其中所述美容上可接受的载体包含一种或多种非离子型表面活性剂,例如选自以下的非离子型表面活性剂:氧化胺表面活性剂(例如烷基胺的脂肪酸酰胺,例如月桂酰胺基丙基二甲基氧化胺、肉豆蔻酰胺基丙基氧化胺及其混合物)、醇酰胺表面活性剂(例如醇胺的脂肪酸酰胺,例如椰油酰胺MEA(椰油单乙醇酰胺))、聚乙氧基化表面活性剂(例如脂肪酸酯的聚乙氧基化衍生物和多元醇(例如二醇、甘油、糖或糖醇),例如聚山梨醇酯或PEG-120甲基葡糖二油酸酯)及其组合。

[0067] 3.7. 前述组合物的任一种,其中所述美容上可接受的载体包含阴离子表面活性剂,例如选自月桂基硫酸钠和月桂基醚硫酸钠。

[0068] 3.8. 前述组合物的任一种,其中所述美容上可接受的载体包含水、阴离子表面活性剂(例如月桂基聚氧乙烯硫酸钠)、粘度调节剂(例如丙烯酸酯共聚物)和两性离子表面活性剂,例如椰油酰胺基丙基甜菜碱。

[0069] 3.9. 前述组合物的任一种,其中所述美容上可接受的载体基本上不含阴离子表面活性剂。

[0070] 3.10. 前述组合物的任一种,其中所述美容上可接受的载体包含水、季铵物质(例如西曲氯铵)、湿润剂(例如甘油)和非离子型表面活性剂(例如选自氧化胺表面活性剂(例如月桂酰胺基丙基二甲基氧化胺、肉豆蔻酰胺基丙基氧化胺及其混合物)、醇酰胺表面活性剂(例如椰油酰胺MEA(椰油单乙醇酰胺))、聚乙氧基化物表面活性剂(例如PEG-120甲基葡糖二油酸酯)及其组合)。

[0071] 3.11. 前述组合物的任一种,其中所述美容上可接受的载体包含抗细菌有效量的非锌抗细菌剂,例如抗细菌剂选自三氯生、三氯卡班、氯二甲酚、药草浸液和精油(例如迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、百里酚、薄荷脑、桉树脑、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、日柏醇、儿茶酚、水杨酸甲酯、表没食子儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、没食子酸)、双胍(bisguanide)防腐剂(例如氯己定、阿来西定或奥替尼啶)和季铵化合物(例如西吡氯铵(CPC)、苯扎氯铵、十四烷基氯化吡啶𬍇(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶𬍇(TDEPC))及其组合;例如抗细菌有效量的苯扎氯铵。

[0072] 3.12. 前述组合物的任一种,其具有略碱性的pH。

[0073] 3.13. 前述组合物的任一种,其包含以下成分:

[0074]

材料	%重量
----	-----

水	80-95%
季铵抗菌剂,例如选自西曲氯铵(鲸蜡基三甲基氯化铵)、C <sub>12-18</sub> 烷基二甲基苄基氯化铵(BKC)及其组合	0.1-4%
湿润剂,例如甘油	1-3%
非离子型表面活性剂,例如选自氧化胺表面活性剂(例如月桂酰胺基丙基二甲基氧化胺、肉豆蔻酰胺基丙基氧化胺及其混合物)、醇酰胺表面活性剂(例如椰油酰胺MEA(椰油单乙醇酰胺))、聚乙氧基化物表面活性剂(例如PEG-120甲基葡糖二油酸酯)及其组合	1-5%
缓冲剂和调节pH的作用剂	1-3%
防腐剂和/或螯合剂	0.1-2%
香料和着色剂	0.1-2%
TBZH-AA	1-10%,例如3-4%
半胱氨酸	0.1-1%,例如0.5%

[0075] 还提供杀死细菌的方法,所述方法包括使细菌与抗菌有效量的TBZH-AA/cys络合物接触,例如与组合物3以及其以下组合物的任一种接触,例如治疗或降低局部皮肤感染(例如被金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和/或酿脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*)感染)的发生率,以及治疗或降低痤疮的发生率的方法,所述方法包括用抗菌有效量的TBZH-AA和半胱氨酸,例如用组合物3以及其以下组合物的任一种和水清洗皮肤。

[0076] 还提供制备包含(i) TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和(ii)呈游离形式或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸的个人护理组合物,例如组合物3以及其以下组合物的任一种的方法,所述方法包括(i)将TBZH、氨基酸源和卤化物源(其中卤化物源可以是TBZH、氨基酸源的部分或氢卤酸例如盐酸)在液体(例如含水)介质中混合,任选分离由此形成的呈固体形式的络合物,将络合物与半胱氨酸混合,或(ii)将TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和半胱氨酸混合。将TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和半胱氨酸与美容上可接受的载体混合。还提供(i) TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和半胱氨酸,例如组合物1以及下列组合物的任一种,杀死细菌、保护皮肤免于例如细菌或当清洗时提供视觉信号的用途;(ii) TBZH-AA或TBZH-TAG和半胱氨酸在制备杀死细菌、保护皮肤或当清洗时提供视觉信号的组合物(组合物1以及下列组合物的任一种)中的用途;和(iii)用于杀死细菌、保护皮肤或当清洗时提供视觉信号的TBZH和半胱氨酸,例如组合物1以及下列组合物的任一种。

[0077] 例如在一个实施方案中,将TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和半胱氨酸掺入包含表面活性剂和任选苯扎氯铵的常规商品化洗手皂液(LHS)制剂中。发现该盐与上述配方相容,并产生透明溶液。然而,在稀释时,所述组合立即形成白色沉淀。因此,表面活性剂基质中的TBZH-AA络合物和半胱氨酸可提供清洗过程的视觉/感觉引发剂。包含被半胱氨酸稳定的ZnO的沉淀,沉积在皮肤上,并因此提高LHS的抗微生物作用。

[0078] 还提供其是包含(i) TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和(ii)呈游离形式或口腔可接受的盐形式的半胱氨酸以及口腔可接受的载体的口腔护理产品(例如洁牙剂或口腔清洗剂)的组合物(组合物4),例如与组合物1以及其以下组合物的范围的任一个一致,例如

[0079] 4.1. 呈洁牙剂形式的组合物4,当在水存在下施用于牙时向牙提供不溶性含锌络合物。

[0080] 4.2. 呈洁牙剂形式的组合物4或4.1,其中所述TBZH-AA络合物以有效量的锌、例

如以0.5-4%重量的锌、例如1-3%重量的锌存在,且其中口腔可接受的载体是洁牙剂基料。

[0081] 4.3. 前述组合物的任一种,其中所述TBZH-AA络合物是TBZC-Lys,任选为水合物形式。

[0082] 4.4. 呈洁牙剂形式的上述组合物4-4.2的任一种,其中所述口腔可接受的载体是包含研磨剂、例如有有效量的二氧化硅研磨剂、例如10-30%、例如20%研磨剂的洁牙剂基料。

[0083] 4.5. 前述组合物的任一种,其中所述TBZH-AA或TBZH-TAG络合物以有效量的锌、例如0.2-8%重量的锌存在。

[0084] 4.6. 前述组合物的任一种,其中所述半胱氨酸是半胱氨酸氢卤化物,任选盐酸半胱氨酸。

[0085] 4.7. 前述组合物的任一种,其还包含有效量的氟离子源,例如提供500-3000 ppm氟化物。

[0086] 4.8. 前述组合物的任一种,其还包含有效量的氟化物,例如其中氟化物是选自以下的盐:氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺(例如N'-十八烷基三亚甲基二胺-N,N,N'-三(2-乙醇)-二氢氟化物)、氟化铵、氟化钛、六氟硫酸盐及其组合。

[0087] 4.9. 前述组合物的任一种,其包含例如选自以下的湿润剂:甘油、山梨糖醇、丙二醇、聚乙二醇、木糖醇及其混合物,例如包含至少20%、例如20-40%、例如25-35%的甘油。

[0088] 4.10. 前述组合物的任一种,其包含一种或多种例如选自以下的表面活性剂:阴离子、阳离子、两性离子和非离子型表面活性剂及其混合物,例如包含阴离子表面活性剂,例如表面活性剂选自月桂基硫酸钠、月桂基醚硫酸钠及其混合物,例如量为0.3%-4.5%重量,例如1-2%月桂基硫酸钠(SLS);和/或两性离子表面活性剂,例如甜菜碱表面活性剂,例如椰油酰胺基丙基甜菜碱,例如量为0.1%-4.5%重量,例如0.5-2%椰油酰胺基丙基甜菜碱。

[0089] 4.11. 前述组合物的任一种,其还包含粘度调节量的多糖胶(例如黄原胶或角叉菜胶)、二氧化硅增稠剂及其组合的一种或多种。

[0090] 4.12. 前述组合物的任一种,其包含胶条(gum strip)或胶片。

[0091] 4.13. 前述组合物的任一种,其进一步包含矫味剂、香料和/或着色剂。

[0092] 4.14. 前述组合物的任一种,其包含有效量的一种或多种抗菌剂,例如包含选自以下的抗菌剂:卤化二苯醚(例如三氯生)、药草浸液和精油(例如迷迭香提取物、茶提取物、木兰提取物、百里酚、薄荷脑、桉树脑、香叶醇、香芹酚、柠檬醛、日柏醇、儿茶酚、水杨酸甲酯、表没食子儿茶素没食子酸酯、表没食子儿茶素、没食子酸、miswak提取物、沙棘提取物)、双胍防腐剂(例如氯己定、阿来西定或奥替尼啶)、季铵化合物(例如西吡氯铵(CPC)、苯扎氯铵、十四烷基氯化吡啶𬍇(TPC)、N-十四烷基-4-乙基氯化吡啶𬍇(TDEPC))、酚类防腐剂、海克西定、奥替尼啶、血根碱、聚维酮碘、地莫匹醇、salifluor、金属离子(例如锌盐例如柠檬酸锌、亚锡盐、铜盐、铁盐)、血根碱、蜂胶和氧化剂(例如过氧化氢、缓冲的过氧硼酸钠或过氧碳酸钠)、邻苯二甲酸及其盐、单过氧邻苯二甲酸及其盐和酯、抗坏血酸硬脂酸酯、油酰基肌氨酸、烷基硫酸酯、磺基琥珀酸二辛酯、水杨苯胺、度米芬、地莫匹醇、辛哌醇和其它哌啶子基衍生物、nicin制品、亚氯酸盐及任何上述的混合物;例如包含三氯生或西吡氯铵。

[0093] 4.15. 前述组合物的任一种,其包含抗菌有效量的三氯生,例如0.1-0.5%,例如0.3%。

[0094] 4.16. 前述组合物的任一种,其还包含例如选自以下的增白剂:过氧化物、金属亚氯酸盐、过硼酸盐、过碳酸盐、过氧酸、次氯酸盐及其组合。

[0095] 4.17. 前述组合物的任一种,其进一步包含过氧化氢或过氧化氢源,例如过氧化脲或过氧化物盐或络合物(例如过氧磷酸盐、过氧碳酸盐、过硼酸盐、过氧硅酸盐、过硫酸盐;例如过氧磷酸钙、过硼酸钠、过氧碳酸钠、过氧磷酸钠和过硫酸钾);

[0096] 4.18. 前述组合物的任一种,其进一步包含干扰或防止细菌附着的作用剂,例如对羟基苯甲酸乙酯(solbrol)或脱乙酰壳多糖。

[0097] 4.19. 前述组合物的任一种,其还包含选自以下的钙和磷酸源:(i) 钙-玻璃络合物,例如磷硅酸钙钠,和(ii) 钙-蛋白质络合物,例如酪蛋白磷酸肽-非晶型磷酸钙。

[0098] 4.20. 前述组合物的任一种,其还包含例如选自以下的可溶性钙盐:硫酸钙、氯化钙、硝酸钙、乙酸钙、乳酸钙及其组合。

[0099] 4.21. 前述组合物的任一种,其还包含有效降低牙敏感性的量的生理或口腔可接受的钾盐,例如硝酸钾或氯化钾。

[0100] 4.22. 前述组合物的任一种,其还包含阴离子聚合物,例如合成的阴离子聚合物聚羧酸酯,例如其中阴离子聚合物选自马来酞或马来酸与另一种可聚合的烯键式不饱和单体的1:4-4:1共聚物;例如其中阴离子聚合物是平均分子量(M.W.)为30,000-1,000,000、例如300,000-800,000的甲基乙烯基醚/马来酞(PVM/MA)共聚物,例如其中阴离子聚合物是组合物重量的1-5%,例如2%。

[0101] 4.23. 前述组合物的任一种,其还包含口气清新剂、香料或矫味剂。

[0102] 4.24. 前述组合物的任一种,其中组合物的pH为7-11、或9-11、或8-10或8-9。

[0103] 4.25. 呈口腔凝胶剂的前述组合物的任一种,其中所述氨基酸是赖氨酸,且TBZC和赖氨酸形成锌氨基酸卤化物络合物,量为提供0.1-8%、例如0.5%重量的锌,并还包含例如量为45-65%、例如50-60%的湿润剂,例如山梨糖醇、丙二醇及其混合物;例如量为0.1-2%的增稠剂,例如纤维素衍生物、例如选自羧甲基纤维素(CMC)、三甲基纤维素(TMC)及其混合物;甜味剂和/或矫味剂和水,例如口腔凝胶剂包含

[0104]

成分	%重量
山梨糖醇	40-60%,例如50-55%
TBZC-Lys	以提供0.1-2%Zn,例如0.5% Zn
半胱氨酸	0.02-0.5%,例如0.1%
羧甲基纤维素(CMC)和三甲基纤维素(TMC)	0.5-1%,例如0.7%
矫味剂和/或甜味剂	0.01-1%
丙二醇	1-5%,例如3.00%

[0105] 4.26. 前述组合物的任一种,其用于减少和抑制釉质的酸侵蚀,清洁牙齿,减少细菌产生的生物膜和牙菌斑,减轻龈炎,抑制龋齿和龋洞形成,并降低牙本质超敏反应。

[0106] 还提供减少和抑制釉质的酸侵蚀、清洁牙齿、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻龈炎、抑制龋齿和龋洞形成并降低牙本质超敏反应的方法,所述方法包括将有效量的组合物,例如组合物4及其以下组合物的任一种施用于牙,任选然后用充足的水或含水溶液冲洗以引发不溶性含锌沉淀物沉淀。

[0107] 还提供制备包含 (i) TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和 (ii) 呈游离形式或口腔可接受的盐形式的半胱氨酸的口腔护理组合物, 例如组合物4及其以下组合物的任一种的方法, 所述方法包括 (i) 将TBZH、氨基酸源和氯化物源 (其中氯化物源可以是锌离子源、氨基酸源的一部分或盐酸) 在液体 (例如含水) 介质中混合, 任选分离由此形成的呈固体形式的络合物, 将络合物与半胱氨酸混合, 或 (ii) 将TBZH-AA络合物和半胱氨酸混合。可将TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和半胱氨酸与口腔护理基料 (例如洁牙剂或漱口剂基料) 混合。

[0108] 例如在不同的实施方案中, 提供以下方法: (i) 降低牙的超敏反应, (ii) 减少牙菌斑蓄积, (iii) 减少或抑制去矿质作用并促进牙的再矿化作用, (iv) 抑制口腔中微生物生物膜的形成, (v) 减轻或抑制龈炎, (vi) 促进口腔溃疡和伤口愈合, (vii) 降低产酸细菌的水平, (viii) 提高非生龋齿和/或非牙菌斑形成细菌的相对水平, (ix) 减少或抑制龋齿形成, (x) 减少、修复或抑制釉质的龋前损害, 例如通过定量光导荧光 (QLF) 或电气龋测量 (ECM) 测定, (xi) 治疗、缓解或减轻口干, (xii) 清洁牙齿和口腔, (xiii) 减少侵蚀, (xiv) 增白牙齿; (xv) 减少牙石堆积, 和/或 (xvi) 例如通过降低经由口腔组织引起的全身感染的可能性促进全身健康, 包括心血管健康, 所述方法包括例如每天一次或多次将组合物4及其以下组合物的任一种施用于有需要的人的口腔。还提供用于这些方法的任一种的组合物4及其以下组合物。

[0109] 还提供 (i) TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和 (ii) 呈游离形式或口腔可接受的盐形式的半胱氨酸在制备口腔护理组合物 (例如与组合物4以及下列组合物的任一种一致) 中的用途。

[0110] 还提供 (i) TBZH-AA或TBZH-TAG络合物和 (ii) 呈游离形式或口腔可接受的盐形式的半胱氨酸减少和抑制釉质的酸侵蚀、清洁牙齿、减少细菌产生的生物膜和牙菌斑、减轻龈炎、抑制龋齿和龋洞形成和/或减轻牙本质的超敏反应的用途。

[0111] 还提供呈游离形式或口腔可接受的盐形式的半胱氨酸稳定TBZH-AA络合物的用途。在一个实施方案中, 在室温下通过将前体在含水溶液中混合来制备TBZH-AA或TBZH-TAG络合物。原位形成提供制剂便利。可使用前体代替最早不得不形成盐。在另一个实施方案中, 允许从前体形成盐的水来自在使用过程中与组合物接触的水 (例如冲洗水、唾液或汗液, 随应用而定)。

[0112] 因为本文的各种锌盐和络合物的摩尔数或重量百分比将根据具体的盐或络合物形式而变化, 所以我们常常在本文中以重量或以摩尔量提及在制剂中的总锌量, 而不论其盐或络合物形式。在一些实施方案中, 组合物中锌的总量为组合物重量的0.05-8%。在其它实施方案中, 锌的总量为组合物重量的至少0.1、至少0.2、至少0.3、至少0.4、至少0.5或至少1至多8%。在其它实施方案中, 组合物中锌的总量以组合物重量计小于5、小于4、小于3、小于2或小于1-0.05%。例如在一些实施方案中, 组合物中锌的总量可为2-3%或1%。

[0113] 在某些实施方案中, 组合物是无水的。所谓无水, 存在小于5%重量的水, 任选小于4、小于3、小于2、小于1、小于0.5、小于0.1下至0%重量的水。当以无水组合物提供时, TBZH-AA络合物的前体, 例如TBZC和盐酸赖氨酸将不会明显起反应。当与足量的水接触时, 前体则会起反应形成所需要的盐, 例如TBZC-Lys, 随着使用时的进一步稀释, 在皮肤或牙齿上形成所需沉淀。

[0114] 氨基酸: TBZH-AA络合物中的氨基酸可以是碱性氨基酸。所谓“碱性氨基酸”意指天

然存在的碱性氨基酸,例如精氨酸、赖氨酸和组氨酸,以及在分子中具有羧基和氨基的任何碱性氨基酸,所述碱性氨基酸是水溶性的,提供7或以上的pH的含水溶液。因此,碱性氨基酸包括但不限于精氨酸、赖氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、肌酸、组氨酸、二氨基丁酸、二氨基丙酸、其盐或其组合。在一个具体的实施方案中,碱性氨基酸是赖氨酸。用于制备锌氨基酸卤化物络合物的碱性氨基酸以卤化物酸加成盐的形式提供,例如盐酸盐。

[0115] 组合物还包含呈游离形式或口腔或美容上可接受的盐形式的半胱氨酸。所谓“口腔或美容上可接受的盐形式”意指以所提供的浓度分别给予口腔或皮肤时是安全的,并且不干扰锌的生物活性的盐形式。在一个具体的实施方案中,半胱氨酸以游离形式给予。对于本文制剂中氨基酸的量,不论在哪里给出重量,重量一般都以游离酸的重量表示,除非另有说明。在一个实施方案中,半胱氨酸盐可以是酸,例如半胱氨酸氢卤化物(例如盐酸半胱氨酸)。

[0116] 在包含口腔或美容上可接受的载体的组合物中,载体表示组合物中除TBZH-AA或TBZH-TAG络合物(包括前体)和半胱氨酸以外的所有其它材料。因此载体的量是通过加到TBZH-AA或TBZH-TAG络合物(包括前体)和蛋白质的重量达到100%的量。所谓“口腔可接受的载体”意指适用于口腔护理产品的载体,含有以例如洁牙剂或口腔清洗剂所提供的量和浓度使用是一般认为安全的成分。所谓“美容上可接受的载体”意指适用于皮肤局部使用的产品的载体,含有以例如洗手皂液或沐浴液或止汗剂产品提供的量和浓度使用是一般认为安全的成分。因此用于组合物的赋形剂可包括例如是美国食品与药物管理局“一般认为安全”(GRAS)的赋形剂。

[0117] 个人护理制剂:

[0118] 术语“美容上可接受的载体”因此是指提供适当递送的有效量的本文定义的络合物、不干扰锌的生物活性的有效性、并且对于局部给予皮肤是合适的和无毒的任何制剂或载体介质。代表性的载体包括水、植物油和矿物油两者、皂基、乳膏基质、洗剂基质、软膏基质等,特别是水性去污剂载体,例如洗手皂液或沐浴液。在一个实施方案中,水性皂基不含或含有小于1%的阴离子表面活性剂。在另一个实施方案中,美容上可接受的载体含有局部可接受的季铵化合物。它们还可包括药物制剂领域已知或使用的、不会过多干扰活性剂的生物活性的有效性、且对宿主或患者是足够无毒的缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、香料、乳化剂、染料和赋形剂。局部制剂用添加剂是本领域众所周知的,可以加入局部组合物中,只要它们是药学上可接受的,并且对表皮细胞或其功能无害。此外,它们不应引起组合物的稳定性变坏。例如惰性填充剂、抗刺激剂、增粘剂、赋形剂、香料、遮光剂、抗氧化剂、胶凝剂、稳定剂、表面活性剂、软化剂、着色剂、防腐剂、缓冲剂和本领域已知的局部制剂的其它常规组分。

[0119] 在某些情况下,个人护理组合物包含油或增湿剂,其可能不是水溶性的,并且可以乳化系统递送,其中锌-赖氨酸络合物可在乳液的水相中。对于乳液制剂的表面活性剂可包含非离子型表面活性剂的组合,例如选自以下的一种或多种表面活性剂:(i)例如HLB值为8或更低的亲脂表面活性剂,例如失水山梨醇-脂肪酸酯,例如失水山梨醇油酸酯,例如失水山梨醇倍半油酸酯;和(ii)例如HLB大于8的亲水表面活性剂,特别是a. 二-或三-烷醇胺,例如三乙醇胺;b. 聚乙氧基化表面活性剂,例如聚乙氧基化醇(尤其是聚乙氧基化多元醇)、聚乙氧基化植物油和聚乙氧基化硅酮,例如聚山梨醇酯80、聚二甲基硅氧烷聚氧化乙

烯和二甲基甲基(聚氧化乙烯)硅氧烷。对于油包水乳液,表面活性剂混合物的总HLB优选为2-8,即通常有较高比例的亲脂表面活性剂;而对于水包油乳液,表面活性剂混合物的总HLB优选为8-16。

[0120] 个人护理组合物还可包含合适的抗氧化剂(已知抑制氧化的物质)。适用于组合物的抗氧化剂包括但不限于丁基化羟基甲苯、抗坏血酸、抗坏血酸钠、抗坏血酸钙、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、2,4,5-三羟基丁酰苯、4-羟甲基-2,6-二叔丁基苯酚、异抗坏血酸、愈创树脂、没食子酸丙酯、硫代二丙酸、硫代二丙酸二月桂酯、叔丁基氢醌和生育酚例如维生素E等,包括这些化合物的药学上可接受的盐和酯。优选抗氧化剂是丁基化羟基甲苯、丁羟茴醚、没食子酸丙酯、抗坏血酸、其药学上可接受的盐或酯或其混合物。最优选抗氧化剂是丁基化羟基甲苯。这些材料可获自Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ)。当局部制剂含有至少一种抗氧化剂时,存在的抗氧化剂的总量为0.001-0.5%重量,优选0.05-0.5%重量,更优选0.1%。

[0121] 个人护理组合物还可包含合适的防腐剂。防腐剂是添加到制剂中起抗微生物剂作用的化合物。作为胃肠外制剂中有效的和可接受的本领域已知的防腐剂为苯扎氯铵、苯乙铵、氯己定、苯酚、间甲酚、苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯代丁醇、邻甲酚、对甲酚、氯甲酚、硝酸苯汞、硫柳汞、苯甲酸及其各种混合物。当局部制剂含有至少一种防腐剂时,存在的防腐剂的总量为0.01-0.5%重量,优选0.1-0.5%,更优选0.03-0.15%重量。

[0122] 个人护理组合物还可包含与金属阳离子形成络合物的合适螯合剂,其不跨过脂质双层。合适的螯合剂的实例包括乙二胺四乙酸(EDTA)、乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N',N'-四乙酸(EGTA)和8-氨基-2-[(2-氨基-5-甲基苯氧基)甲基]-6-甲氧基喹啉-N<sub>5</sub>N',N'-四乙酸,四钾盐(QUIN-2)。优选螯合剂为EDTA和柠檬酸。这些材料可获自Spectrum Chemicals。当局部制剂含有至少一种螯合剂时,存在的螯合剂的总量为0.005%-2.0%重量,优选0.05%-0.5%重量,更优选0.1%重量。必需小心,螯合剂不干扰锌络合物(例如通过结合锌),但是在受测试的制剂中,例如低水平的EDTA不存在问题。

[0123] 个人护理组合物还可包含合适的pH调节剂和/或缓冲剂以调节,并保持制剂pH至合适的范围,例如pH 6-8或大致中性pH。

[0124] 个人护理组合物还可包含合适的增粘剂。这些组分是可扩散化合物,其能够通过所述增粘剂与聚合物的相互作用而增加含聚合物的溶液的粘度。CARBOPOL ULTREZ 10可用作增粘剂。这些材料可获自Lubrizol, Cleveland, OH。当局部制剂含有至少一种增粘剂时,存在的增粘剂的总量为0.25%-5.0%重量,优选0.25%-1.0%重量,更优选0.4%-0.6%重量。

[0125] 液体形式,例如适于局部给予或适于美容应用的洗剂,可包括含缓冲剂、悬浮分散剂、增稠剂、渗透促进剂等合适的水性或非水性溶媒。固体形式例如乳霜或糊剂等可包括例如下列成分的任一种:水、油、醇或作为含表面活性剂的基质的油脂、聚合物例如聚乙二醇、增稠剂、固体等。液体或固体制剂可包括增强的递送技术例如脂质体、微粒体、微海绵等。

[0126] 局部治疗方案可包括每日一次到几次将组合物直接施用在施用部位的皮肤上,并用水洗涤以引发氧化锌在皮肤上沉淀。

[0127] 制剂可用于治疗、改善或预防与细菌感染、痤疮、炎症等有关的病况或症状。

[0128] 口腔护理制剂:

[0129] 包括TBZH-AA络合物或除TBZH-AA络合物以外,口腔护理组合物,例如组合物4及其以下组合物可包含有效保护和提高釉质和牙结构的强度和完整性和/或减少细菌和相关龋齿和/或牙龈病的各种作用剂。本文使用的活性成分的有效浓度将取决于具体的作用剂和所用的递送系统。要了解,例如牙膏在用时通常会被水稀释,而口腔清洗剂通常不会。因此,牙膏中活性物质的有效浓度通常将是口腔清洗剂所需要的5-15倍。浓度还将取决于所选择的确切的盐或聚合物。例如在活性剂以盐形式提供时,反荷离子将影响盐的重量,使得如果反荷离子较重,则将需要更多的盐(以重量计算)以在成品中提供相同浓度的有效离子。精氨酸如存在,则可以例如0.1-20 wt% (表示为游离碱的重量)的水平存在,例如对于消费者牙膏为1-10 wt%或对于专业或处方治疗产品为7-20 wt%。氟化物如存在,则可以例如25-25,000 ppm的水平存在,例如对于消费者牙膏为750-2,000 ppm,或对于专业或处方治疗产品为2,000-25,000 ppm。抗菌剂的水平类似地变化,用于牙膏的水平是用于口腔清洗剂的例如5-15倍。例如三氯生牙膏可含有0.3 wt%三氯生。

[0130] 口腔护理组合物还可包括一种或多种氟离子源,例如可溶性氟化物盐。各种产氟离子的材料可用作本发明组合物的可溶性氟化物源。代表性的氟离子源包括但不限于氟化亚锡、氟化钠、氟化钾、单氟磷酸钠、氟硅酸钠、氟硅酸铵、氟化胺、氟化铵及其组合。在某些实施方案中,氟离子源包括氟化亚锡、氟化钠、单氟磷酸钠及其混合物。在某些实施方案中,口腔护理组合物还可含有氟离子源或提供氟化物的成分,量足以供应25 ppm-25,000 ppm的氟离子,一般至少500 ppm,例如500-2000 ppm,例如1000-1600 ppm,例如1450 ppm。合适的氟化物水平将取决于具体应用。普通消费者使用的牙膏通常将具有1000-1500 ppm,儿童牙膏含量略少。用于专业应用的洁牙剂或涂层可具有多达5,000或甚至25,000 ppm氟化物。在一个实施方案中,可以组合物重量0.01 wt.%-10 wt.%的水平将氟离子源加入组合物中,在一个实施方案中,为0.03 wt.%-5 wt.%的水平,在另一个实施方案中,为0.1 wt.%-1 wt.%。提供合适的氟离子水平的氟化物盐的重量显然将随盐中的反荷离子的重量而变化。

[0131] **研磨剂:**口腔护理组合物,例如组合物4及其以下组合物可包括二氧化硅研磨剂,且可包含其它研磨剂,例如磷酸钙研磨剂,例如磷酸三钙( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ )、羟磷灰石( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )或二水磷酸二钙( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,本文有时亦称为DiCal)或焦磷酸钙;碳酸钙研磨剂;或研磨剂例如偏磷酸钠、偏磷酸钾、硅酸铝、煅烧氧化铝、膨润土或其它硅质材料或其组合。

[0132] 本文可用的其它二氧化硅研磨抛光材料以及其它研磨剂,一般具有范围为0.1-30微米、5-15微米的平均粒径。具体的二氧化硅干凝胶由W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division以商品名Sylloid®销售。沉淀二氧化硅材料包括由J. M. Huber Corp.以商品名Zeodent®销售的那些,包括带有标识Zeodent 115和119的二氧化硅。在某些实施方案中,可用于口腔护理组合物实践的研磨材料包括吸油值小于100 cc/100 g二氧化硅和范围为45 cc/100 g-70 cc/100 g二氧化硅的硅胶和沉淀的非晶型二氧化硅。采用ASTA Rub-Out Method D281测量吸油值。在某些实施方案中,二氧化硅是平均粒径为3微米-12微米和5-10微米的胶粒。特别可用于组合物的低吸油量二氧化硅研磨剂由Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203以商业名称Sylodent XWA®销售。Sylodent 650 XWA®,一种含水量为29%重量、直径平均为7-10微米且吸油量小于70 cc/100 g二氧化硅的胶态二氧化硅粒子组成的二氧化硅水凝胶,是可用于组合物中的低吸油量二氧化硅研磨剂的实例。



[0133] **起泡剂**:口腔护理组合物还可包括增加在洗刷口腔时产生的泡沫的量的作用剂。增加泡沫的量的作用剂的说明性实例包括但不限于聚氧乙烯和某些聚合物,包括但不限于藻酸盐聚合物。聚氧乙烯可增加组合物的口腔护理载体组分产生的泡沫的量和泡沫的稠度。聚氧乙烯一般亦称为聚乙二醇(“PEG”)或聚氧化乙烯。适于该组合物的聚氧乙烯的分子量为200,000-7,000,000。在一个实施方案中,分子量为600,000-2,000,000,而在另一个实施方案中为800,000-1,000,000。Polyox®是由Union Carbide生产的高分子量聚氧乙烯的商品名。聚氧乙烯可以1%-90%的量存在,在一个实施方案中为5%-50%,而在另一个实施方案中为口腔护理组合物的口腔护理载体组分的10%-20%重量。存在时,口腔护理组合物中起泡剂的量(即单剂量)为0.01-0.9%重量,0.05-0.5%重量,而在另一个实施方案中为0.1-0.2%重量。

[0134] **表面活性剂**:组合物可含有阴离子、阳离子、非离子和/或两性离子表面活性剂。

[0135] i. 高级脂肪酸单甘油酯单硫酸盐的水溶性盐,例如氢化椰子油脂肪酸的一硫酸化甘油单酯的钠盐,例如N-甲基N-椰油酰基牛磺酸钠、椰油酸单甘油酯硫酸钠,

[0136] ii. 高级烷基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠,

[0137] iii. 高级烷基醚硫酸盐,例如式 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ 的高级烷基醚硫酸盐,其中m为6-16,例如10,n为1-6,例如2、3或4,X为Na或K,例如月桂基聚氧乙烯-2硫酸钠( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$ )。

[0138] iv. 高级烷基芳基磺酸盐,例如十二烷基苯磺酸钠(月桂基苯磺酸钠)。

[0139] v. 高级烷基磺基乙酸盐,例如月桂基磺基乙酸钠(十二烷基磺基乙酸钠)、1,2-羟基丙烷磺酸盐的高级脂肪酸酯、磺基月桂酸盐(sulfocolaurate)(N-2-乙基月桂酸钾磺基乙酰胺)和月桂基肌氨酸钠。

[0140] 所谓“高级烷基”意指例如 $\text{C}_6$ - $30$ 烷基。在具体的实施方案中,阴离子表面活性剂选自月桂基硫酸钠和月桂基醚硫酸钠。阴离子表面活性剂可以是有效的量(例如>制剂重量的0.01%)存在,但以不会对口腔组织有刺激性的浓度(例如<10%)存在,且最适浓度取决于具体的制剂和具体的表面活性剂。例如漱口剂的所用浓度通常为相当于用于牙膏的1/10。在一个实施方案中,阴离子表面活性剂在牙膏中以0.3%-4.5%重量(例如1.5%)存在。组合物可任选含有表面活性剂的混合物,例如包含阴离子表面活性剂和可以是阴离子、阳离子、两性离子或非离子的其它表面活性剂。一般而言,表面活性剂是在宽大pH范围内相当稳定的表面活性剂。在某些实施方案中,本文可使用的阴离子表面活性剂包括在烷基基团中具有10-18个碳原子的烷基硫酸酯的水溶性盐和具有10-18个碳原子的脂肪酸的磺化单甘油酯的水溶性盐。月桂基硫酸钠、月桂酰肌氨酸钠和椰油酰单甘油酯磺酸钠是这种类型的阴离子表面活性剂的实例。在一个具体的实施方案中,组合物,例如组合物4以及其下列组合物,包含月桂基硫酸钠。

[0141] 表面活性剂或相容表面活性剂的混合物可以总组合物重量的0.1%-5%存在于组合物中,在另一个实施方案中为0.3%-3%,而在另一个实施方案中为0.5%-2%。

[0142] 注意必须小心,阴离子表面活性剂不干扰TBZH-AA络合物或锌的活性。在相对低的水平下和在相对低含水量制剂中,表面活性剂一般不会有重大影响,但较高水平的阴离子表面活性剂,特别在水性制剂中,可不包括阴离子表面活性剂。可使用阳离子和/或非离子型表面活性剂替代。

[0143] **防牙石剂**:在不同的实施方案中,组合物包含抗牙石(牙石控制)剂。合适的抗牙石剂包括而不仅限于聚氨基丙磺酸(AMPS)、六偏磷酸盐、三水柠檬酸锌、多肽、聚烯烴磺酸盐、聚烯烴磷酸盐。所述防牙石剂以有效减少釉质的侵蚀、有助于清洁牙齿和/或减少牙齿上牙石堆积的量提供,例如以组合物重量的2-20%、例如约5-15%的量提供。

[0144] **矫味剂**:口腔护理组合物还可包括矫味剂。可用于组合物的矫味剂包括但不限于精油以及各种调味的醛、酯、醇和类似的材料。精油的实例包括留兰香油、薄荷油、冬青油、黄樟油、丁子香油、鼠尾草油、桉树油、牛至油、肉桂油、柠檬油、酸橙油、葡萄柚油和橙油。还有用的为例如薄荷脑、香芹酮和茴香脑等化学品。某些实施方案使用薄荷油和留兰香油。还可以0.1-5%重量,例如0.5-1.5%重量的浓度将矫味剂掺入口腔组合物中。

[0145] **聚合物**:口腔护理组合物还可包括其它聚合物以调制剂剂的粘度或提高其它成分的溶解度。所述其它聚合物包括聚乙二醇、多糖(例如纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素;或多糖胶,例如黄原胶或角叉菜胶)。酸性聚合物,例如聚丙烯酸酯凝胶,可以其游离酸形式或部分或完全中和的水溶性碱金属(例如钾和钠)或铵盐的形式提供。

[0146] 可存在二氧化硅增稠剂,其在含水介质中形成聚合物结构或凝胶。注意,这些二氧化硅增稠剂在物理上和功能上截然不同于也存在于组合物中的粒子二氧化硅研磨剂,因为二氧化硅增稠剂是非常细碎的,几乎不提供或不提供研磨作用。其它增稠剂是羧基乙烯基聚合物、角叉菜胶、羟乙基纤维素和纤维素醚的水溶性的盐例如羧甲基纤维素钠和羧甲基羟乙基纤维素钠。还可掺入天然树胶例如刺梧桐树胶、阿拉伯树胶和西黄蓍胶。胶态硅酸镁铝也可用作增稠组合物的组分以进一步改进组合物的质地。在某些实施方案中,使用量为组合物重量的0.5%-5.0%的增稠剂。

[0147] 组合物可包括例如量为0.05-5%的阴离子聚合物。阴离子聚合物的实例包括合成的阴离子聚合物聚羧酸酯,例如马来酞或马来酸与另一种可聚合的烯键式不饱和单体的1:4-4:1共聚物,优选分子量(M.W.)为30,000-1,000,000、最优选为300,000-800,000的甲基乙烯基醚/马来酞。例如可作为Gantrez获得这些共聚物,例如AN 139 (M.W. 500,000)、AN 119 (M.W. 250,000)和优选可获自ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805的S-97 Pharmaceutical Grade (M.W. 700,000)。增强剂当存在时,以范围0.05-3%重量的量存在。其它有效的聚合物包括例如马来酞与丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸羟乙酯、N-乙烯基-2-吡咯烷酮或乙烯等的1:1共聚物(后者可作为例如Monsanto EMA No. 1103, M.W. 10,000和EMA Grade 61获得),和丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸羟乙酯、丙烯酸甲酯或丙烯酸乙酯、异丁基乙烯基醚或N-乙烯基-2-吡咯烷酮的1:1共聚物。一般合适为含有活化碳-碳烯属双键和至少一个羧基的聚合的烯属或烯键式不饱和羧酸,即含有烯属双键的酸,其容易地在聚合中起作用,因为在单体分子中其在相对于羧基的 $\alpha$ - $\beta$ 位置上存在或作为末端亚甲基的一部分存在。所述酸的示例为丙烯酸、甲基丙烯酸、乙基丙烯酸(ethacrylic)、 $\alpha$ -氯丙烯酸、巴豆酸、 $\beta$ -丙烯酰氧基丙酸、山梨酸、 $\alpha$ -氯山梨酸、肉桂酸、 $\beta$ -苯乙基丙烯酸、粘康酸、衣康酸、柠康酸、甲基富马酸、戊烯二酸、乌头酸、 $\alpha$ -苯基丙烯酸、2-苄基丙烯酸、2-环己基丙烯酸、当归酸、伞形酸、富马酸、马来酸和酞。可与所述羧基单体共聚的其它不同的烯属单体包括乙酸乙烯酯、氯乙烯、马来酸二甲酯等。共聚物含有适于水溶性的足够的羧酸盐基团。另一类的聚合作用剂包括含有取代丙烯酰胺的均聚物和/或不饱和磺酸及其盐的均聚物的组合物,特别是聚合物基于分子量为1,000-2,000,000的选自丙烯酰胺烷基磺酸(例如

2-丙烯酰胺2甲基丙磺酸)的不饱和磺酸。另一有用的聚合物作用剂类别包括含有阴离子表面-活性的氨基酸(例如天冬氨酸、谷氨酸和磷酸丝氨酸)部分的多聚氨基酸。

[0148] 口腔组合物可包含有效水平的水。用于制备商品化口腔组合物的水应是去离子的,并且不含有有机杂质。组合物中水分含量包括添加的游离水加上与其它材料一起引入的量。

[0149] 湿润剂:在口腔组合物的某些实施方案内,还需要掺入湿润剂以防止组合物在暴露在空气中时硬化。某些湿润剂还可赋予洁牙组合物所需要的甜味或味道。合适的湿润剂包括可食用的多元醇例如甘油、山梨糖醇、木糖醇、丙二醇以及其它多元醇和这些湿润剂的混合物。在一个实施方案中,主要的湿润剂是甘油,其可以大于25%,例如25-35%、30%的水平存在,其它湿润剂为5%或更少。

[0150] 其它任选成分:除上述组分以外,口腔护理实施方案可含有各种任选的洁牙成分,下面描述了其中的一些。任选的成分包括例如但不限于胶粘剂、起泡剂、矫味剂、甜味剂、其它防牙菌斑剂、研磨剂和着色剂。

[0151] 除非另有说明,否则本说明书中给出的组合物组分的所有百分比是根据100%的总组合物或制剂重量计算。

[0152] 参照其成分描述并要求保护本文提供的组合物和制剂,正如本领域通常的一样。正如对本领域技术人员是显而易见的是,在某些情况下某种成分与另一种成分起作用,使得最终制剂的真实组成不能与所列成分精确一致。因此,应了解,所述组合物延伸至所列成分的组的产品。

[0153] 如全文所用,范围用作用于描述在该范围内的每个和所有值的简写。该范围内的任何值可选择为该范围的端值。另外,本文引用的所有参考文献均通过引用以其整体结合到本文中。在本公开内容的定义与所引用的参考文献的定义有冲突的情况下,以本公开内容为准。

[0154] 除非另有说明,否则本文或说明书的其它部分所表达的所有百分比和量应理解为是指重量百分比。给出的量是根据材料的有效重量。

[0155] 实施例1

[0156] 溶液的浊度研究:浊度测量用Turbiscan (Formulaction Inc, Davie, Florida) 进行。通过发射光束通过含样品溶液的测定池,并检测穿过溶液而不散射的光子,来进行该仪器的测量。结果以透射%显示—较高的透射%相当于较清澈的溶液,透射%降低表明溶液中沉淀形成。仪器的温度设置为37°C。在该温度下以1分钟间隔持续30分钟测量浊度。所有稀释液在测量前新鲜制备。

[0157] 在下列实验中,制备3种不同的含0.5%半胱氨酸的锌赖氨酸混合物溶液:

[0158] 1) TBZC-Lys-Cys:

[0159] 将7.3g (0.05mol) 赖氨酸溶于50ml DI水中。向该赖氨酸溶液中加入2.8g (0.005mol) TBZC。Zn/赖氨酸比率为1:2。在周末期间在室温 (ROOM TEMPERATURE) 下搅拌混合物。然后,通过离心接着使溶液通过0.45 $\mu$ m膜过滤除去未反应的TBZC。上清液的pH为10.1。向19.9g的该溶液中加入0.1g的半胱氨酸粉,最终溶液是透明且微黄色的。我们注意到该溶液在室温下陈化24小时后变混浊。

[0160] 2) TBZC-LysHCl-Cys:

[0161] 将9.13g (0.05mol)的赖氨酸HCl溶于50ml DI水中。向该赖氨酸HCl溶液中加入2.76g (0.005mol)的TBZC。Zn/赖氨酸比率为1:2。在周末期间将混合物在室温下搅拌。然后,通过离心接着使溶液通过0.45 $\mu$ m膜过滤除去未反应的TBZC。上清液的pH为6。向19.9g的该溶液中加入0.1g的半胱氨酸粉。然而,形成白色沉淀,溶液不透明。

[0162] 3) ZnCl<sub>2</sub>-Lys-Cys:

[0163] 将7.3g (0.05mol)的赖氨酸溶于50ml DI水中。向该赖氨酸溶液中加入3.4g (0.025mol)的ZnCl<sub>2</sub>。Zn/赖氨酸比率为1:2。在周末期间将混合物在室温下搅拌。然后,通过离心接着使溶液通过0.45  $\mu$ m膜过滤除去未反应的ZnCl<sub>2</sub>。上清液的pH为7。向19.9g的该溶液中加入0.1g的半胱氨酸粉,观察形成的白色沉淀,溶液不透明。

[0164] 将半胱氨酸氨基酸加入TBZC-LysHCl溶液中将引起立即沉淀,且沉淀不会进一步溶解。仅TBZC-Lys溶液在加入半胱氨酸后保持透明。因此,用TBZC-Lys和TBZC-Lys-Cys溶液进行浊度研究。将TBZC-Lys和TBZC-Lys-Cys溶液两者稀释成2倍、4倍、8倍、16倍和32倍稀释液。

[0165] 结果见表A。2倍稀释的TBZC-Lys在测量期间是稳定的。当该溶液进一步稀释至4倍时立即形成沉淀。沉淀的形成是立即的,10分钟后沉积到瓶中。在8倍稀释液中也观察到立即沉淀,与4倍稀释液的初始透射%相比,较小的数表明形成更多的沉淀。在8倍稀释液中观察到沉淀的较快沉降(约5分钟)。16倍稀释液与4倍和8倍稀释液具有相同行为,但形成更多沉淀,并具有较快沉降。与16倍稀释液相比,32倍稀释液也立即形成沉淀,但量较少。32倍稀释液的透射%保持约35%,这意味着在测量期间不存在沉降。

[0166] 在将0.5%半胱氨酸加入TBZC-Lys系统后,这种新的混合物溶液的2倍和4倍稀释液在30分钟测量期间均是稳定的。在8倍、16倍和32倍稀释液中观察到立即沉淀。而且这些稀释液显示与TBZC-Lys相同的行为,然而,所形成的沉淀的量均小于不加入半胱氨酸的溶液。

表 A

t(min)	2倍稀释		4倍稀释		8倍稀释		16倍稀释		32倍稀释	
	t(sec)	T(t) 5mm - 45mm (%)	t(sec)	T(t) 5mm - 45mm (%)	t(sec)	T(t) 5mm - 45mm (%)	t(sec)	T(t) 5mm - 45mm (%)	t(sec)	T(t) 5mm - 45mm (%)
0	0	89.86	0	90.49	0	39.23	0	23.95	0	29.19
1	60	89.97	60	90.33	60	47.74	60	35.48	60	31.56
2	120	89.95	120	90.5	120	59.81	120	44.2	120	40.42
3	180	89.93	180	90.48	180	62.41	180	46.42	180	41.86
4	240	89.91	240	90.47	240	63.19	240	46.5	240	42.45
5	300	89.91	300	90.45	300	63.07	300	45.98	300	42.56
6	360	89.89	360	90.43	360	62.51	360	45.36	360	42.46
7	420	89.89	420	90.41	420	61.62	420	44.84	420	42.42
8	480	89.87	480	90.4	480	60.67	480	44.34	480	42.49
9	540	89.87	540	90.37	540	59.83	540	44.06	540	42.61
10	600	89.86	600	90.36	600	59.06	600	43.87	600	42.79
11	660	89.86	660	90.32	660	58.24	660	43.74	660	43.06
12	720	89.85	720	90.3	720	57.56	720	43.62	720	42.54
13	780	89.84	780	90.3	780	56.86	780	43.62	780	43.13
14	840	89.84	840	90.27	840	56.32	840	43.53	840	43.54
15	900	89.83	900	90.23	900	55.87	900	43.51	900	44.12
16	960	89.84	960	90.21	960	55.5	960	43.61	960	44.66
17	1020	89.83	1020	90.18	1020	55.17	1020	43.88	1020	45.16
18	1080	89.84	1080	90.14	1080	54.88	1080	44.11	1080	45.6
19	1140	89.82	1140	90.12	1140	54.64	1140	44.37	1140	46.16
20	1200	89.81	1200	90.08	1200	54.41	1200	44.59	1200	46.62
21	1260	89.82	1260	90.05	1260	54.24	1260	44.86	1260	47.06
22	1320	89.82	1320	90	1320	54.14	1320	45.32	1320	47.56
23	1380	89.82	1380	89.95	1380	53.86	1380	45.63	1380	48.03
24	1440	89.81	1440	89.92	1440	53.84	1440	46.03	1440	48.47
25	1500	89.81	1500	89.87	1500	53.75	1500	46.42	1500	48.91
26	1560	89.82	1560	89.83	1560	53.67	1560	46.83	1560	49.25
27	1620	89.81	1620	89.77	1620	53.62	1620	47.32	1620	49.58
28	1680	89.82	1680	89.72	1680	53.23	1680	47.71	1680	49.91
29	1740	89.81	1740	89.68	1740	52.7	1740	48.04	1740	50.23
30	1800	89.82	1800	89.61	1800	53.17	1800	48.5	1800	50.47

[0167]

[0168] 实施例2

[0169] 在下列实验中,制备了5种不同的TBZC-赖氨酸-半胱氨酸混合物溶液:

[0170] 1) 含0.05%重量的半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys:

[0171] 将7.3g (0.05mol)的赖氨酸溶于50ml DI水中。向该赖氨酸溶液中加入2.8g (0.005mol)的TBZC。Zn/赖氨酸比率为1:2。在4小时内在室温下搅拌混合物。然后,通过离心接着使溶液通过0.45μm膜过滤除去未反应的TBZC。上清液的pH为10.1。向20g的该溶液中加入

入0.01g的半胱氨酸粉,最终溶液是透明和黄色的。然而,在室温下陈化约24小时后,溶液变混浊。

[0172] 2) 含0.075%重量的半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys:

[0173] 将7.3g (0.05mol)的赖氨酸溶于50ml DI水中。向该赖氨酸溶液中加入2.8g (0.005mol)的TBZC。Zn/赖氨酸比率为1:2。在4小时内室温下搅拌混合物。然后,通过离心接着使溶液通过0.45 $\mu$ m膜过滤除去未反应的TBZC。上清液的pH为10.1。向19.985g的该溶液中加入0.015g的半胱氨酸粉,最终溶液是透明和黄色的。然而,在室温下陈化约24小时后,溶液变混浊。

[0174] 3) 含0.09%重量的半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys:

[0175] 将7.3g (0.05mol)的赖氨酸溶于50ml DI水中。向该赖氨酸溶液中加入2.8g (0.005mol)的TBZC。Zn/赖氨酸比率为1:2。在4小时内室温下搅拌混合物。然后,通过离心接着使溶液通过0.45 $\mu$ m膜过滤除去未反应的TBZC。上清液的pH为10.1。向19.982g的该溶液中加入0.018g的半胱氨酸粉,最终溶液是透明和黄色的。然而,在室温下陈化约24小时后,溶液变混浊。

[0176] 4) 含0.1%重量的半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys:

[0177] 将7.3g (0.05mol)的赖氨酸溶于50ml DI水中。向该赖氨酸溶液中加入2.8g (0.005mol)的TBZC。Zn/赖氨酸比率为1:2。在4小时内室温下搅拌混合物。然后,通过离心接着使溶液通过0.45 $\mu$ m膜过滤除去未反应的TBZC。上清液的pH为10.1。向19.98g的该溶液中加入0.02g的半胱氨酸粉,最终溶液是透明和黄色的。然而,在室温下陈化约24小时后,溶液变混浊。

[0178] 5) 含0.15%重量的半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys:

[0179] 将7.3g (0.05mol)的赖氨酸溶于50ml DI水中。向该赖氨酸溶液中加入2.8g (0.005mol)的TBZC。Zn/赖氨酸比率为1:2。在4小时内室温下搅拌混合物。然后,通过离心接着使溶液通过0.45 $\mu$ m膜过滤除去未反应的TBZC。上清液的pH为10.1。向19.97g的该溶液中加入0.03g的半胱氨酸粉,最终溶液是透明和黄色的。然而,在室温下陈化约24小时后,溶液变混浊。

[0180] 在加入半胱氨酸时,含不同量的半胱氨酸的TBZC-Lys溶液保持透明。用于该实验的仪器和方法与实施例1中描述的仪器和方法相同。含不同量的半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的所有3种溶液被稀释成2倍、4倍、8倍、16倍和32倍稀释液。

[0181] 结果

[0182] 表B表示含有0.05%半胱氨酸的溶液的结果。如可观察到的,2倍稀释的溶液在20分钟测量期间是稳定的。4倍、8倍、16倍和32倍稀释的溶液出现立即沉淀。对于4倍稀释样品,沉淀如此之快,使得它在4分钟后沉降到瓶底。与4倍稀释液的相比,8倍稀释液的初始%透射较小—表明形成更多沉淀。对于8倍稀释液,沉淀物的沉降在6分钟左右完成。16倍稀释液具有与8倍稀释液相同的行为,但以4倍和8倍稀释液的中间量形成沉淀。此外,16倍稀释液具有比4倍和8倍慢的沉降速率(约8分钟)。与16倍稀释液相比,32倍稀释液也立即形成沉淀,但是量较少。32倍稀释液如此快地形成沉淀,使得它在约4分钟后开始沉降到瓶底。

[0183] 如表1可观察到的,含有0.05%重量的半胱氨酸的稀释样品的初始pH的范围为9.7-10.1,其中最稀的样品具有最低的pH。2倍稀释液显得清澈。其余稀释液含有白色沉淀。如表

2可观察到的,在含有0.05%半胱氨酸的稀溶液的pH变为类似于汗液的pH(约5.5)时,所有溶液中的沉淀均溶解,如通过溶液的透明度所表示的一样。

[0184] 如表C可观察到的,对于含有0.075%重量的半胱氨酸的溶液,2倍稀释液在90%下保持稳定。换句话说,在20分钟测量期间,2倍稀释液不形成沉淀。4倍、8倍、16倍和32倍稀释液立即形成白色沉淀。4倍稀释液在整个测量期间继续形成沉淀。4倍稀释液的最终透射%为24.8%。8倍、16倍和32倍稀释液在20分钟期间表现得非常类似。8倍稀释液形成在所有样品中最早的沉淀,其初始透射%为18.07%。随时间推移,沉淀物沉降到试管底,这通过透射%增加来反映。16倍稀释液以是8倍和32倍稀释液的中间量形成即时沉淀。随时间推移,16和32倍稀释液的沉淀物沉降到试管底,这通过透射%增加来反映。

[0185] 如表3可观察到的,含有0.075%重量的半胱氨酸的稀释样品的初始pH的范围为9.66-10.16,其中最稀的样品具有最低的pH。所有稀释样品均含有白色沉淀。如表4可观察到的,在将含有0.075%半胱氨酸的稀释样品的pH变成类似于汗液的pH时,无一稀释液含有沉淀。

[0186] 如表D所示,含有0.09%重量的半胱氨酸的2倍稀释样品,在约89%透射下保持稳定。换句话说,在20分钟测量期间,2倍稀释液不形成沉淀。4倍、8倍、16倍和32倍稀释液立即形成白色沉淀,并且在测量期间表现得非常相似。4倍稀释液在整个测量期间继续形成沉淀。4倍稀释液的最终透射%为30.59%。4倍稀释液形成所有样品的最初沉淀,接着的顺序分别是8倍稀释、16倍稀释和32倍稀释。

[0187] 如表5可观察到的,含有0.09%重量半胱氨酸的稀释样品的初始pH范围为9.8-10.2。所有的稀释样品含有白色沉淀。如表6可观察到的,在含有0.09%半胱氨酸的稀释样品的pH变为类似于汗液的pH时,无一稀释液含有沉淀。

[0188] 表E显示对于含有0.1%半胱氨酸的溶液,2倍和4倍稀释的溶液在整个20分钟测量期间均是稳定的。在8倍、16倍和32倍稀释液中观察到立即沉淀。8倍稀释液比2倍和4倍稀释液产生较大量的沉淀。8倍稀释的初始透射%为70%,在约7分钟后,它保持为约77%持续20分钟期间的剩余时间。这意味着对于8倍稀释液在约7分钟后不再发生沉降。16倍稀释液产生最大量的沉淀,尽管它仍小于0.05%半胱氨酸溶液的8倍和16倍稀释液。32倍稀释液也立即形成沉淀,但量小于16倍稀释液。32倍稀释液的%透射保持约65%,这意味着在测量期间不发生沉降。

[0189] 如表7可观察到的,含有0.1%重量半胱氨酸的稀释液的初始pH范围为9.70-10.00,其中最稀的样品具有最低的pH。所有稀释液都具有白色沉淀。如表8可观察到的,在将含有0.1%半胱氨酸的稀释溶液的pH变为类似于汗液的pH(约5.5)时,沉淀存在于所有的溶液中。(32倍稀释液似乎最初没有沉淀,但使溶液静置过夜后,沉淀沉降到试管底)。2倍稀释含有最多沉淀,并且以稀释的顺序,其余的稀释样品含有越来越少的沉淀。

[0190] 表F显示对于含有0.15%半胱氨酸的溶液,所有稀释液经历立即沉淀。在测量期间在约65.5%透射下2倍稀释液保持稳定。8倍和32倍稀释液具有非常相似的初始透射%,8倍稀释液为19.02%,32倍稀释液为19.97%。4倍和16倍稀释液也具有非常相似的初始透射%,4倍稀释为25.9%,16倍稀释液为24.82%。在测量期间,4倍稀释液的透射%在开始时增加,但在约3分钟后,它降低持续其余时间。到20分钟测量期间结束时,4倍稀释液具有最低的透射%,接着是8倍稀释液,然后是16倍稀释液,然后是32倍稀释液,最终,2倍稀释液具有最高的透

射%。

[0191] 如表9可观察到的,含有0.15%重量半胱氨酸的稀释样品的初始pH范围为9.63-10.21。所有的稀释样品均含有白色沉淀。如表10可观察到的,在将含有0.15%半胱氨酸的稀释样品的pH变为类似于汗液的pH时,所有稀释液都含有混浊白色沉淀,尽管32倍稀释液几乎没有沉淀。

[0192] 表1. 含0.05%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品的初始pH

[0193]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	10.1	10	10	9.9	9.7
观察结果	清澈	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt

[0194] 表2. 具有类似于汗液的pH的含0.05%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品

[0195]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	5.5	5.2	5.2	5.2	5.4
观察结果	清澈	清澈	清澈	清澈	清澈

[0196] 表3. 含0.075%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品的初始pH

[0197]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	10.2	10	10	9.9	9.7
观察结果	白色沉淀	白色沉淀	白色沉淀	白色沉淀	非常少的白色沉淀

[0198] 表4. 在调节至类似于汗液的pH后含0.075%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品

[0199]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	5.5	5.5	5.5	5	5.5
观察结果	无沉淀	无沉淀	无沉淀	无沉淀	无沉淀

[0200] 表5. 含0.09%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品的初始pH

[0201]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	10.3	10.1	10	9.9	9.8
观察结果	非常少的沉淀	白色沉淀	白色沉淀	白色沉淀	白色沉淀

[0202] 表6. 在调节至类似于汗液的pH后含0.09%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品

[0203]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	5.5	5.5	5.5	5.5	5.4
观察结果	无沉淀	无沉淀	无沉淀	无沉淀	无沉淀

[0204] 表7. 含0.1%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品的初始pH

[0205]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	10	10	9.9	9.8	9.7
观察结果	无沉淀	无沉淀	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt



[0206] 表8. 具有类似于汗液的pH的含0.1%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品

[0207]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	5.5	5.4	5.5	5.4	5.5
观察结果	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt

[0208] 表9. 含0.15%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys稀释样品的初始pH

[0209]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	10.2	10	9.9	9.6	9.8
观察结果	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt	非常少ppt

[0210] 表10. 具有类似于汗液的pH的含0.15%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的稀释样品

[0211]

稀释度	2x	4x	8x	16x	32x
pH	5.5	5.5	5.5	5.4	5.4
观察结果	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt	混浊白色ppt	非常少ppt

[0212] 表11. 对于可变水平的半胱氨酸, TBZC-Lys-Cys系统中沉淀的不同pH范围

[0213]

wt%半胱氨酸	0.09	0.10	0.12	0.15
初始pH	8.7	8.7	8.7	8.5
初始沉淀 ( $\mu\text{L}$ HCl)	60	50	50	40
初始沉淀pH	7.4	7.4	7.3	7.3
清澈溶液 ( $\mu\text{L}$ HCl)	140	140	130	130
清澈溶液pH	5	5.2	5	5.1

[0214] 表B. 在20分钟的一段时间内含0.05%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的不同稀释液的浊度

[0215]

t(min)	2 倍		4 倍		8 倍		16 倍		32 倍	
	t(sec)	T(t)	T(t)	T(t)	T(t)	T(t)	T(t)	T(t)		
		5mm-45mm m (%)	5mm-45mm (%)	5mm-45mm (%)	5mm-45mm (%)	5mm-45mm (%)	5mm-45mm (%)	5mm-45mm (%)		
0	0	88.44	43.91	31.41	33.09	42.25				
1	60	88.47	57.06	46.19	49.56	63.31				
2	120	88.47	62.2	53.92	56.48	67.88				
3	180	88.47	64.25	57.02	59.9	68.8				
4	240	88.48	64.71	58.58	61.9	68.99				
5	300	88.48	64.31	59.37	63.12	68.9				
6	360	88.47	63.28	59.72	63.94	68.75				
7	420	88.48	62.08	59.72	64.46	68.66				
8	480	88.47	60.87	59.65	64.83	68.52				
9	540	88.47	59.45	59.56	65.14	68.39				
10	600	88.46	58.15	59.39	65.4	68.28				
11	660	88.48	56.91	59.17	65.57	68.16				
12	720	88.47	55.76	58.92	65.65	68.07				
13	780	88.46	54.59	58.64	65.66	68.03				
14	840	88.44	53.62	58.3	65.64	67.97				
15	900	88.41	52.67	57.94	65.58	67.91				
16	960	88.38	51.67	57.57	65.49	67.88				
17	1020	88.32	50.77	57.2	65.37	67.85				
18	1080	88.25	49.97	56.89	65.26	67.81				
19	1140	88.16	49.19	56.61	65.17	67.81				
20	1200	88.02	48.44	56.34	65.07	67.77				

[0216] 表C. 在20分钟的一段时间内含0.075%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的不同稀释液的浊度

[0217]

	2x	4x	8x	16x	32x
t(min)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)
0	89.98	23.63	18.07	25.44	34.89
1	89.98	29.52	28.09	34.53	50.94
2	89.97	31.91	37.2	43.26	57.81
3	89.96	32.44	41.21	46.37	59.24
4	89.96	32.24	43.88	47.95	59.93
5	89.94	31.78	45.82	48.96	60.3
6	89.94	31.36	47.02	49.67	60.63
7	89.94	30.81	47.88	50.17	60.89
8	89.94	30.08	48.46	50.7	61.05
9	89.94	29.3	48.85	51.12	61.37
10	89.93	28.59	49.15	51.54	61.56

11	89.92	27.79	49.44	52.03	61.7
12	89.92	27.35	49.64	52.48	61.98
13	89.93	26.77	49.72	53	62.3
14	89.91	26.21	49.75	53.55	62.59
15	89.91	25.78	49.66	54.09	62.9
16	89.9	25.49	49.57	54.55	63.3
17	89.9	25.31	49.73	55.01	63.74
18	89.89	25.13	49.81	55.33	64.31
19	89.89	24.95	49.97	55.55	64.92
20	89.88	24.8	50.15	55.83	65.43

[0218] 表D. 在20分钟的一段时间内含0.09%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的不同稀释液的浊度

[0219]

	2x	4x	8x	16x	32x
t(min)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)
0	86.99	25.67	26.45	30.04	34.38
1	89.13	30.62	29.94	36.6	48.5
2	89.15	34.09	32.81	40.23	51.34
3	89.13	34.78	34.64	41.97	52.27
4	89.11	35.3	35.69	42.88	52.45
5	89.08	35.16	36.15	43.28	52.5
6	89.07	34.55	36.16	43.42	52.4
7	89.07	34.06	36	43.48	52.31
8	89.05	33.45	35.62	43.49	52.19
9	89.05	32.9	35.38	43.46	52.15
10	89.03	32.55	35.2	43.42	52.18
11	89.02	32.16	34.91	43.35	52.15
12	89.03	31.89	34.78	43.43	52.22
13	89.02	31.7	34.55	43.36	52.27
14	89.01	31.48	34.41	43.22	52.39
15	89.01	31.39	34.38	43.11	52.36
16	89.01	31.13	34.44	43.06	52.38
17	89	30.88	34.32	43.17	52.4
18	89	30.74	34.14	43.1	52.43
19	88.98	30.5	34	42.96	52.56
20	88.99	30.59	33.89	42.7	52.68

[0220] 表E. 在20分钟的一段时间内含0.1%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的不同稀释液的浊度

[0221]

	2x	4x	8x	16x	32x
t(min)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)
0	90.3	89.83	70.24	38.34	62.92
1	90.34	89.83	73.77	57.26	62.92
2	90.37	89.82	74.55	61.32	63.12
3	90.36	89.82	74.84	63.5	63.51
4	90.37	89.81	75.27	63.99	63.86
5	90.36	89.8	75.57	63.91	64.11
6	90.34	89.78	75.73	63.43	64.54

7	90.35	89.78	76.33	63.09	64.88
8	90.34	89.77	77	62.61	65.2
9	90.35	89.76	77.67	62.33	65.53
10	90.33	89.76	77.93	62.01	65.81
11	90.33	89.76	78.19	61.72	66.07
12	90.34	89.74	78.55	61.51	66.22
13	90.33	89.75	78.69	61.32	66.28
14	90.32	89.74	78.69	60.97	66.41
15	90.33	89.75	78.63	61.07	66.55
16	90.32	89.74	78.58	61.08	66.76
17	90.32	89.73	78.45	61.07	66.88
18	90.33	89.73	78.32	61.13	66.99
19	90.33	89.74	77.95	61	67.13
20	90.33	89.74	77.73	60.67	67.18

[0222] 表F. 在20分钟的一段时间内含0.15%半胱氨酸的TBZC-Lys-Cys的不同稀释液的浊度

[0223]

	2x	4x	8x	16x	32x
t (min)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)	T(t) 5mm-45mm (%)
0	63.82	25.9	19.02	24.82	19.97
1	65.7	40.28	29.82	29	46.46
2	65.7	47.4	32.23	33.41	48.07
3	65.7	48.33	32.79	35.89	48.12
4	65.71	48.12	32.95	37.53	48.14
5	65.69	47.31	33.11	38.55	48.18
6	65.66	46.1	33.09	39.09	48.25
7	65.62	44.81	33.1	39.42	48.3
8	65.56	43.45	33.24	39.54	48.36
9	65.48	42.16	33.29	39.59	48.46
10	65.47	40.94	33.43	39.58	48.53
11	65.38	39.77	33.47	39.47	48.65
12	65.32	38.76	33.67	39.44	48.75
13	65.28	37.95	33.89	39.4	48.91
14	65.22	37.18	34.14	39.33	49.04
15	65.13	36.56	34.35	39.34	49.16
16	65.08	35.93	34.61	39.33	49.28
17	65.04	35.42	34.9	39.33	49.35
18	64.96	34.93	35.15	39.42	49.43
19	64.9	34.47	35.36	39.44	49.77
20	64.84	34.17	35.53	39.47	50.01

[0224] 实施例3—漱口制剂

[0225] 用表I所示成分配制含有TBZC-lys/半胱氨酸作为活性成分的漱口剂:

[0226] 表I

[0227]

成分	%	载量 (g)
山梨糖醇70%溶胶	5.5%	27.5
TBZC水溶液2.53%Zn加0.5%半胱氨酸	40%	200

糖精钠	0.02%	0.1
丙二醇	7%	35
Poloxomer 407	0.4%	2
柠檬酸	0.02%	0.1
山梨糖醇钾	0.05%	0.25
甘油	7.5%	37.5
矫味剂	0.1%	0.5
去离子水	足量	足量
共计	100%	500
Zn%	1%	

[0228] 制剂可形成清澈稳定的溶液,但稀释时产生沉淀。该漱口制剂具有中性pH,并且在37°C下和保存时是稳定的,但在稀释溶液中沉淀。这种通过稀释形成不溶性沉淀允许在牙本质小管中形成“堵塞”,提供对超敏反应的益处。

[0229] 实施例4—包含TBZC-赖氨酸的凝胶制剂

[0230] 前面的实施例的漱口制剂提供清澈的制剂和当用水稀释时的沉淀。这种独特性质有利于抗过敏和抗龋洞作用,因此在牙膏产品中是有益的。

[0231] 用表II所示成分配制含TBZC-Lys/半胱氨酸作为活性成分的凝胶剂。评价经稀释的澄清度和沉淀。以下批次的锌离子浓度为0.5% (w/w) 锌水平。

[0232] 表II—含TBZC-Lys/半胱氨酸的口腔凝胶剂

[0233]

成分	%	载量(g)
山梨糖醇70%溶胶	76%	380.15
TBZC-Lys水溶液2.53%Zn加0.5%半胱氨酸	20%	100
羧甲基纤维素(CMC)和三甲基纤维素(TMC)	0.7%	3.5
糖精钠	0.27%	1.35
丙二醇	3%	15
共计	100%	500
%Zn	0.506%	2.53

[0234] 该凝胶剂可单独或在具有凝胶相和研磨糊相的牙膏中使用。TBZC-Lys/半胱氨酸作为牙膏制剂凝胶相中的活性成分。在使用这种类型的牙膏后,经稀释形成的不溶性沉淀有利于牙本质小管中“堵塞”的形成,还在用户使用期间提供白色沉淀信号。

[0235] 实施例6—包含TBZC-Lys/半胱氨酸的洁牙制剂

[0236] 如下制备包含ZLC/半胱氨酸、1450 ppm氟化物和磷酸盐的试验洁牙剂:

表 III

[0237]

成分	%重量
PEG800	3
CMC-7	0.65
黄原胶	0.2
山梨糖醇	27
甘油	20
糖精	0.3
焦磷酸钙	0.25
磷酸氢二钠	3.5
氯化钠	0.32
(以提供 1450 ppm 氟化物)	
水	足量
二氧化钛	0.5
研磨剂二氧化硅	8
增稠剂二氧化硅	8
TBZC-Lys 水溶液 2.53%Zn 加 0.5%半胱氨酸	20
月桂基硫酸钠	1.5
矫味剂	1.2