



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102099003 A

(43) 申请公布日 2011. 06. 15

(21) 申请号 200980124511. 1

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22) 申请日 2009. 04. 24

代理人 李进 林毅斌

(30) 优先权数据

08155126. 9 2008. 04. 24 EP

09153802. 5 2009. 02. 26 EP

(51) Int. Cl.

A61K 8/19(2006. 01)

A61K 8/41(2006. 01)

A61K 8/69(2006. 01)

A61Q 11/00(2006. 01)

A61K 8/365(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 12. 23

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/054993 2009. 04. 24

(87) PCT申请的公布数据

W02009/130319 EN 2009. 10. 29

(71) 申请人 加巴国际控股有限公司

地址 瑞士泰维尔

(72) 发明人 D·莫亚 阿吉拉戈斯 T·马图尔

C·谢菲尔

权利要求书 2 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

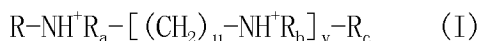
包含溶解的锡和氟化物的口腔护理组合物

(57) 摘要

一种口腔护理组合物,其包含:一种液相,其包含以基于液相重量计为 30% -90%,优选 30% -80% 的水;溶解的锡;基于口服组合物计为 200-2000ppm 的氟离子;和基于口腔护理组合物重量计为 5-60% 的 C₍₃₋₅₎糖醇;其特征在于液相中的溶解的锡 [Sn] 的含量基于组合物计为至少 750ppm,优选至少 1000ppm;特征在于含量为 60mol% 或更高,优选 75mol% 或更高的溶解的锡 [Sn] 以氧化态 +II 形式存在;且特征在于所述组合物包含式 (I) 的有机酸和铵阳离子: R-NH⁺R_a-[(CH₂)_u-NH+R_b]_v-R_c(I), 其中 R 是 10-20 个碳原子的饱和或不饱和直链烷基, v 是 0-1 的整数, u 是 2-3 的整数, 和 R_a、R_b 和 R_c 独立选自氢和 -CH₂CH₂OH。所述组合物优选为口腔清洗剂。测试这些组合物对由食物酸引起的腐蚀性牙失矿质的治疗或预防作用。

CN 102099003 A

1. 一种口腔护理组合物,其包含:含基于液相重量计为 30% -90%,优选 30% -80% 的水的液相;溶解的锡;基于口服组合物计为 200-2000ppm 的氟离子;和基于口腔护理组合物重量计为 5-60% 的 $C_{(3-5)}$ 糖醇;其特征在于液相中溶解的锡 [Sn] 的含量基于所述组合物计为至少 750ppm,优选至少 1000ppm;特征在于 60mol% 或更高,优选 75mol% 或更高含量的溶解的锡 [Sn] 以氧化态 +II 形式存在;且特征在于所述组合物包含式 (I) 的有机酸和铵阳离子:



其中 R 是 10-20 个碳原子的饱和或不饱和直链烷基,v 是 0-1 的整数,u 是 2-3 的整数,和 R_a 、 R_b 和 R_c 独立选自氢和 $-CH_2CH_2OH$ 。

2. 权利要求 1 的组合物,其特征在于所述有机酸为羧酸。

3. 权利要求 1 或 2 的组合物,其特征在于有机酸的含量为基于所述组合物重量计的 0.01-10%。

4. 权利要求 1-3 中任一项的组合物,其特征在于所述液相中溶解的锡 [Sn] 的总含量的范围基于所述组合物计在 1000ppm-3000ppm 范围内。

5. 权利要求 4 的组合物,其特征在于液相中溶解的锡 [Sn] 的总含量的范围为 1300ppm-2500ppm。

6. 权利要求 1-5 中任一项的组合物,其特征在于式 (I) 的铵阳离子的含量范围基于所述组合物计为 1500ppm-10000ppm。

7. 权利要求 1-6 中任一项的组合物,其特征在于式 (I) 中的 R 是 $C_{(16-20)}$ 烷基或 $C_{(16-20)}$ 链烯基。

8. 权利要求 7 的组合物,其特征在于 R 是 C_{18} 烷基或 C_{18} 链烯基。

9. 权利要求 1-8 中任一项的组合物,其特征在于式 (I) 中,或者

i) v 是 0 且 R_a 、 R_c 是氢;

ii) v 是 0 且 R_a 、 R_c 是 $-CH_2CH_2OH$;或者

iii) v 是 1, u 是 3, 和 R_a 、 R_b 、 R_c 是 $-CH_2CH_2OH$ 。

10. 权利要求 1-9 中任一项的组合物,其特征在于 $[F^-]$ 的范围为 $0.70[Sn] \geq [F^-] \geq 0.40[Sn]$,优选 $0.60[Sn] \geq [F^-] \geq 0.40[Sn]$ 。

11. 权利要求 1-9 中任一项的组合物,其特征在于 $[F^-]$ 的范围为 $0.30[Sn] \geq [F^-] \geq 0.20[Sn]$,而 [Sn] 的范围为 1900-2200ppm 或范围为 1000-1400ppm。

12. 权利要求 1-11 中任一项的组合物,其特征在于其由所述液相组成。

13. 权利要求 12 的组合物,其特征在于其为一种口腔清洗剂。

14. 权利要求 1-11 中任一项的组合物,其特征在于其由所述液相和固相组成,所述固相以基于组合物计 5-60% 重量分散于液相中。

15. 权利要求 14 的组合物,其特征在于其是一种牙膏或牙用凝胶。

16. 权利要求 1-15 中任一项的组合物,其用于治疗或预防由食物酸或内源性酸引起的腐蚀性牙失矿质。

17. 权利要求 16 的组合物,其中所述应用是预防腐蚀性牙失矿质。

18. 权利要求 16 或 17 的组合物,其中所述食物酸是具有第一 pKa 值为 3.0 或以下的酸,和/或是具有与钙离子螯合能力和/或能生成低溶解性钙盐的酸,或所述内源性酸是胃

液。

19. 一种在需要这样的治疗或预防的患者中治疗和预防由食物酸或内源性酸引起的腐蚀性牙失矿质的方法,其中所述患者的牙齿与有效治疗或预防这样的腐蚀性牙失矿质的量的权利要求 1-15 中任一项的组合物接触。

20. 权利要求 19 的方法,其用于预防腐蚀性牙失矿质。

21. 权利要求 19 的方法,其中所述食物酸是具有第一 pKa 值为 3.0 或以下的酸,和 / 或是具有与钙离子螯合能力和 / 或能生成低溶解性钙盐的酸,或所述内源性酸是胃液。

22. 权利要求 19 的方法,其中所述患者的牙齿与所述组合物接触的时间段范围为 10s-1min。

包含溶解的锡和氟化物的口腔护理组合物

[0001] 本申请要求欧洲利专申请号 08155126 和 09153802 的优先权,其内容全部结合到本发明中作为参考

发明领域

[0002] 本发明涉及口腔护理组合物领域,尤其是口腔清洗剂,以及它们在治疗或预防由食物酸或内源性酸(如胃液)所带来的酸性介质所致腐蚀性牙失矿质中的用途。

[0003] 能导致牙失矿质的酸有三个主要来源。第一个来源是由食物残渣中生龋性口腔细菌产生的酸。这些酸是源于口腔细菌代谢食物残渣生成的碳水化合物的羧酸类。此类酸非常弱,但对牙齿长期作用。第二个来源是外源性食物酸,其存在于食品本身,特别是在水果、果汁或加工的软饮料或色拉调味汁中。第三个来源是内源性酸,特别是包含盐酸的胃液,其在呕吐过程中可与牙齿接触,如在食欲亢进或在返流性疾病患者中发生。这后两种类型的酸相当强,但仅仅短时间作用于牙齿。由后两种类型的酸引起的牙失矿质被称作“腐蚀性牙失矿质”,且与生龋性口腔细菌无关。由于在过去时间里含酸的软饮料在消费者中大受欢迎,因此由食物酸引起的腐蚀性牙失矿质问题变得更加严重,并且现在受此问题折磨的人口占所有人口的很大比例。类似地,越来越多的(主要是女性)患者患有食欲亢进。现认为腐蚀性牙失矿质很大程度上是不可逆性的,且受累患者在相当长时间内未注意到此问题的存在。因此这种病理状态常仅仅在后期中被诊断出来,那时早已过了治疗和治愈期。

[0004] 先有技术

[0005] 长期以来一直知道氟离子,如以氟化钠、氟化亚锡、六氟磷酸钠或氟化胺形式存在的氟离子,有利于预防牙失矿质。这些氟化物通常以口腔护理产品形式给予,如牙膏、牙用凝胶或口腔清洗剂。考虑到较高水平的氟化物的毒性,口腔护理产品中的总氟化物浓度保持在标准水平 1500ppm 以下。

[0006] 本申请的申请人在提交本申请的在先申请时上市了一种口腔清洗剂(**meridol®**),其包含相当于 125ppm 氟化物的量的氢氟酸胺(aminehydrofluoride)OLAFLUR 和相当于 125ppm 氟化物的量的氟化亚锡。

[0007] 已知浓的氟化亚锡水溶液(10%重量)在体外长期作用于牙釉质时,能在釉质上产生不溶性沉淀物,并证明是 $\text{Sn}_3\text{F}_3\text{PO}_4$ (Archs. Oral Biol. 16, p. 241ff, 1971)。

[0008] 在一篇德国的 Giessen 的 Justus-Liebig 大学的 Anne Schürmann 发表的“Effekte unterschiedlich dosierter lokaler Fluoridapplikationen auf die erosive Demineralisation von humanem Dentin in situ”(2004) 哲学博士论文中,对本申请的申请人上市的三种口腔护理产品试验了它们的对抗由柠檬酸引起的腐蚀性牙失矿质的功效,即 a) **meridol®** 牙膏,其包含相当于 350ppm 氟化物的量的 OLAFLUR(奥拉氟)和相当于 1050ppm 氟化物的量的氟化亚锡; b) 上述 **meridol®** 口腔清洗剂; 和 c) **elmex® gelee**, 其包含相当于 2500ppm 的氟化物的量的 OLAFLUR(奥拉氟)和相当于 10000ppm 氟化物的量的氟化钠,但无亚锡盐。测试牙膏 a)、二重组合物 a)+b) 和三重组合物 a)+b)+c)。观测到抗腐蚀性牙失矿质功效由 a) 至二重组合物 a)+b) 至三重组合物 a)+b)+c) 逐渐增加,其归因

于给予的氟化物的量逐渐增加。

[0009] US 5, 004, 597 A 在其实施例中公开包含超过 1000ppm 亚锡离子、氟化物和约 10% 重量的甘油的口腔护理组合物。此公开的所述组合物中没有氟化胺, 并且未计划用于治疗或预防腐蚀性牙失矿质。

[0010] 以上所提到的印刷出版物都没有检查所公开的溶液的长期贮存行为。

[0011] 在 EP 0 026 539 A 中观测到, 当将氢氟酸胺与氟化亚锡一起配制在口腔护理组合物, 如口腔清洗剂中时, 其能通过抑制其氧化和沉淀作用而稳定亚锡离子。其一些实例是含有大于 1000ppm 的亚锡离子的口腔护理制剂。然而, 该公开没有检查其组分在腐蚀性牙失矿质上的效能。

[0012] 在 J. Dent. Res. 50/3, p. 531ff (1971) 中, 试验了 0.01M 氟化亚锡溶液 (相当于约 1180ppm 亚锡离子) 对于由 pH 4.0 的乙酸 / 乙酸盐缓冲液引起的腐蚀性釉质去矿化作用的抑制效能, 以及在陈化 21 天后的效能, 和在络合剂甘油或酒石酸存在下的效能。发现贮存 21 天后, 包含这两种络合剂之一的氟化亚锡溶液比只含有氟化亚锡的溶液在预防腐蚀性釉质去矿化作用上活性低。

[0013] 在最近的出版物中 (Caries Res. 42, pp. 2-7, 2008), 体外研究试验了氯化亚锡溶液 (锡总含量 815ppm) 和氟化亚锡溶液 (锡总含量 809ppm) 对柠檬酸引起的腐蚀性牙失矿质的治疗作用。柠檬酸腐蚀和随后的氟化亚锡治疗之后, 牙齿样本似乎比侵蚀试验前更矿物化 (见其图 1)。然而, 该腐蚀分析通过 X- 线测量法进行; 由沉积于牙齿上的亚锡盐的痕迹的强烈吸收部分补偿或者甚至过度补偿由牙失矿质引起的吸收降低, 因此在表观补充矿质效能上引入误差。此外, 因该研究是体外研究, 因此不能考虑到存在于体内的唾液薄膜对被分析的试液在牙齿上产生效能的影响。

[0014] 本申请寻求提供新的口腔护理组合物, 其在学习或预防由食物酸或内源性酸 (如胃液) 和那些长期贮存稳定存在的酸所引起的腐蚀性牙失矿质上具有改进的效果。

[0015] 发明概述

[0016] 本发明目标通过一种口腔护理组合物实现, 该组合物包含: 液相, 其包含基于液相重量计为 30% -90%, 优选 30% -80% 的水; 溶解的锡; 基于口服组合物计为 200-2000ppm 的氟离子; 和基于口腔护理组合物计为 5-60% 重量的 C₍₃₋₅₎ 糖醇; 其特征在于液相中溶解的锡 [Sn] 的含量基于组合物计为至少 750ppm, 优选至少 1000ppm; 特征在于含量为 60mol% 或更高, 优选 75mol% 或更高的溶解的锡 [Sn] 以氧化态 +II 形式 (formal oxidation state) 存在; 且特征在于所述组合物包含式 (I) 的有机酸和铵阳离子:

[0017] $R-NH^+R_a - [(CH_2)_u - NH^+R_b]_v - R_c$ (I),

[0018] 其中 R 是 10-20 个碳原子的饱和或不饱和直链烃基, v 是 0-1 的整数, u 是 2-3 的整数, 和 R_a、R_b 和 R_c 独立选自氢或 -CH₂CH₂OH。所述口腔护理组合物的优选实施方案与独立权利要求中的相同。

[0019] 发明详述

[0020] 本发明的口腔护理组合物包含液相。在本申请上下文中“液体”应理解为在室温下具有的动力粘度不大于 1000mPa·s 的被称为液体的相态。所述液相优选至少部分是水性的。因此, 所述液相可优选包含基于液相重量计约 30% -90%, 更优选约 30% -80% 的水。一种可能的共溶剂是乙醇, 其典型的含量基于液相计为 5% -15% 重量。

[0021] 术语“溶解的锡”意指包括所有 formal 氧化态 +II 和 / 或 +IV 形式的离子或非离子锡物质, 并且能溶于所述液相中。此类溶解的锡物质的实例是水合亚锡离子、氢氧化亚锡、带有可溶性 $C_{(3-5)}$ 糖醇和 / 或作为配体的可溶性有机酸的阴离子共轭碱的亚锡和 / 或锡离子的可溶性离子或非离子复合物, 和亚锡和 / 或锡离子的离子羟络合物。优选 60mol% 或更高, 更优选 75mol% 或更高含量的溶解的锡 [Sn] 是氧化态 +II 形式的锡。

[0022] 术语“ $C_{(3-5)}$ 糖醇”意欲包括所有具有总碳原子数 n 为 3-5 和分子式为 $C_nH_{(2n+2)}O_n$ 的多元醇。这些糖醇优选是无环且无支链的。 $C_{(3-5)}$ 糖醇的实例为甘油、赤藓醇、苏糖醇、阿糖醇、木糖醇和核糖醇。更优选是无环性无支链的 $C_{(3-4)}$ 糖醇, 如甘油、赤藓醇和苏糖醇, 并且特别优选甘油。可溶性 $C_{(3-5)}$ 糖醇的更优选的含量范围基于口腔护理组合物计为 25% -45% 重量。所述 $C_{(3-5)}$ 糖醇优选溶于所述液相中。

[0023] 所述有机酸优选为羧酸。其优选溶于所述组合物的液相中。术语“可溶的”在此指所述酸或者作为游离酸或者作为其阴离子共轭碱的药学上可接受的盐 (任一可能的情况) 溶解于生理学上可接受 pH 的液相中。有机酸的优选亚组是可食用的包括羧酸根碳原子在内具有 4-6 个碳原子的二或三羧酸, 如琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、富马酸和己二酸, 或可食用的 α -羟基 $C_{(2-6)}$ 羧酸, 如羟乙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸或葡糖酸。如果所述有机酸是以药学上可接受的盐的形式溶解, 则其抗衡阳离子 (counter cation) 可为金属阳离子, 如来自碱金属 (如钠或钾)、碱土金属 (如镁或钙) 或锌的阳离子。作为选择, 所述抗衡阳离子可以是上式 (I) 的铵阳离子。

[0024] 所述有机酸的含量基于组合物重量计优选在 0.01-10% 范围, 优选为 0.05-3%, 其中上限可由处于生理可接受的 pH 下的液相中的其共轭碱性盐的溶解度决定。有机酸的总含量测定可通过将一已知等份试样的口腔护理组合物酸化至 pH 约为 0, 用有机溶剂 (如醚) 提取该游离有机酸, 然后通过采用所述酸的甲硅烷基酯衍生物的校准气相色谱分析所得提取物来进行。

[0025] 液相中溶解的锡 [Sn] 的含量更优选在基于所述组合物计的 1000ppm-3000ppm 范围内, 甚至更优选在 1300ppm-2500ppm 范围内, 还更优选在 1700ppm-2200ppm 范围内, 并且最优选在 1900-2100ppm 范围内。溶解的锡的总含量可应用 X 射线荧光法测定 (见实施例 13)。氧化态 +II 形式的溶解锡的含量可通过电位滴定法 (potentiometrically) 测定 (见实施例 14)。溶解的锡可优选衍生自加入到口腔护理制剂中的药学上可接受的锡离子盐。实例是氯化亚锡、氟化亚锡、氢氧化亚锡、硫酸亚锡, 优选氯化亚锡。

[0026] 其中某些具有相当酸性的溶解的锡物质与具有相当碱性的所述有机酸的药学上可接受盐的组合, 可产生一定 pH 范围内的口腔组合物的液相, 所述 pH 范围对口腔护理组合物是生理上可接受, 如典型的约为 3.0-7.0, 优选约 4.0-5.0, 更优选约 4.3-4.6。如有必要, 可通过加入酸 (如盐酸) 或碱 (如氢氧化钠), 将口腔组合物的 pH 调至所需要的值。

[0027] 所述口腔组合物的氟化物含量基于所述组合物计为 200-2000ppm, 优选 500-1000ppm。优选将所述氟化物溶于组合物的液相中。所述口腔组合物的氟化物含量可通过应用氟化物选择性电极经电位滴定法测定 (见实施例 15)。可将所述氟化物以通常应用于口腔护理组合物中的任何氟离子源形式加入到口腔护理组合物中, 如以氟化亚锡和 / 或氟化钠和 / 或以上提及的氟化胺形式。

[0028] 在本发明的口腔护理组合物的一优选实施方案中, 基于所述组合物计的氟

离子含量（以 ppm 单位计， $[F^-]$ ）的范围为 $0.70[Sn] \geq [F^-] \geq 0.40[Sn]$ ，更优选 $0.60[Sn] \geq [F^-] \geq 0.40[Sn]$ ，其中 $[Sn]$ 具有上述含义。在另一优选实施方案中，基于所述组合物计的氟离子含量（以 ppm 单位计， $[F^-]$ ）的范围为 $0.30[Sn] \geq [F^-] \geq 0.20[Sn]$ ，前提是基于所述组合物计的上述溶解锡 $[Sn]$ 的含量在 1900-2200ppm 范围内或在 1000-1400ppm 范围内，优选 1050-1250ppm。在所有这些优选实施方案中，优选 80mol% 或以上，或者甚至 90mol% 或以上含量的溶解的锡 $[Sn]$ 是以氧化态 +II 形式存在。在所有这些优选实施方案中，所述组合物优选是口腔清洗剂。

[0029] 式 (I) 的铵阳离子衍生自对应的胺，所述胺含有一或两个碱性氮原子，并通过加入一定量的在口腔护理组合物中可接受的酸而转化为式 (I) 的铵阳离子，所述酸有例如盐酸、氢氟酸、碳酸、柠檬酸、乳酸或葡糖酸，优选盐酸或氢氟酸，且最优选氢氟酸，在上一情况中所述酸加成盐被称为“氢氟酸胺”或“氟化胺”。铵阳离子的含量基于所述组合物计优选在 150ppm-1000ppm 范围内。优选将式 (I) 的铵阳离子溶于所述组合物的液相中。式 (I) 的铵阳离子的含量测定可采用校正的反相 HPLC 经其对应的游离胺碱进行（见实施例 16 和 17）。

[0030] 在式 (I) 的铵阳离子中，残基 R 可具有偶数或奇数数目的链长。连接于式 (I) 的氮原子的 R 的碳原子优选形成亚甲基。具有偶数数目链长的基团 R 优选具有生理上的可接受性。所述残基可以是饱和的或一、二或多元不饱和的，优选一元不饱和的。具有偶数数目链长的饱和烃基的实例是癸基、十二烷基（月桂基）、十四烷基（肉豆蔻基）、十六烷基（鲸蜡基、棕榈基）、十八基（硬脂酰基）和二十烷基（eicosanyl）。具有偶数数目链长的不饱和基团的实例为 9-顺式-十八烯-1-基（油烯基）、9-反式-十八烯-1-基（反油酰基醇（elaidyl））、顺式，顺式-9,12-十八碳二烯-1-基（linolylyl）、顺式，顺式，顺式-9,12,15-十八烷三烯-1-基（linolenyl）或 9-顺式-二十碳-1-基（gadolylyl）。优选偶数数目的 $C_{(16-20)}$ 烷基或偶数数目的 $C_{(16-20)}$ 链烯基。更优选其中 R 是 C_{18} 烷基或 C_{18} 链烯基的式 (I) 的那些阳离子，并且最优选其中 R 是 9-顺式-十八烯-1-基（油酰基（oleyl））。

[0031] 包含式 (I) 的铵阳离子的上述酸加成盐可在所有情况下通过使相应的游离胺碱 $R-NR_a-[(CH_2)_u-NR_b]_v-R_c$ （其中所有符号具有权利要求 1 中相同的含义）与一当量的适合酸、或对比每游离胺碱中存在的碱性氮原子稍多于一当量（如 1.05 当量）的水合氢离子进行反应制备。如果游离胺碱是纯化合物，碱性氮原子的数目在结构式中是清楚的。然而，如果胺碱是化合物的混合物，那么碱性氮原子的数目可通过滴定法，在冰醋酸中用玻璃电极和高氯酸对此类混合物的样品进行测定。

[0032] 游离胺碱本身的制备在以下章节 i)-iii) 中简要描述。

[0033] i) 在 v 是 0 且 R_a 、 R_c 是氢的情况下，所述胺碱是简单的脂肪胺 $R-NH_2$ ，其中 R 具有权利要求 1 的含义。

[0034] ii) 在 v 是 0 且 R_a 和 R_c 至少有一个是 $-CH_2CH_2OH$ 的情况下，所述胺可通过脂肪胺 $R-NH_2$ （其中 R 具有权利要求 1 的定义）与一当量的环氧乙烷经羟乙基化获得，得到带有 R_a 为 H 和 R_c 为 $-CH_2CH_2OH$ 的胺；或者脂肪胺 $R-NH_2$ 与二当量的环氧乙烷经羟乙基化获得，得到带有 R_a 、 R_c 为 $-CH_2CH_2OH$ 的胺；

[0035] iii) 在 v 是 1 且 u 是 2 或 3 的情况下，它们可分别通过采用酰氯 $R'-COCl$ 使乙二胺或者丙二胺进行酰基化来制备，首先得到酰胺 $R'-CO-NR_a-[(CH_2)_u-NR_b]_v-R_c$ ，其中 R_a 、 R_b 和

R_c 都是氢。这些非酰化的氮原子与一当量环氧乙烷的反应得到 R_a、R_b 为氢和 R_c 为 -CH₂CH₂OH 的对应的酰胺；或与二当量的环氧乙烷反应得到 R_a 为氢和 R_b、R_c 为 -CH₂CH₂OH 的对应的酰胺。为进一步引入作为 -CH₂CH₂OH 的 R_a，可在强碱（如 t-BuOK）存在下，任选用二氢吡喃对羟基进行预先保护下，在酰胺氮（具有连接于其上的 R_a 的氮）上使任何酰胺与溴乙醇反应。然后可将如此获得的任何酰胺用氢化铝锂还原为相应的胺，该还原任选在用二氢吡喃对任何存在的羟基进行预先保护的情况下进行，得到胺 R' -CH₂-NR_a-[(CH₂)_u-NR_b]_v-R_c，其中 R' -CH₂ 在此等同于权利要求 1 的 R。如果在酰化步骤后，将该反应顺序颠倒（即先在酰胺氮上与 1-溴乙醇/t-BuOK 进行烷化作用，然后与一当量环氧乙烷反应），然后用氢化铝锂进行还原，则可得到 R_a、R_b 为 -CH₂CH₂OH 和 R_c 为氢的胺碱。

[0036] 如已说明的那样，优选将式 (I) 的铵阳离子作为氢氟酸胺加入到口腔护理组合物中。其中 R 是 9-十八烯-1-基（油酰基），v 是 0 且 R_a、R_c 是氢的氢氟酸胺是已知的，其国际非专利名称为 DECTAFLUR（氢氟酸十八烯胺）。其中 v 是 0，R_a 和 R_c 是 -CH₂CH₂OH 且 R 是十八烷基或 9-十八烯-1-基的氢氟酸胺在 WO 98/22427A 的实施例中已公开。这两者中的后者以国际非专利名称 XIDECAFLUR 已知。其中 v 是 1，u 是 3 且 R_a、R_b 和 R_c 是 -CH₂CH₂OH 的氟化胺的国际非专利名称为 OLAFLUR（奥拉氟）。OLAFLUR（奥拉氟）、DECTAFLUR 和 XIDE-CAFLUR 是特别优选的氢氟酸胺，并且最优选 OLAFLUR（奥拉氟）。

[0037] 所述口腔护理组合物还可包含氯离子，优选在所述液相中的可溶性离子。以 ppm 为单位的氯含量 [Cl⁻] 的优选范围基于所述组合物计是 0.65[Sn] ≥ [Cl] ≥ 0.55[Sn] 的范围，优选范围 0.62[Sn] ≥ [Cl] ≥ 0.56[Sn]，且最优选是约 0.60[Sn]。氯含量可通过电位滴定法测定（见实施例 18）。可加入氯化物，如氯化钠、氯化钙或氯化亚锡，优选后者。

[0038] 本发明的口腔组合物优选不含有铜，即它们优选含有基于组合物计少于 0.05% 重量，更优选少于 0.001% 重量的铜。

[0039] 应理解的是本发明的口腔护理组合物是电中性的，即所有存在的阴离子所带的负电荷的总数等于存在的所有阳离子的总数。

[0040] 本发明的口腔护理组合物可为任何这样的制剂，如牙膏、牙用凝胶、口腔清洗剂等。

[0041] 当本发明的组合物是口腔清洗剂时，它们是基本澄清的溶液，优选完全无混悬的或沉淀的固体，或无混浊。

[0042] 本发明的组合物，特别是口腔清洗剂形式，能有效治疗或预防（特别是预防）由食物酸（即源于食品的酸）或内源性酸（如胃液）引起的腐蚀性牙失矿质。本申请文中的“食物酸”特别指的是磷酸、乙酸、丙酸、苯甲酸、碳酸、柠檬酸、苹果酸、草酸、乳酸、丙酮酸、琥珀酸、酒石酸、单宁酸、咖啡鞣酸、抗坏血酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸和葡糖二酸、果胶、水合二氧化硫和氨基酸类；及其还包含有至少一个氢原子的任何形式的盐，其在人唾液的标准 pH 值（即 pH 值为约 5.6-8.4）下的水溶液中可溶解至少 50mol%。认为是食物酸的尤其是那些具有第一 pKa 值为 3.0 或以下（如磷酸或柠檬，水合二氧化硫和天冬氨酸）的此类酸，和/或那些可用作对钙离子的螯合配体的酸（如乳酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸和氨基酸）和/或那些形成低溶解度的钙盐的酸（如草酸、碳酸和磷酸）。应将本申请中“低溶解性钙盐”理解为在室温和 35Pa 的二氧化碳分压的压力下，具有溶解度小于 0.1g/100ml 水（pH5.7）中的钙盐。

[0043] 本发明的所有类型的口腔护理组合物中的其它任选择组分可以是例如：

[0044] - 矫味剂和冷香料 (cooling flavours), 如香豆素、香草醛、芳香油 (如薄荷油、荷兰薄荷油、茴香子油 (aniseed oil)、薄荷脑、茴香脑或柠檬油) 或其它香精 (如苹果香精、桉树香精或留兰香香精)。这些矫味剂可以以基于口腔护理组合物重量计的 0% -0.5%, 优选 0.03% -0.3% 的量存在。

[0045] - 甜味剂, 特别是人造甜味剂如糖精、乙酰舒泛 (acesulfam)、纽甜 (neotam)、环己氨基磺酸盐或三氯蔗糖 (sucralose); 天然高强度甜味剂, 如祝马丁 (thaumatin)、蛇菊苷或甘草皂苷; 或与 C₍₃₋₅₎ 醇糖不同的糖醇类, 如山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇或甘露醇。这些甜味剂可以以基于所述组合物重量计的 0% -0.2%, 优选 0.005% -0.1% 的量存在。

[0046] - 抗菌剂和 / 或防腐剂, 如氯己定、三氯生、季铵类化合物 (如苯扎氯铵) 或对羟基苯甲酸类 (如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯)。口腔护理组合物中的抗微生物剂的量一般为基于口腔护理组合物重量计的 0- 约 0.5%, 优选 0.05-0.1% 的量存在。

[0047] - 乳化剂或助溶剂, 主要与上述矫味料和 / 或抗菌剂结合, 它们通常在水介质中具有低溶解度。此类乳化剂的实例有中性表面活性剂 (如聚氧乙烯氢化蓖麻油或糖类的脂肪酸)、阴离子表面活性剂 (如十二烷基硫酸钠)、阳离子表面活性剂 (如式 (I) 的铵阳离子) 或两性离子表面活性剂。这些表面活性剂或增溶剂一般可以以基于所述口腔护理组合物重量的 0% -2%, 优选 0.2% -1.5% 的量存在。

[0048] - 触变剂, 如可溶性级别的羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素或粘蛋白类, 以能有效地使口腔护理组合物具有触变性的量存在。

[0049] - 稳定剂, 如聚乙烯吡咯烷酮。

[0050] 具有固相的本发明口腔护理组合物 (如特别是牙膏或牙用凝胶) 的其它任选组分有磨料, 如无机磨料 (如二氧化硅、氧化铝、碳酸钙、磷酸钙、焦磷酸钙或焦磷酸亚锡) 或有机磨料 (如聚乙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯、(甲基) 丙烯酸酯类和其它烯族单体的共聚物、聚酰胺、脲 - 甲醛树脂、三聚氰胺甲醛树脂、苯酚 - 甲醛树脂、熟化粉碎的环氧树脂或多酯类)。

[0051] 可将本发明的口腔护理组合物用于在需要此种治疗或预防的患者中治疗或预防腐蚀性牙失矿质。对于本申请, 口腔护理组合物优选是一种口腔清洗剂。优选将口腔清洗剂以一种包含该口腔清洗剂和一个印有使用该口腔清洗剂的说明书的小册子两者的试剂盒形式提供给有需要的患者, 一般用法为每日一次, 一般用量为 5-30ml, 优选约 10-20ml, 根据其主要的四种离子的含量而定, 同时给予患者清洗口腔的某一时间段的指导, 其一般约为 10 秒 -1 分钟, 优选约 30 秒钟, 这也是根据口腔清洗剂含量而定, 由此使患者的牙齿与口腔清洗剂接触。清洗后, 可将口腔清洗剂吐出而不是将其吞咽, 且优选其后不再用水清洗口腔。这种给药方案与先有技术的口腔清洗剂的给药方案相似。

[0052] 本发明的口腔护理组合物有效抑制腐蚀性牙失矿质, 尽管它们优选包含与除氟化亚锡与 Sn₃F₃PO₄ 之外的锡含量相关量的氟化物 (见前言), 如 0.60[Sn] ≥ [F] ≥ 0.40[Sn]。本发明口腔护理组合物是稳定的, 因此在长期储存时仍保持澄清并且没有沉淀物。尽管本发明口腔护理组合物比申请人自身已上市的已知的 **meridol®** 口腔清洗剂包含略微稍高量的锡, 但不会导致牙齿染色, 不刺激牙龈。

[0053] 本发明将通过下列非限制性实施例进一步说明。

[0054] 实施例 1-12 : 口腔清洗剂制剂

[0055] 在下列实施例中“AmF”或“AmF 297”指氢氟酸胺 OLAFUR(奥拉氟)。表中所列的所有成分的量以基于口腔清洗剂计的百分重量比表示。

[0056]

实施例号	1	2	3	4	5	6
加入的活性物	750 ppm F ⁻ ex AmF, 750 ppm F ⁻ ex NaF, [Sn] 2800 ppm	500 ppm F ⁻ ex AmF, 500 ppm F ⁻ ex NaF, [Sn] 2100 ppm	250 ppm F ⁻ ex AmF, 750 ppm F ⁻ ex NaF, [Sn] 1400 ppm	500 ppm F ⁻ ex AmF, 500 ppm F ⁻ ex NaF, [Sn] 2100 ppm	250 ppm F ⁻ ex AmF, 1000 ppm F- ex NaF, [Sn] 2100 ppm	150 ppm F ⁻ ex AmF, 850 ppm F ⁻ ex NaF, [Sn] 2100 ppm
AmF 溶液	5.357	3.571	1.786	3.571	1.786	1.072
SnCl ₂ 二水化物	0.534	0.408	0.272	0.407	0.407	0.407
NaF	0.166	0.1105	0.166	0.1106	0.2211	0.188
乳酸锌		0.75	0.75		1	0.75
HCl 20%			0.066	0.44	0.06	0.07

[0057]

KOH 20%	0.1					
Tego 甜菜碱 F50		1	1	0.8	0.8	1.4
Crephor RH 410				1	0.5	0.2
香精(Aroma)				0.44	0.22	0.14
糖精钠				0.06		0.05
乙酰舒泛 K					0.1	
甘油	30	35	30	30.5	26	39
去离子水	63.843	59.1605	65.96	61.6714	68.9059	55.967
乳酸钠						0.75
枸橼酸钠				1		
D-葡萄糖酸钠						

[0058]

实施例号	7	8	9	10	11	12
加入的活性物	150 ppm F-ex AmF, 850 ppm F-ex NaF, [Sn] 2100 ppm	500 ppm F-ex AmF, 500 ppm F-ex NaF, [Sn] 1900 ppm	150 ppm F-ex AmF, 350 ppm F-ex NaF, [Sn] 2100 ppm	125 ppm F-ex AmF, 375 ppm F-ex NaF, [Sn] 2100 ppm	150 ppm F-ex AmF, 350 ppm F-ex NaF, [Sn] 2100 ppm	125 ppm F-ex AmF, 375 ppm F-ex NaF, [Sn] 2100 ppm
AmF 溶液	1.072	3.571	1.072	0.893	1.072	0.893
SnCl ₂ 二水化物	0.403	0.364	0.407	0.403	0.405	0.405
NaF	0.188	0.1105	0.0774	0.083	0.0774	0.083
乳酸锌	0.75	0.75		0.5		0.5
HCl 20%	0.07	0.05		0.03		0.03
KOH 20%			0.15		0.21	
Tego 甜菜碱 F50	1.4	1	1	0.4	0.4	0.5
Crephor RH 410	0.2	0.3	0.25	0.2	0.2	0.45
香精	0.13	0.27	0.14	0.12	0.2	0.18
糖精钠	0.055	0.1	0.05	0.035	0.12	0.0175
乙酰舒泛 K						
甘油	39	26	41	32	28	28
去离子水	55.987	67.4005	54.8536	63.676	68.315	67.2915
乳酸钠	0.75			1.5		1.5
枸橼酸钠						

[0059]

D-葡萄糖酸钠			1	0.15	1	0.15
---------	--	--	---	------	---	------

[0060] 实施例 13 :X 线荧光法测定本发明口腔护理组合物中的溶解锡 [Sn] 的总含量

[0061] 使用 Thermo Noran QuanX 的 X 射线荧光光谱仪。测定两种溶液：

[0062] 溶液 1 :将 5g 口腔护理组合物直接装入一 XRF 杯中。然后将 XRF 杯用带有适合档圈的聚乙烯箔封闭,随后插入到仪器的自动采样器中。

[0063] 溶液 2 与溶液 1 一致,但含有再加入的已知量的亚锡盐 [Δ Sn],其含量范围为样品溶液的 [Sn] 的期望 ppm 值的 80% -120%。[0064] 将溶液 1 和 2 在 50kV 激发下用 x 射线各照射 600 秒,使用铜滤波器,25.193keV 下的 K_a 线。溶液 1 的荧光强度峰下的积分面积计算为 A₁,溶液 2 的荧光强度峰下的积分面积计算为 A₂。

[0065] 基于所述组合物计,溶解锡的含量 (ppm), [Sn],可通过以下公式获得：

$$[0066] \quad [\text{Sn}] = [\Delta\text{Sn}] \frac{A_2}{A_2 - A_1}$$

[0067] 实施例 14: 本发明口腔护理组合物中的氧化态 +II 形式的溶解锡的测定

[0068] 使用瑞士 Metrohm 6.1204.310 型的复合铂电极和瑞士 Metrohm 的 Titrando 809 电位计。电极的校准依照说明书手册进行。

[0069] 准确称取口腔护理组合物 10.0000g(±0.1mg) 置于 100ml 容器中, 加入 40ml 水、5ml 32wt% HCl 和已知等分试样体积 v(ml) 的标准 0.05M KI₃ 溶液, 以便使加入的碘相对于样品中所含氧化态 +II 形式的锡是过量的 (典型的 v 值为 5ml)。

[0070] 将电极浸入样品溶液中, 用标准 0.1M Na₂S₂O₃ 溶液回滴定未被氧化态 +II 形式的锡还原至 I⁻ 的剩余的碘至滴定终点。所用的 Na₂S₂O₃ 溶液的量 (ml) 计算为 v₁。

[0071] 样品中包含的氧化态 +II 形式的锡的量以基于口腔护理组合物计 (ppm), [Sn^{+II}], 通过下列公式获得:

$$[0072] \quad [\text{Sn}^{+II}] = 593.45(v-v_1)$$

[0073] 实施例 15: 电位滴定法测定本发明口腔护理组合物中的氟化物

[0074] 使用瑞士 Metrohm 6.0502.150 型的氟化物-选择电极、瑞士 Metrohm pH/离子计 692 和瑞士 Metrohm 6.0750.100 型 Ag/AgCl 参比电极。

[0075] 需要一种总离子强度调节缓冲剂 (TISAB), 其制备如下: 制备 160mg NaOH 在 2L 水中的溶液 (溶液 1); 将 25g 1,2-二氨基-环己烷-N,N,N',N'-四乙酸、290g NaCl 和 285ml 冰醋酸溶于 2L 水中 (溶液 2); 然后将溶液 1 和 2 混合并用水填充至最多 5L。

[0076] 根据 pH/离子计的说明书手册对氟化物-选择电极进行校准。

[0077] 准确称取 1.0000g±0.1mg 的口腔护理组合物置于 50ml 的塑料容器中, 加入水至重量 20.0000g±0.1mg, 然后加入 20ml 上述 TISAB 缓冲剂。将氟离子-选择电极与参比电极浸入到样品中, 根据 pH/离子计说明书手册, 在 5 分钟后读出电位值。通过测量的响应值乘以 40 (由口腔护理组合物至测量样品的总稀释因子), 并除以口腔护理组合物样品的重量 (g), 计算所述氟化物浓度 (ppm)。

[0078] 实施例 16: 本发明口腔护理组合物中的 R_a、R_c = 氢和 v = 0 或者 R_b、R_c = 氢和 v = 1 的式 (I) 的铵阳离子的测定

[0079] 利用茚三酮染色后, 在反相 HPTLC 板上应用密度计定量法进行测定。

[0080] 步骤:

[0081] 茚三酮溶液: 将 2g 茚三酮 purum 溶解于 1000ml 乙醇 p. a 中。将该溶液在 4°C 下贮存于玻璃瓶中 (最大贮存时间: 1 个月)。

[0082] 待测定的铵阳离子的参比溶液的制备通过将准确的已知量的相应纯的氢氟酸胺溶解于甲醇 p. a. 中, 制得一种包含准确已知含量的氟化胺的溶液进行, 氟化胺含量范围基于所述溶液计为约 3000ppm。这种参比溶液在下文中以 R 表示。

[0083] 样品溶液: 精密称取 (精确至 0.1mg) 约 1g 量 M 的口腔护理组合物, 置于 25ml 量瓶中, 用甲醇 p. a 定容。暴露于超声辐射中约 20min。该溶液以 S 表示。

[0084] 所述 HPTLC 板是无荧光指示剂的硅胶 60, 10x20cm 板 (Merck no. 5626)。

[0085] 根据以下点迹表 (track scheme), 用半自动点样器 IV (applicator Linomat) (Camag, 瑞士), 将所述参比溶液和样品溶液置于 HPTLC 板中:

[0086]

点迹号	溶液	用量 (μl)
1	R	2
2	S	10
3	R	4
4	S	10
5	R	6
6	S	10
7	R	8
8	S	10
9	R	10
10	S	10
11	R	2
12	S	10
13	R	4
14	S	10
15	R	6
16	S	10
17	R	8
18	S	10
19	R	10
20	S	10

[0087] 在所述板中每个点迹的初始宽度为 4mm；两个点迹间的初始距离为 5mm，并且最外面的点迹与板的相邻边的初始距离为 11mm。

[0088] 将板用乙醇：25%氨水 9：1(v/v) 做为洗脱剂展开至迁移距离约为 6cm（在这些条件下，如 R_a 、 R_c = 氢且 R = 9-十八烯-1-基的式 (I) 的铵阳离子迁移至 R_f 值约 0.6）。

然后将板浸入到茚三酮溶液中 10min,并在 100℃下干燥 10min。

[0089] 计算:

[0090] 所有展开的斑点的面积用 TLC 扫描器 3(CAMAG,瑞士),波长为 480nm 的光进行密度计量学评价。

[0091] 由点迹 1、3、5、7 和 9 所得的面积用于获得第一条面积相对于氟化胺 (μg) 的量的近似抛物线的校准曲线。从点迹 11、13、15、17 和 19 获得第二条此类校准曲线。

[0092] 用第一校准曲线将得自样品点迹 2、6、10、14 和 18 的平均面积转化为氟化胺的量 [am1] (μg)。类似地,用第二校准曲线,将得自样品点迹 4、8、12、16 和 20 的平均面积转化为氟化胺的量 [am2] (μg)。

[0093] 然后按下式获得基于所述口腔护理组合物计的式 (I) 的铵阳离子的含量 (I ppm), [AM] :

$$[0094] \quad [AM] = \frac{1250([am1]+[am2])}{M} \times \frac{(MW - 19(v+1))}{MW}$$

[0095] 其中 M、[am1] 和 [am2] 如上定义, MW 是用于制备溶液 R 的纯氟化胺的分子量,且 v 与式 (I) 中定义相同。

[0096] 实施例 17:本发明口腔护理组合物中式 (I) 的铵阳离子的测定

[0097] 本实施例的程序适用于不归于以上实施例 16 中给定定义范围内的所有其它式 (I) 的铵阳离子。柏林蓝染色后,在反向 HPTLC 板上进行这种测定。

[0098] 柏林蓝溶液:将 4g 亚铁 (III) 氰化钾 p. a. 溶于 150ml 蒸馏水中,并加入 350ml 丙酮 p. a. 单独将 7.5g 六水合氯化铁 (III)p. a. 溶于 500ml 乙醇 p. a. 中。使用前将上述两种溶液各 40ml 和 80ml 乙醇 p. a 立即混合。

[0099] 待测定的所述铵阳离子的参比溶液的制备通过将准确的已知量的相应纯的氢氟酸胺溶解于甲醇 p. a. 中,制得一种包含准确已知含量的氟化胺的溶液来进行,氟化胺含量范围基于所述溶液计为约 500ppm。这种参比溶液以 R 表示。

[0100] 样品溶液:精密称取(精确至 0.1mg)约为 1g 的量 M 的口腔护理组合物,置于 100ml 量瓶中,用甲醇 p. a 定容。暴露于超声辐射中约 15 分钟。该溶液以 S 表示。

[0101] 所述 HPTLC 板是无荧光指示剂的硅胶 60,10x20cm 板 (Merck no. 5626)。

[0102] 根据以下点迹表,用半自动点样器 IV(Camag,瑞士),将所述参比溶液和样品溶液置于 HPTLC 板中:

[0103]

点迹号	溶液	用量 (μl)
1	R	1
2	S	3
3	R	2
4	S	3

5	R	3
6	S	3
7	R	4
8	S	3
9	R	5
10	S	3
11	R	1
12	S	3
13	R	2
14	S	3
15	R	3
16	S	3
17	R	4
18	S	3
19	R	5
20	S	3

[0104] 在所述板中每个点迹的初始宽度为 4mm；两个点迹间的初始距离为 5mm，并且最外面的点迹与板的相邻边的初始距离为 11mm。

[0105] 将板用正戊醇：乙醇：乙醚：25%氨水 3：3：3：1(v/v/v/v) 做为洗脱剂展开至迁移距离约为 6cm(在这些条件下,如 R_a 、 R_b 、 $R_c = 2$ -羟乙基, $R = 9$ -十八烯-1-基, $v = 1$ 且 $u = 3$ 的式 (I) 的铵阳离子迁移至 R_f 值约 0.8)。然后将板浸入到柏林蓝溶液中 10min,并在 100°C 下干燥 10min。

[0106] 计算：

[0107] 所有展开的斑点的面积用 TLC 扫描器 3(CAMAG, 瑞士), 波长为 592nm 的光进行密度计量学测量。

[0108] 从点迹 1、3、5、7 和 9 所得的面积用于获得第一条面积相对于氟化胺的量 (μg) 的近似抛物线的校准曲线。由点迹 11、13、15、17 和 19 获得第二条此类校准曲线。

[0109] 用第一校准曲线将得自样品点迹 2、6、10、14 和 18 的平均面积转化为氟化胺的量 [am1] (μg)。类似地,用第二校准曲线,将得自样品点迹 4、8、12、16 和 20 的平均面积转化

为氟化铵的量 [am2] (μg)。

[0110] 然后按下式获得基于所述口腔护理组合物计的式 (I) 的铵阳离子的含量 (I ppm), [AM] :

$$[0111] \quad [AM] = \frac{100000([am1]+[am2])}{6M} \times \frac{(MW-19(v+1))}{MW}$$

[0112] 其中 M、[am1] 和 [am2] 如上定义, MW 是用于制备溶液 R 的纯氟化铵的分子量, 且 v 与式 (I) 中定义相同。

[0113] 实施例 18 : 电位滴定法测定本发明口腔护理组合物中的氯化物

[0114] 应用瑞士 Metrohm 6.0350.100 型复合银 / 氯化银电极和瑞士 Metrohm Titrando 809 电位计。根据说明书手册校准电极。

[0115] 准确称取 $1000 \pm 0.1\text{mg}$ 口腔护理组合物, 置于 100ml 塑料容器中, 加入 50ml 水和 2ml 65wt% 硝酸。

[0116] 将电极浸入到样品中, 用标准 0.01M 硝酸银溶液滴定样品至滴定终点。所用的硝酸银体积 (ml) 以 v 表示。

[0117] 按下式获得基于所述组合物计的样品中包含的氯化物 (ppm), [Cl⁻],

$$[0118] \quad [Cl^-] = 354.5v$$

[0119] 实施例 19 : 本发明的口腔清洗剂的原位去矿化作用试验

[0120] 本试验是在第三磨牙中提出来的釉质和牙本质样本中进行。用柠檬酸溶液在外部 (ex situ) 进行侵蚀试验, 并通过使用固定于其颚上的试样架让患者在其口腔内带有侵蚀性样品, 且通过应用本发明口腔清洗剂在原位进行治疗试验。本试验以双盲随机试验进行。

[0121] 所述釉质和牙本质样本如下制备: 从牙齿中除去任何剩余的软组织和牙根。将从釉质或牙本质部分的牙齿表面中切断牙纵向厚度约为 1mm 的样品。首先用粒径为 $12\mu\text{m}$, 然后用粒径为 $5\mu\text{m}$ 的砂纸 (gritpaper) 将表现为最初的、自然的牙表面的样品面磨光, 产生一个至少 $3 \times 3\text{mm}$ 的平滑试验面 (分别除去牙本质或釉质至最大深度约 $250\mu\text{m}$)。以这种方式制备总计 96 个釉质和 96 个牙本质的样品。将样品贮存在每周新鲜制备一次的麝香草酚溶液中, 置于冰箱中待试验时用。

[0122] 受试者为八人, 其具有优良口腔条件 (无人造托牙、无开放的龋损伤或明显的牙固定缺陷、无可见的蚀斑)。他们的牙齿唾液流速的范围为 $0.25-0.35\text{ml}/\text{min}$ (未受激) 和 $1.0-3.0\text{ml}/\text{min}$ (受激); 唾液缓冲容量范围为 $4.25-4.75$ (未受激) 和 $5.75-6.5$ (受激); 和唾液 pH 值范围为 $6.5-6.9$ (未受激) 和 $7.0-7.5$ (受激)。

[0123] 将用于颚上插入的所述试样架对各受试者逐一塑模, 并在各边有用于或者两个牙本质样品和一个釉质样品, 或者一个牙本质样品和二一个釉质样品的三个口腔支架。因此使得这些试样架适用于各受试者的三个釉质和三个牙本质样品。受试者使用前, 通过这些试样架浸泡于 75vol-% 乙醇水溶液中 30min 进行消毒。

[0124] 对各受试者进行了实施例 7 和 8 的口腔清洗剂、前言中提到的市售可获得的 **meridol®** 口腔清洗剂和一种没有亚锡离子和氯化物的安慰剂溶液的试验。受试者在 7- 天试验期内试验上述各物质, 且以不为其所知的随机的、不同的次序对他们进行试验。各 7- 天试验期的程序如下:

[0125] A) 试验期之前:

[0126] 1) 进行 5 天的“清除”期,期间受试者进行常规口腔卫生。

[0127] 2) 将一半的上述釉质或牙本质样品的磨光试验面用光固化树脂 (Technovit 7230 VLC, Kulzer-Exact, Wehrheim, 德国) 覆盖,然后小心地清洗掉另一半上的任何杂质。将所覆盖部分的表面用作去矿化的轮廓测定 (profilometric determination) 的参照面,而未覆盖部分用作去矿化试验区。

[0128] B) 测试期间各天的测试期间

[0129] 1) 在早晨约 8:30,在至少 200ml 的 0.05M 柠檬酸溶液中进行插入到试样架内的釉质或牙本质样品的第一次在外部的去矿化处理 5 分钟,然后用自来水清洗试样架 1min。

[0130] 2) 去矿化作用后,用装在受试者颞上的试样架的 10ml 本发明的一种口腔清洗剂进行 30 秒的原位口腔处理;然后将口腔清洗剂吐出,但不用水清洗。

[0131] 3) 在约 10:00a. m.、11:30a. m.、1:00p. m.、2:30p. m 和 4:00p. m. 时,在与第一次去矿化处理的相同条件下分别进行五次以上的在外部的去矿化处理,但不进行用本发明口腔清洗剂的随后处理。

[0132] 除用餐或个人口腔卫生期间外,受试者都将试样架装在他们的颞上;他们在用餐或个人口腔卫生期间将试样架储存在潮湿的箱内 (humid chamber)。睡前受试者用牙刷但不用牙膏清洗试样架,但不清洗釉质或牙本质样品,然后将试样架浸渍在 0.1% 重量的葡萄糖酸氯己定溶液中 5 分钟。

[0133] C) 试验期后

[0134] 将所述釉质和牙本质样品从试样架中取出。在 30°C 下,将牙本质样品用溶于一种 150ml 溶液中的 15 单位的胶原酶 (溶组织梭状芽胞杆菌 VII 型, Sigma Aldrich, St. Louis, USA) 处理 36h,所述溶液每升中包含 0.4 H_3PO_4 、1.5g KCl、1g $NaHCO_3$ 和 0.2g $CaCl_2$,以完全除去牙本质样品中的易在后面中干扰轮廓测量结果的有机基质。然后将所述样品编号,粘附到载玻片上并在潮湿的箱中保存直至进行他们的去矿化的轮廓测定。

[0135] 去矿化程度的轮廓测定是上述 7 天试验期描述的样品表面的参照部分与试验部分之间的高度差异 (见点 A) 的一种测量。样品的高度剖面图采用带有机械探针 (FRW-750, Perthen Mahr, Goettingen, 德国) 和带有光学探针 (Rodenstock, Munich, 德国) 的表面粗糙度测量仪 (Perthometer) S8P (Perthen Mahr, Goettingen, 德国) 测量,用机械探针测量牙本质样品,用光学探针测量釉质样品。将粘有样品的载玻片用可塑性固定物质将其固定在面形测定器的 xy 表中。对各样品做三个轮廓测量图。将轮廓测量图用专门的软件进行评估 (PerthometerConcept 4.0, Perthen Mahr, Goettingen, 德国)。用该软件通过线性回归测定两个高度,其中一个是来自样品的参照部分的高度剖面图,另一个是来自样品的试验区所建立起的高度剖面图,凭此两个高度剖面图,将参照与试验区之间的距离边界线为 0.2mm 的边界面忽略不计 (disregarded)。将两个线性回归线的中心点之间的高度差 (为各样品的 3 次测定的平均值) (微米) 视为样品的去矿化作用程度。受试者的牙本质去矿化程度视为是其在试验期间所承担的三个牙本质样品的所述高度差的平均值;受试者的釉质去矿化程度被视为是其在试验期间所承担的三个釉质样品的所述高度差的平均值。

[0136] 所得数据用充分正态分布 (考-斯二氏试验 (Kolmogorov-Smirnovtest)) 检验。根据 Tukey 的事后检验的样品方差分析 (ANOVA),将各试验溶液的所有受试者的结果进行比较。从四个测试溶液得到以下结果:

口腔清洗剂	釉质的失矿质程度 (微米)	牙本质的失矿质程度 (微米)
[0137] 实施例 7	11.0 ± 5.7	26.4 ± 11.9
实施例 8	9.7 ± 4.1	26.2 ± 6.7
meridol®	24.5 ± 14.4	32.8 ± 9.6
安慰剂	54.8 ± 8.6	48.5 ± 13.0

[0138] 这些结果表明本发明的口腔清洗剂对釉质具有显著的预防失矿质的功效,其为市售meridol®口腔清洗剂的约 2.5 倍效力。

[0139] 另外,受试者未出现口干燥感现象,也未观测到受试者自身的牙齿或牙齿样品的任何齿龈红肿或风化现象。特别是没有观测到受试者自身的牙齿或样品的明显污染物,尽管与meridol®溶液相比含有增加的量的亚锡离子。

[0140] 实施例 20 :实施例 8 的口腔清洗剂的原位试验

[0141] 测试实施例 8 的口腔清洗剂和一种仅包含相当于 1000ppm 氟化物的 NaF 的溶液,并按实施例 19 中所述的相似方案,但用 20 位受试者和使用 180 个釉质样品和 180 个牙本质样品进行评价。得到以下去矿化作用结果:

	釉质的失矿质程度 (微米)	牙本质的失矿质程度 (微米)
[0142] 实施例 8 的口腔清洗剂	9.2 ± 3.4	23.9 ± 6.4
相当于 1000 ppm 氟化物的 NaF 溶液	24.2 ± 9.2	34.1 ± 9.3

[0143] 从中可看出实施例 8 的口腔清洗剂,其包含总计为 1000ppm 氟化物的氟化亚锡和氟化胺的组合,在釉质中比只包含相当于 1000ppm 氟化物的 NaF 溶液尤其更加有效。

[0144] 实施例 21-25 :口腔清洗剂制剂

[0145] 在下列实施例中,“AmF”或“AmF 297/400”表示氢氟酸胺 OLAFLUR(奥拉氟)。表中所列的所有组分的量为基于整体口腔清洗剂计的重量百分比含量。

[0146]

实施例号	21	22	23	24	25
氟化物	125 ppm ex AmF, 375 ppm ex NaF	125 ppm ex AmF, 375 ppm ex NaF	125 ppm ex AmF, 375 ppm ex NaF	125 ppm ex AmF, 375 ppm ex NaF	125 ppm ex AmF, 125 ppm ex NaF
[Sn]	800 ppm	800 ppm	1000 ppm	1000 ppm	1100 ppm
[F]	500 ppm = 0.63[Sn]	500 ppm = 0.63[Sn]	500 ppm = 0.50[Sn]	500 ppm = 0.50[Sn]	250 ppm = 0.23[Sn]
AmF 297/400	0.893	0.893	0.893	0.893	0.893
SnCl ₂	0.157	0.157	0.196	0.196	0.216
NaF	0.0829	0.0829	0.0829	0.0829	0.02765
D-葡糖酸钠	0.6	0.6	0.6	0.6	0.725
糖精钠	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03
无水甘油	10	10	10	10	18
Tego 甜菜碱 F50	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Crephor RH 410	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
香精	0.15	0.15	0.15	0.15	0.06
聚乙烯吡咯烷酮		1		0.5	0.4
HCl 20%	0.02	0.02			
KOH 20%				0.0543	0.14
去矿质水	87.5671	86.5671	87.5481	87.0038	77.42835

[0147] 实施例 26 : 实施例 21-25 的口腔清洗剂的体外去矿化试验

[0148] 该试验在预先保存在麝香草酚饱和水溶液中的所提取的第三臼齿中切下的釉质样品上进行。所述釉质样品制备如下：从牙齿中机械除去任何残留软组织和根部。从牙表面以牙的纵向方向切成厚度约为 1mm 的样品。将代表原始的、天然的牙齿表面的样品表面磨成至少 3x3mm 的平滑试验面；移除釉质至最大深度约 250 μm。将所述平滑试验表面依次用粒度为 12 μm 和 5 μm 的砂纸磨光。所有碾磨和磨光的操作均在冷却样品的水内进行。通过光固化树脂 (Technovit 7230VLC, Kulzer-Extract, Wehrheim, 德国)，将所述磨光样品粘附至载玻片上。用相同的光固化树脂将所述样品平滑试验表面的一半覆盖，而将另一半小心地清洁掉任何杂质。以此方式制备总计 72 个样品。将如此制备的样品在 100% 相对湿度的潮湿的箱中保存至进一步的应用。

[0149] 所述试验溶液使用实施例 21-25 的口腔清洗剂 and 一种阴性对照试验溶液，所述对照溶液包含来自 NaF 的 500ppm F⁻ 和实施例 21-25 的表中所提及的所有隋性赋形剂，但无 AmF、氯化亚锡和 D-葡糖酸钠。在试验期间每日校正这些试验溶液的 pH 值。

[0150] 对于腐蚀性失矿质试验，将 72 个样品分成 5 个试验组和一个参照组，每组 12 个样

品,插入试样架中(dyeing holders, Schott, Mainz, 德国)。所述试验进行 10 天(2x5 工作日)的时期,每日进行 6 次腐蚀性牙失矿质循环和两次试验溶液应用循环。所有样品治疗均在室温下进行。在所有试验和应用循环之间及工作日之间的夜晚,将样品贮存在一种每升包含 0.4 H₃PO₄、1.5g KCl、1g NaHCO₃ 和 0.2g CaCl₂ 的补充矿质溶液中。周末时,将样品保存在以上提及的相对湿度 100% 的潮湿的箱中。

[0151] 各试验日的处理方案如下:

[0152] 1) 第一个失矿质循环用插入到包含 250ml 0.05M 柠檬酸溶液的染色箱中的釉质样品(Schott, Mainz, Germany) 进行 5min,然后用自来水漂洗样品 1min。

[0153] 2) 将五个试验组的样品用 250ml 实施例 21-25 中之一的口腔清洗剂经受处理循环 2min,而将第六个试验组的样品用 250ml 上述阴性对照液经受对照处理循环 2min。在这些处理循环后,用自来水漂洗样品 1min。

[0154] 3) 以每 1 小时的间隔,将样品再经受四个以上 1) 项下所述的去矿化循环。

[0155] 4) 再经一小时后,将样品进行按以上 1 所述的第六个去矿化循环,然后将五个试验组的样品经受用 250ml 实施例 21-25 中之一的口腔清洗剂的循环 2min,而使第六个试验组的样品经受在 250ml 上述的阴性对照液中的对照处理循环 2min,如以上 2) 中所述。

[0156] 10 天试验结束后,将树脂涂层从样品的试验面的保护区中除去。各样品的去矿化程度按实施例 19 中对釉质样品所述的相同方式经轮廓测量法测量,每个样品测量三次,得到平均值。各组的去矿化程度用平均值和该组中 12 个样品的平均值的相对标准偏差表示。

[0157] 将所得的数据首先用充分正态分布检验,然后用 SPSS 软件分析。根据 Tukey 的事后检验以简单的变异分析对组间的结果进行比较。将显著性水平设为 0.05。得到 6 种溶液(一种阴性对照;得自实施例 21-25 中的 5 种口腔清洗剂)的如下结果:

试验溶液	组中去矿化平均值 (μm)	去矿化标准偏差 (μm)	与阴性对照组相比的减少量
阴性对照	82.6	18.2	
实施例 21	25.8	4.4	68.8%
实施例 22	33.7	14.6	59.2%
实施例 23	26.9	7.3	67.4%
实施例 24	26.6	14.8	64.2%
实施例 25	24.6	9.6	70.2%

[0158] 这些结果表明含有 800-1000ppm,即至少 750ppm 的 [Sn] 和含有范围为 250-500ppm,即处于范围 200-2000ppm 的较低区域的 [F⁻] 的组合物能有效用于预防和治疗的釉质的腐蚀性牙失矿质。这尽管存在有机酸(葡糖酸作为盐)用作亚锡离子的稳定螯合剂(且由此作为一种可能的活性还原剂)。它们还表明组合物诸如其中 [F⁻] 特别在 0.30[Sn] \geq [F⁻] \geq 0.20[Sn] 范围内和溶解锡 [Sn] 的含量在 1000-1400ppm 范围内的口腔清洗剂(实施例 25)在预防或治疗的釉质的腐蚀性牙失矿质方面是有效的。