



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 73882
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) *Patent*
1980

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ A 61 K 7/22

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	803124
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	01.10.80
(23) Alkupäivä - Giltighetsdag	01.10.80
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	03.04.81
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	02.10.79
24.01.80, 01.02.80 Iso-Britannia-Storbritan- nien(GB) 7934159, 8002433, 8003525 Toteennäytetty-Styrkt	

(71) Gaba International AG, St. Johannsvorstadt 98, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)

(72) Hans Rudolf Mühlemann, Zürich, Hans Schmid, Muttenz, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Amiinin pinta-aktiivisen suolan käyttö stabiloimaan tina(II)suolat
oraalisessa koostumuksessa - Användning av ett ytaktivt salt av en
amin för stabilisering av ett tenn(II)salt i en oral komposition

(57) Tiivistelmä

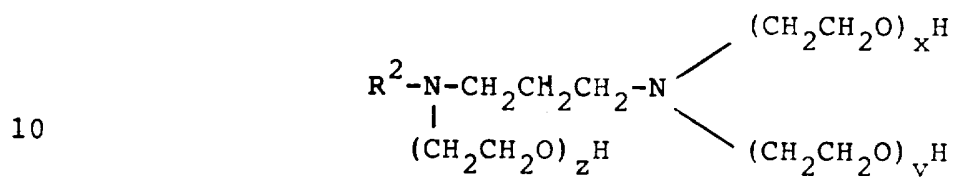
Tina(II)-suoloja ja vettä sisältävien suun- ja hampaidenhoitoainoiden stabilisuutta parannetaan tai niiden stabilisuus saadaan aikaan lisäämällä pinta-aktiivista, kationista amiinisuolaa tai kvaternääristä ammoniumsuolaa tai polyolia tai niiden seosta; tinasuolojen estovaikutus plakin muodostusta ja hammaskariesta kohtaan säilyy täydellisenä tai se jopa voimistuu lisäyksen johdosta. Uudet aineet sisältävät edullisesti lisäksi liuotina ja emulgaattorina ei-ionogeenistä, vesiliukoista etyleenioksidiaadduktia, joka vielä voimistaa stabiloivaa vaikutusta.

(57) Sammandrag

Stabiliteten hos tenn(II)-salt och vatten innehållande mun- och tandvårdsmedel förbättras eller uppnås genom tillsats av ett ytaktivt katjoniskt aminsalt eller ett kvaternärt ammoniumsalt eller en polyol eller blandningar därav; tennsalternas hämmande inverkan på tandsten och tandröta bevaras helt eller den potentiëras genom tillsatsen. De nya medlen innehåller ytterligare som lösningsmedel och emulgator en icke-joniskt, vattenlöslig etylenoxid-addukt, vilken ännu förstärker den stabiliserande aktiviteten.

Amiinin pinta-aktiivisen suolan käyttö stabiloimaan tina-
(II)suolat oraalisessa koostumuksessa

Keksinnön kohteena on amiinin pinta-aktiivisen
5 suolan käyttö, jolla amiinilla on kaava



jossa R² on rasva-alkyyli-ryhmä, jossa on 7 - 19 hiiliato-
mia, ja x, y ja z merkitsevät kukin kokonaislukua 1 - 10
15 vesipitoisessa väliaineessa stabiloimaan tina(II) suola
tai tina(II)suolat oraalisessa koostumuksessa, jota voi-
daan käyttää hampaiden hoidossa.

Tällaisia koostumuksia ovat mm. plakinmuodostuk-
sen ja hammaskarieksen ehkäisyyn ja vastustamiseen sovel-
20 tutuvat oraaliset koostumukset, jotka sisältävät tinasuolo-
ja vesipitoisessa väliaineessa. Näiden koostumusten kes-
tävyys pitkähköksi ajaksi voidaan taata tinasuolojen sta-
biloinnin avulla. Nimityksen "oraaliset koostumukset"
piiriin kuuluvat erityisesti hammastahnat, geelit, suu-
vedet, suusuihkeet, huuhtelutabletit, profylaksiatahnat,
25 paikalliseen käyttöön soveltuvat liuokset yms.

Tina(II)ioneilla on plakkia estävää vaikutusta;
se on osoitettu koiralla paikallisessa käytössä, sekä ih-
misellä käytettäessä SnF₂:a sisältäviä suuvesiä. On myös
30 todettu, että SnF₂:lla suoritettut suuhuuhtelut, kun
Sn⁺⁺:n konsentraatio oli 780 tai 3100 miljoonasosaa, vä-
hensivät sakkaroosista tapahtuvaa hapon muodostumista
bakteerikerrostumissa. SnF₂ on yleisesti tunnettu keino
hammaskariesta vastaan, ja se on vaikuttava aineosa ka-
riesta estävissä valmisteissa.
35

Alempien SnF₂-konsentraatioiden metaboliset vai-
kutukset plakkia kohtaan perustuvat pääasiallisesti tina-
ionien bakteereita tuhoavaan vaikutukseen, sillä tinaio-

nit ilmeisesti aikaansaavat muutoksia bakteereiden solumembraanissa. On osoittautunut, että tina(II)ionien vaikutuksesta tapahtuva plakin väheneminen lieventää ientulehdusta.

5 Mutta käytännön kannalta on merkittävää haittaa siitä, että tina(II)suolat, mm. tina(II)fluoridi, nopeasti hajoavat vedellä laimennetuissa oraalisisä valmis-

10 teissa, tämä koskee erityisesti alempia konsentraatioalueita, ja suun alueella sallittuja pH-arvoja (pH noin 4,5 - 9), jotka esiintyvät suuvesissä, huuhteluliuksissa, hammastahnoissa ja muissa suun ja hampaidenhoitoaineissa. Tuoreissa tina(II)fluoridi- tai tina(II)kloridi- sekä alkalifluoridi-liuksissa ilmenee 1 - 10 minuutin kuluessa opalisointia ja sameutta. Seisomaan jätettäessä muodostuu

15 sitten valkoisia saostumia, jotka 3 - 7 päivän aikana jatkuvasti lisääntyvät (Anon. Federal Register 39 (1974), s. 17245; Accepted Dental Therapeutics, 36. painos, Amer. Dent. Ass., Chicago (IL, USA) 1975). Liukenemattomien saostumien sekä vaikealiukoisen tina(II)hydroksidin,

20 Sn(OH)_2 :n, muodostuminen johtuu pysymättömien kahdenarvoisten tinaionien hydrolyysistä ja hapettumisesta. Saostumien muodostuminen tina(II)fluoridi- tai -kloridiliuok-

25 sista vähentää samassa määrin tinaionien hampaita suojaavaa, sekä niiden plakkia estävää vaikutusta (I. L. Shannon, J. Southern Calif. State Dent. Ass. 32 (1964), s. 67). Esimerkkien yhteydessä mainittiin titrattavien tina(II)-ionien häviöstä laimennetuissa SnF_2 -liuksissa (J.K. Lim, J. Dent. Res. 49 (1970), s. 760): tinaionien konsentraatio putosi 1, 2, 5 ja 7 päivän jälkeen 8,1, 14,8, 36,3

30 tai 48,4 %. Samanlainen tina(II)ionien lasku havaitaan myös vanhenevissa SnF_2 -hammastahnoissa.

Valmistettaessa vesipitoisia suun- ja hampaidenhoitoaineita tehtiin monia yrityksiä tinaionien saostumisen torjumiseksi.

35 Tina(II)fluoridien stabiloimismenetelmät käsittävät kiinteän tina(II)fluoridin nopean liuottamisen veteen kovista gelatiinikapseleista, jolloin taataan tuoreen ja vaikuttavan suuhuuhteluveden valmistus (P. E. Norris,

J. Amer. Pharm. Ass. 20 (1959), s. 86). Tuoreita huuhtelu-
liuoksia voidaan valmistaa myös valmistamalla SnF_2 -table-
teista tai laimentamalla voimakkaasti väkevöityjä ja sta-
biileja, 20 %:isia SnF_2 -liuoksia [I. L. Shannon et al., J.
5 Southern Calif. State Dent. Ass. 33 (1965), s. 520).

Pitkäaikainen kestävyys saavutetaan valmistamal-
la tina(II)fluoridi vedettömään glyseroliin [I. L. Shannon,
Caries Res. 3 (1969), s. 339).

Tina(II)fluoridin vesiliuokset, joihin lisätään
10 natriumfluoridia, glyserolia tai viinihappoa sopivana kon-
sentraationa, voivat säilyä rajoitetun ajan huoneen lämpö-
tilassa tai korkeammassa lämpötilassa kirkkaina ja saostu-
mattomina sekä esteettisesti miellyttävinä. Tosin titratta-
vien tina(II)ionien konsentraatio näyttää lisäysten joh-
15 dosta voimakkaasti vähenevän [J. K. Lim, loc. cit. ja J.
Dent. Res. 50 (1971), s. 531).

Kokonaisuutena tarkasteltaessa ovat lukuisat yri-
tykset stabiloida tina(II)fluoridin vesiliuoksia tuotta-
neet vain vähän menstystä, nimittäin suuvesien nopean val-
mistuksen avulla. Perinnäisten suun- ja hampaidenhoitoai-
20 neiden yhteydessä, joiden on kestettävä vähintään tietty
säilymisaika vahingoittumattomina, tämä ongelma on tähän
mennessä jäänyt ratkaisematta.

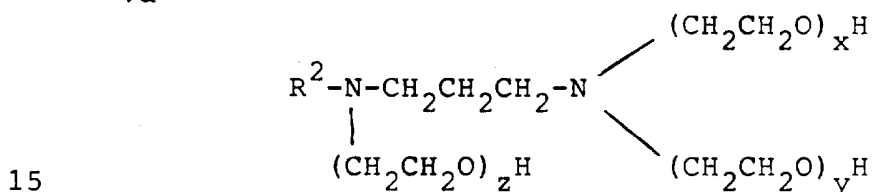
Nyt on yllättäen havaittu, että liukoisten amiini-
suolojen lisäys vettä sisältäviin väliaineisiin, jotka si-
sältävät tina(II)fluoridia, muita tina(II)suoloja tai fluo-
rittomien tinasuolojen seoksia muiden metallien fluoridien
kanssa, tinakonsentraation ollessa yleensä 0,005 - 0,5 pai-
no-%, tekee mahdolliseksi kestävien, ei-saostuvien suun-
30 ja hampaidenhoitoaineiden valmistuksen.

Käytettäessä tina(II)fluoridia tulee SnF_2 :n pitoi-
suuden edullisesti olla 0,04 - 0,6 paino-%. Tina(II)fluori-
din liuokset stabiloidaan lisäämällä liukoista amiinisuo-
laa Sn:amiini-painosuhteessa 1:10 - 10:1, edullisesti mo-
35 lempia komponentteja käytetään ekvimolaarinen määrä. Näin
saadaan seos, joka säilyy huoneen lämpötilassa useita kuu-
kausia kirkkaana ja vapaana tinasaostumista ja jonka seok-
sen sisältämän tina(II)fluoridin plakinmuodostusta ja ien-
sairauksia ehkäisevä vaikutus ei ole vähentynyt.

Tinasuolana voidaan edullisesti käyttää tina(II)-fluoridia, -kloridia, -bromidia, -sulfaattia tai -tartaraattia.

5 Pinta-aktiivisia kationisia amiinisuoloja on kuvattu mm. DE-patenttijulkaisussa 1 198 493 ja US-patenttijulkaisuissa 3 083 143 ja 4 088 752.

Keksinnön mukaisesti käytettävä amiini on alifaattinen tertiäärinen amiini, jossa on rasvahaposta johdettu asyyyliryhmä ja 2 typpi-atomiin sidottua etyleenioksiiryhmiä sisältävää polyoksietyleeniryhmää, jolla amiinilla on kaa-
10 va



jossa R² on rasva-alkyyli-ryhmä, jossa on 7 - 19 hiiliatomeja ja x, y ja z merkitsevät kukin kokonaislukua 1 - 10. Näitä yhdisteitä käytetään epäorgaanisten tai orgaanisten
20 happojen kanssa muodostettujen suolojen muodossa. Kuvaa-va esimerkki tästä on N,N,N'-tris-(2-hydroksietyyli)-N'-oktadekyyli-1,3-diaminopropaani, jota dihydrokloridin muodossa nimitetään amiinifluoridi 297:ksi, ja joka lyhennetään AmF 297:ksi [H. R. Mühlemann, Quintessenz 18 (1967),
25 vihkot 5 - 8].

Amiinisuolan happokomponentiksi soveltuvat kaikki hapot, jotka tekevät kyseessä olevan amiinin vesiliukoiseksi ja eivät ole terapeuttisesti eivätkä muutoin suun alueella käytettäviksi arveluttavia. Sellaisiksi hapoiksi soveltuvat erityisesti fluorivetyhappo, kloorivetyhappo, fosforihappo, glukonihappo ja adipiinihappo. Erityisesti edullisena pidetty amiinisuola on edellä mainitun 1,3-diaminopropaanin dihydrofluoridi.

30

Amiinisuolojen odottamaton stabiloiva vaikutus, tina(II)suolojen vesiliuoksien suhteen osoitetaan seuraavissa amiinifluoridi 297:n esimerkeissä.

35

Koe I

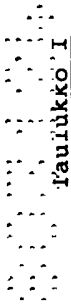
5 Tislattuun veteen liuotettiin fluorida 100, 200 ja 1000 miljoonasosan konsentraatioina (F:n suhteen laskettuna) tina(II)fluoridia, amiinifluoridia 297 sekä SnF₂:ta AmF 297:n ja vastaavan amiinikloridin kanssa.

10 Juuri valmistetut, kirkaat liuokset varastoitiin lämpökaappiin, 48°C, ja tarkastettiin 1, 4 ja 22 tunnin, sekä myös 8 ja 20 päivän kuluttua samentuman tai/ja saostuman suhteen. Sentrifugoitujen liuosten nesteestä otettiin toistetuksi näytteet, joista määritettiin tinapitoisuus atomiabsorptiospektrofotometrian avulla, ja fluori-ionikonsentraatio spesifisen fluori-ioni-elektrodin avulla. Kukin koesarja toistettiin 3 kertaa. Tulokset esitetään taulukossa I.

15

Koe II

Amiinifluoridia 297 sisältävien ja lämpökaapissa 48°C:ssa tai huoneen lämpötilassa pidettyjen SnF₂-liuosten kestävyyttä testattiin 4 viikon ajan tarkastelemalla saostuman muodostusta. Tulokset esitetään taulukossa II.



Ajallinen samentuman (x) tai sakan (xx) esiintyminen lämpökaappisäilytyksen yhteydessä 48°C:ssa
(3 kokeen keskiarvo; pppm = miljoonasosaa)

Vesiliuos	Tinan määrä (tunteja)				Samentuma/sakka (tunteja ja päiviä)				Fluori-ionien määrä (tunteja)					
	0	1	4	20	0	1	4	22	8	12	0	1	4	22
1) SnF ₂ (F = 100 ppm, Sn = 312 ppm)	289	281	245	118	0	0	x	xx	xx	xx	89	96	85	85
2) AmF 297 (F = 100 ppm)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	106	105	100	100
3) SnF ₂ + AmF 297 (1:1) (F = 100 ppm, Sn 156 ppm)	163	158	163	158	0	0	0	0	0	0	89	88	89	88
4) SnF ₂ + amiinikloridi ekvimolaarinen määrä 2):n kans- sa (1:1) (F = 50 ppm, Sn 156 ppm)	146	146	151	147	0	0	0	0	0	0	45	46	46	40
5) SnF ₂ (F = 250 ppm, Sn 780 ppm)	750	730	676	530	0	0	xx	xx	xx	xx	240	240	228	228
6) AmF 297 (F = 250 ppm)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	253	253	252	250
7) SnF ₂ + AmF 297 (1:1) (F = 250 ppm, Sn 390 ppm)	372	371	371	363	0	0	0	0	0	0	230	233	227	229
8) SnF ₂ + amiinikloridi ekvimolaarinen määrä 6):n kans- sa (1:1) (F = 125 ppm, Sn = 390 ppm)	386	380	370	375	0	0	0	0	0	0	117	117	118	115
9) SnF ₂ (F = 1000 ppm, Sn = 3123 ppm)	3075	3025	2566	2515	0	x	xx	xx	xx	xx	871	868	798	936
10) AmF 297 (F = 1000 ppm)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	1051	1050	1057	1051
11) SnF ₂ + AmF 297 (F = 1000 ppm, Sn 1561 ppm)	1590	1630	1600	1615	0	0	0	0	(x)	(x)	858	858	858	848

Amiinifluoridin 297 stabiloiva vaikutus tina(II)-fluoridin vesiliuoksien suhteen käy hyvin ilmi taulukoista I ja II. 1 - 4 tunnin ikäiset SnF_2 -liuokset tulevat jo sameiksi, ja pian tämän jälkeen muodostuu samentumia. Eisaostuvan amiinifluoridin 297 tai amiinikloridin yhdistelmä tina(II)fluoridin kanssa, fluorin konsentraation ollessa 50 - 100 miljoonasosaa, estää saostumien muodostumisen SnF_2 :sta aina 20 päivän ajan ja vieläpä 48°C :n varastointilämpötilassa. Sentrifugoitujen SnF_2 -liuosten supernatanttien tinapitoisuus laski asteittain 22 tunnin kuluessa, sitävastoin SnF_2 -AmF 297:n ja SnF_2 -AmCl:n yhdistelmää käytettäessä se sitävastoin jäi vakioksi. Supernatanttien fluori-ionikonsentraatiot jäivät ajan kuluessa oleellisesti muuttumattomiksi (taulukko) AmF 297:n stabiloiva vaikutus tuli selvemmin ilmi lämpökaappisäilytyksen yhteydessä käytettäessä 250 miljoonasosan fluorikonsentraatiota kuin käytettäessä 1000 miljoonasosan fluorikonsentraatiota. Huoneen lämpötilassa ei voitu edes 4 viikon jälkeen huomata samentumaa eikä saostumaa (taulukko II).

Mekanismia, jolla tinasuolat stabiloidaan ei ole vielä selvitetty. Mahdollisesti se perustuu tinaionien keelaatin muodostukseen alifaattisen diamiinin avulla, mutta fluori-ionien läsnäolo tina-amiini-järjestelmässä näyttää olevan välttämätön stabiloinnille.

Amiinifluoridin 297 ja yleisesti amiinisuolojen stabiloivalla vaikutuksella tina(II)fluoridin ja yleensä tinasuolojen vesiliuoksiin nähden on siten käytännön tai teknistä merkitystä, koska niillä ei ole yhtään haitallista vaikutusta tinafluoridin tai amiinisuolojen plakin muodostusta estäviin ominaisuuksiin. Tämä osoitettiin suun huuhteluun käytettävän 4:n liuoksen kliinisellä tutkimuksella, joka suoritettiin 16 20- - 26-vuotiaan terveydenhoito-opin ylioppilaan avulla. Käytettiin 4 toisiaan seuraavaa huuhtelujaksoa, joista kukin oli 10 päivää.

Ennen kutakin näistä jaksoista ylioppilaiden hampaat puhdistettiin ja kiillotettiin asianmukaisesti. Tämän lisäksi heitä sitten neuvottiin noudattamaan erittäin tarkkaa suuhygieniaa, jotta taattaisiin täysin puhdas ien.

Vapaaehtoisille jaettiin sattumanvaraisesti jokin seuraavista 4 huuhteluliuoksesta. Jokaista 10 päivän pituista huuhtelujaksoa varten liuokset valmistettiin vain kerran ja täytettiin läpinäkymättömiin muovipulloihin.

5

Liuokset sisälsivät:

1. kiniinikloridia (500 miljoonasosaa) ja makeutusainetta - plaseboliuos kontrollia varten
- 10 2. SnF_2 :a (250 miljoonasosaa F^- :a) ja makeutusainetta
3. N,N,N'-tris-(2-hydroksietyyli)-N'-oktadekyyli-1,3-diaminopropaanidihydrofluoridia (AmF 297, 250 miljoonasosaa F^- :a) ja makeutusainetta
- 15 4. SnF_2 :a (250 miljoonasosaa F^- :a), AmF 297:a ja makeutusainetta
- 20 Tinaionien ja AmF 297:n konsentraatio nousi vain puoleen näiden aineiden konsentraatiosta liuoksissa 2 ja 3.

Neljän huuhtelujakson aikana ylioppilaat huuhtelivat suun 2 kertaa päivässä kulloinkin 30 sekunnin ajan; heille on annettu ohjeeksi täysin välttää hammasharjoja ja
25 muita suuhygieniaan liittyviä toimenpiteitä.

Jokaisen huuhtelujakson päättyessä hampaat puhdistettiin asianmukaisesti ja hammasharjojen käyttö sallittiin 3 päivän ajan eli seuraavan, toisella liuoksella suoritettavan huuhtelujakson alkuun saakka.

30 Jokainen vapaaehtoinen on siis huuhdellut neljällä liuoksella latinalaisen neliökaavion mukaisesti.

Tutkimus suoritettiin kaksoissokkokeena.

35 Plakin muodostumisen nopeus määritettiin plakkindeksin avulla ja vahvistettiin standardoitujen värivalokuvien avulla.

Plakin aktiivisuus arvioitiin pH-mittausten avulla:
kunkin huuhtelujakson lopussa kerätty plakki pantiin 10
paino-%:iseen glukoosiliuokseen ja mitattiin pH-arvon muu-
tos 1, 10 ja 20 minuutin kuluttua. Ientulehdus määritet-
5 tiin sulcus-vuotoindeksin avulla ja mittaamalla sulcus-
neste (tulehdusneste). Tulokset esitetään taulukossa III.

Taulukko III

Erilaisten huuhteluliuosten vaikutus plakin muodostukseen, ienverenvuotoon, ientulehdusnesteeseen ja plakin pH-arvoon
(keskiarvo ± keskimääräinen poikkeama)

Diagnostinen parametri	(1) Kontrolliliuos	(2) SnF ₂ (F = 250 ppm Sn = 312 ppm)	(3) AmF 297 (F = 250 ppm)	(4) SnF ₂ + AmF 297 1:1 (F = 250 ppm Sn = 156 ppm)
Plakki-indeksi Lisääntymäinen	1,09 ± 0,52	1,14 ± 0,51	0,88 ± 0,56	0,57 ± 0,25 ^{***}
Plakin pH-lasku 1 min glukoosikuormituksen jälkeen	0,67 ± 0,32	0,61 ± 0,39	0,30 ± 0,31 ^{**}	0,50 ± 0,38
Sulcus verenvuoto- indeksi	0,35 ± 0,32	0,29 ± 0,33	0,27 ± 0,40	0,21 ± 0,40
Sulcus-neste (tulehdusneste) mm:nä	3,40 ± 4,70	3,09 ± 2,82	1,89 ± 2,4	1,34 ± 3,16 [*]

* Merkitsevyys kontrolleihin
nähden < 0,05
xxx " " < 0,01
xxxx " " < 0,001

Vanhentuneella SnF_2 -liuoksella tai amiinifluoridi 297:llä suoritettu huuhtelu ei osoittanut mitään merkittävää plakin vähenemistä ja oli täten selvänä vastakohtana SnF_2 :a sisältävällä, amiinifluoridi 297:ää sisältävällä liuoksella suoritetulle huuhtelulle, valokuvadiagnoosi vahvisti plakki-indeksissä heijastuvat tulokset. Aikaansaatu plakin muodostumisen väheneminen oli statistisesti erittäin merkittävä; molempien komponenttien plakkia estävän vaikutuksen havaittu voimistuminen oli aivan odottamaton, varsinkin huuhteluliuksissa käytettyihin alhaisiin tina- ja amiinisuolakonsentraatioihin nähden.

Hammaslakin kyky muodostaa glukoosista happoa (glukolyysi) oli laskenut vain amiinifluoridia sisältävällä huuhteluliuksella.

Ientulehduksen lasku, sulcus-verenvuotoindeksinä ja ientulehdusnesteen mittauksen avulla määritettynä, osoitettiin olevan voimakkainta SnF_2 :a ja AmF 297:ää sisältävillä suuvesillä. SnF_2 :a tai AmF 297:ää yksinään sisältävillä huuhteluliuksilla se ei ollut kovin selvää ja se oli statistisesti merkityksetöntä.

Nuorilla aikuisilla suoritettu koe osoitti, että amiinisuolat stabiloivat tehokkaasti tina(II)fluoridin vesiliuoksia ja että tällöin SnF_2 :n plakkia estävä vaikutus, sekä sen positiivinen vaikutus ientulehdusta vastaan, säilyvät täysin ja tilaisuuden ilmaantuessa vieläpä lisääntyvät tuntuvasti.

Käytännön toteutuksen yhteydessä, ts. valmistettaessa teollisesti käyttökelpoisia, kaikkia tavanomaisia lisäaineita sisältäviä suun- ja hampaidenhoitoaineita havaittiin vielä, että ei-ionogeenisten, vesiliukoisten etyleenioksiadduktien lisäys liuottimena tai emulgaattorina sai aikaan viimeisen parannukset tinasuolojen stabiloinnin suhteen. Tällöin on kyse polyeetteristä, erityisesti alkyylifenolipolyglykolieetteristä ja muista rasvahappojen, rasvahappamidien, rasva-amiinien ja rasva-alkoholien etoksiloimistuotteista.

Tunnettuja esimerkkejä tästä aineryhmästä ovat tuotenimellä "Cremophor RH" myytävät, Badische Anilin- und So-

dafabrik, Ludwigshafen am Rhein, Länsi-Saksa, valmistamat tuotteet. Nämä tuotteet valmistetaan esim. noin 40 tai noin 60 etyleenioksidi-moolin vaihtoreaktion avulla 1 moolin kanssa hydrattua risiiniöljyä. Cremophor RH-tuotteiden pää-
 5 osan muodostavat siis hydrattujen risiiniöljyrasvahappojen ja oksetyloidun glyserolin esterit. Tämän ohella ne sisältävät hydrattujen risiiniöljyrasvahappojen sekä vapaan oksetyloidun glyserolin ja korkeampien polyetyleeniglykolin polyglykoliestereitä, oksisteariinihappoesterin sekundääriset
 10 OH-ryhmät voivat osittain olla esteröidyt muun oksisteariinihappomolekyylin kanssa. Oksisteariinihappomolekyylin sekundääristen OH-ryhmien oksetylointia tapahtuu vain erittäin pienessä määrin.

Sopivien etyleenioksidi-adduktien muita tunnettuja
 15 esimerkkejä ovat tuotteet "Brij (R)" ja "Tween (R)", jotka ovat ICI America Inc., Atlas Chemicals Div., Wilmington (DE, USA) valmistamia; sekä myös "Pluronic (R)", valmistaja Wyandotte Chemicals Co., Wyandotte (MI, USA). Näiden joukosta parhaimpina pidetään erityisesti Tween 20, 40, 60
 20 ja 80, sekä Pluronic F-68.

Suoritettiin samantapaisia koesarjoja suunhuuhteluliuoksilla, jotka sisälsivät 0,1 paino-% emulgaattoria Cremopor RH, ja varastoitiin valmistuksen jälkeen liuosta 10 päivän ajan huoneen lämpötilassa ja 40°C:ssa. Tämän ajan
 25 kuluttua stabiloiva vaikutus tutkittiin ulkonäön visuaalisen arvioinnin perusteella.

Kunkin huuhteluliuoksen peruskoostumus oli seuraava:

30	Ariavitsininen 385, 0,2 paino-%:inen (väriaine)	1,0 g
	Etanoli	50,0 g
	Aromiaineet	1,2 g
	Emulgaattori Cremophor RH 40 tai 60	1,0 g
	Ioniton vesi	1000,0 g

Kunakin liuoksen vaikuttavien aineiden määrä ilmenee seuraavasta taulukosta:

Taulukko VI

5	Koe 1	Koe 2
	SnF ₂ , yksinään	SnF ₂ , kuten kokeessa 1
	50 ppm F ⁻	
10	100 ppm F ⁻	
	250 ppm F ⁻	+ AmF 297 kulloinkin 50 ppm F ⁻

15 10 päivän kuluttua ilmeni kokeen 1 kuluessa liuoksessa joko huoneen lämpötilassa tai 40°C:ssa varastoituna kevyt, mutta selvästi höytälemäinen saostuma; yläpuolella olevassa liuoksessa ilmeni kaikissa vähäinen samentuma. Lisätty SnF₂-konsentraatio sai aikaan voimakkaamman värin
20 häviämisen liuoksesta.

Vastakohtana tälle voitiin kaikkia kokeen 2 liuoksia pitää kirkkaina.

25 Tästä voidaan havaita, että tinafluoridi ei stabiloidu yksistään emulgaattorin avulla; sitävastoin amiinisuo-
lan ja emulgaattorin yhdistelmä aikaansaa tina(II)suo-
lan täydellisen stabiloitumisen käyttövalmiissa suunhuhteluliuoksessa. Ei voitu todeta mitään vaikutuksen eroa huoneen lämpötilassa ja 40°C:ssa varastoitujen huuhteluliuosten välillä.

30 Seuraavissa esimerkeissä lukuarvot tarkoittavat paino-osia; %-luvut tarkoittavat samoin painoa.

Esimerkkien 1-3 mukaisissa suuvesivalmisteissa on kysymys käyttövalmiista huuhteluliuoksista, joita ei pidä laimentaa.

Esimerkki 1: Suuvesi

	N,N,N'-tris(2-hydroksietyyli)-N'- oktadekyyli-1,3-diaminopropaani- dihydrofluoridi	0,14 (= 0,01 % F ⁻)
5	Tina(II)-fluoridi	0,04 (0,01 % F ⁻)
	Glyseroli	10,0
	Etanoli	16,5
	Creomophor RH 40	0,10
	Sakkariini, aromiaineita	0,145
10	Vettä	100,0 saakka

Esimerkki 2: Suuvesi

	N,N,N'-tris(2-hydroksietyyli)-N'- oktadekyyli-1,3-diaminopropaani- dihydrofluoridi	0,2
15	Tina(II)-fluoridi	0,1
	Glyseroli	10,0
	Aromiaineita	0,145
	Vettä	100,0 saakka

Esimerkki 3: Suuvesi

20	Setyyliamiini - hydrofluoridi	0,025
	N,N,N'-tris(2-hydroksietyyli)-N'- oktadekyyli-1,3-diaminopropaani- dihydrofluoridi	0,3
	Tina(II)-fluoridi	0,1
25	Etanoli	5,0
	Cremophor RH 40	0,1
	Aromiaineita	0,1
	Vettä	100,0 saakka

Esimerkki 4: Hammastahna

	N,N,N'-tris(2-hydroksietyyli)-N'- oktadekyyli-1,3-diaminopropaani- dihydrofluoridi	1,2
5	Setyyliamiini-hydrofluoridi	0,025
	Tina(II)-kloridi	0,4
	Piihappogeeli, amorf. (esim. Syloid R)	18,5
10	Piihappo, pyrogeeninen (esim. Aerosil R)	2,5
	Guarkumi	1,5
	Pluronic F68	0,3
	Glyseroli	20,0
	Aromiaineita	1,0
15	Vettä	100,0 saakka

Esimerkki 5: Hammastahna

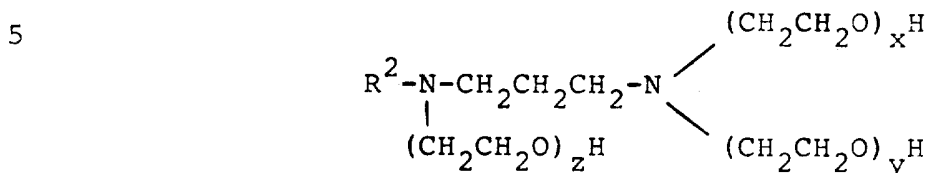
	N,N,N'-tris(2-hydroksietyyli)-N'- oktadekyyli-1,3-diaminopropaani- dihydrokloridi	1,0
20	Tina(II)-fluoridi	0,2
	Natriumfluoridi	0,1
	Guarkumi	1,5
	Piihappo	16,0
	Aromiaineita, makeutusaine	1,5
25	Vettä	100,0 saakka

Esimerkki 6: Hammashyytelö

	Hydroksietyyliselluloosa (Natrosol 250)	3,0
30	N,N,N'-tris(2-hydroksietyyli)-N'- oktadekyyli-1,3-diaminopropaani-di- hydrofluoridi	1,25
	Tina(II)-fluoridi	0,08
	Pluronic F-68	1,5
	Aromiaineita, väriaineita	0,5
35	Vettä	100,0 saakka

Patenttivaatimukset

1. Amiinin pinta-aktiivisen suolan käyttö, jolla amiinilla on kaava



10 jossa R^2 on rasva-alkyyli-ryhmä, jossa on 7 - 19 hiiliatomia, ja x, y ja z merkitsevät kukin kokonaislukua 1 - 10 vesipitoisessa väliaineessa stabiloimaan tina(II)suola tai tina(II)suolat oraalisessa koostumuksessa, jota voidaan käyttää hampaiden hoidossa.

15 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että koostumuksessa on lisäksi edelleen stabilointia varten ja samalla liuotuksen välittäjänä sekä emulgaattorina ei-ionogeenisiä, vesiliukoisia etyleenioksi-
20 di-addukteja, erityisesti alkyyli-phenolipolyglykolieetteriä ja muita rasvahappojen, rasvahappoamidien, rasva-amiinien sekä rasva-alkoholien etoksiloimistuotteita.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että koostumus sisältää tinasuolana tina(II)fluoridia, -kloridia, -bromidia, -sulfaattia
25 tai/ja -tartraattia.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että amiinisuola on fluorivetyhapon, kloorivetyhapon, fosforihapon, glukonihapon tai adipiinihapon suola.

30 5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 4 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että amiinisuola on N,N,N'-tris-(2-hydroksietyyli)-N'-oktadekyyli-1,3-diaminopropaanin suola.

35 6. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen käyttö, t u n n e t t u siitä, että oraalinen koostumus on hammastahnojen, geelien, suuvesien, suusuihkeiden, huuhtelutablettien, profylaksiatahnojen tai paikalliskäyttöön soveltuvien liuosten muodossa.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 755 847 (A 61 K 7/22), 2 600 709 (A 61 K 7/16), 2 918 133 (A 61 K 7/16).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 865 272 (C 07 c), 1 475 899 (A 61 K 7/16). USA(US) 3 083 143 (424-52).