(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118891028 A
(43)申请公布日 2024.11.01

(21)申请号 202380031122.4
(22)申请日 2023.03.07
(30)优先权数据
63/362,482 2022.04.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.27
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2023/052163 2023.03.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/194819 EN 2023.10.12
(71)申请人 舒万诺知识产权公司
地址 美国
(72)发明人 王一中 布雷德利·D·克雷格
(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司 11219
专利代理师 王潜 郭国清
(51)Int.Cl.
*A61K 8/19*(2006.01)
*A61K 8/21*(2006.01)
*A61Q 11/00*(2006.01)

权利要求书2页 说明书19页

(54)发明名称

口腔护理组合物、方法和套件

(57)摘要

一种水性口腔护理组合物包含钙、氟离子、柠檬酸离子和水。该组合物包含每3摩尔钙至少2摩尔柠檬酸离子,以及每1摩尔钙至少1摩尔氟离子。基于该组合物的总重量计,水以至少50重量%的量存在于该组合物中。该组合物是溶液。

CN 118891028 A

1.一种水性口腔护理组合物,所述水性口腔护理组合物包含:

钙;

氟离子;

柠檬酸离子;和

水;

其中所述组合物包含每3摩尔钙至少2摩尔柠檬酸离子;

其中所述组合物包含每1摩尔钙至少1摩尔氟离子;

其中基于所述组合物的总重量计,水以至少50重量%的量存在;并且

其中所述组合物是溶液。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中在形成所述组合物后所述组合物保持溶液至少2小时。

3.根据权利要求1至2中任一项所述的组合物,其中所述组合物具有介于2和11之间的pH。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含游离氟离子、包含钙和柠檬酸离子的络合物以及氟化钙纳米颗粒。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量计,钙以至少20ppm的量存在于所述组合物中。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,其中基于所述组合物的总重量计,氟离子以至少20ppm的量存在于所述组合物中。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的组合物,其中游离氟离子以至少50ppm的量存在于所述组合物中。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的组合物,其中所述组合物还包含水溶性磷酸盐。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的组合物,其中所述组合物还包含脱敏剂,所述脱敏剂包含可溶性钾盐。

10.一种制备水性口腔护理组合物的方法,所述方法包括:

在水溶液中使钙源与螯合剂反应以形成包含柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物的亚稳态水溶液;

在所述柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物沉淀之前,将水溶性氟盐添加到亚稳态溶液中。

11.根据权利要求10所述的方法,其中所述钙源包括氢氧化钙、乙酸钙、碳酸钙或碳酸氢钙。

12.根据权利要求10至11中任一项所述的方法,其中所述螯合剂包括柠檬酸。

13.根据权利要求10至12中任一项所述的方法,其中基于所述亚稳态溶液的总重量计,所述钙源以至少5ppm的量存在于所述亚稳态溶液中。

14.根据权利要求10至13中任一项所述的方法,其中水溶性氟化物溶液包含氟盐和水,并且其中所述氟盐包括氟化钠、氟化钾、氟化胺、氟化氨银或氟化铵。

15.根据权利要求10至14中任一项所述的方法,其中基于所述水溶性氟化物溶液的总重量计,所述氟盐以至少20ppm的量存在于所述水溶性氟化物溶液中。

16.根据权利要求10至15中任一项所述的方法,其中所述亚稳态水溶液包括过饱和亚稳态水溶液。

17.根据权利要求10至16中任一项所述的方法,其中将所述水溶性氟盐添加到所述亚稳态溶液中的步骤包括从形成所述亚稳态溶液起2分钟后或更短时间内添加所述水溶性氟盐。

18.根据权利要求10至17中任一项所述的方法,其中将所述水溶性氟盐添加到所述亚稳态溶液中包括从形成所述亚稳态溶液起数分钟后或更短时间内添加所述水溶性氟盐。

19.一种向患者的牙齿表面提供氟化物的方法,所述方法包括:

将根据权利要求1至9中任一项所述的水性口腔护理组合物施用于所述患者的牙齿表面。

20.根据权利要求19所述的方法,其中在施用所述水性口腔护理组合物之前,将所述水性口腔护理组合物掺入另一种组合物中。

21.一种牙膏组合物,所述组合物包含:

根据权利要求1至9中任一项所述的水性口腔护理组合物。

# 口腔护理组合物、方法和套件

## 背景技术

[0001] 具有氟离子和钙离子的口腔护理组合物已描述于例如美国专利10,064,802和10,682,300中。

## 具体实施方式

[0002] 几十年来,氟化物一直是专论漱口水、牙膏、涂剂等中的主要材料。最近,已经尝试掺入附加钙或磷酸根离子以帮助牙齿的再矿化和在牙齿结构内形成羟基磷灰石和氟磷灰石。常规材料所遇到的限制是多方面的。首先,尝试将钙离子和氟离子放入相同的水溶液中导致高度不溶性氟化钙的形成,该高度不溶性氟化钙在水中的溶解度仅为8ppm-10ppm并且通常将从溶液中沉淀出来。这限制了可放入水性组合物中以尝试并实现治疗益处的可用钙和氟离子。第二,过去已经在各种制剂中尝试添加如磷酸钙或甚至羟基磷灰石颗粒的化合物,但是围绕这些类型材料的问题在于为了在其内释放钙或磷酸盐,需要溶解牙齿结构的羟基磷灰石所需的相同生理pH,这是起反作用的。第三,添加其他期望的离子(诸如锌或锶)也导致具有最小离子生物利用度的不溶性氟化物。因此,在具有更多生物可利用离子的单一溶液中含有氟离子和钙和/或其他有益阳离子的制剂是期望的,因为此类组合物有益于那些离子在牙齿结构中的摄取,并提供附加益处(例如,抗微生物活性、牙齿的基质增强等)。

[0003] 术语“亚稳态”是指材料的准平衡状态,其中自由能的量大于平衡状态中包含的自由能的量。

[0004] 术语“过饱和的”是指其中含有比在平衡条件下可溶更多的溶质(例如,柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物)的组合物(例如,水溶液)。

[0005] 术语“化学络合物”是指由含有两种或更多种组成分子实体(离子的或不带电荷的)的松散键形成的分子实体,或对应的化学物质。络合物的组分之间的键通常比共价键弱。因此,术语“化学络合物”可以被认为是组分的任何组合,其中每种组分的分子被混合并且彼此弱结合。术语“化学络合物”不一定必须是组分之间的离子键或其他键。它也不包括络合物组分之间的共价键。

[0006] 术语“溶液”是指两种或更多种物质(溶剂和一种或多种溶质)的均匀混合物,其相对量可连续变化直至任何一种溶质在溶剂中的溶解度极限(在标准温度和压力条件下)。如本文所用,“溶液”不具有任何量的人类肉眼可见的溶质(例如,呈沉淀物的形式),但可包括人类肉眼不可见的纳米颗粒(例如,平均最长尺寸小于50纳米、小于20纳米或小于10纳米的颗粒)。

[0007] 术语“水溶液”是指其中水是溶剂的溶液。

[0008] 术语“游离氟离子”是指溶液中分离的氟离子(例如,溶液中未形成不溶性络合物或颗粒的氟离子的量),并且氟离子在溶液中的浓度可以通过具有氟离子选择性电极(氟离子探针)的计量仪来测定。

[0009] 在这些术语出现在说明书和权利要求书中的情况下,术语“包含”及其变化形式不

具有限制性含义。此类术语将被理解为暗示包括所述步骤或要素或者步骤或要素的组,但不排除任何其他步骤或要素或者步骤或要素的组。“由……组成”意指包括并限于短语“由……组成”之后的任何内容。因此,短语“由……组成”表示所列出的要素是必需的或强制性的,并且可以不存在其他要素。“基本上由……组成”意指包括在该短语之后列出的任何要素,并且限于不干扰或有助于在本公开中针对所列要素指定的活性或作用的其他要素。因此,短语“基本上由……组成”表示所列出的要素是必需的或强制性的,但其他要素是任选的,并且可以存在或可以不存在,这取决于它们是否实质性地影响所列出的要素的活性或作用。

[0010] 在本申请中,诸如“一个”、“一种”和“该”之类的术语并不旨在仅指单数实体,而是包括其特定示例可用于说明的一般类别。术语“一个”、“一种”和“该”可与短语“至少一个(种)”和“一个(种)或多个(种)”互换使用。短语“……中的至少一者”和“包括……中的至少一者”后跟列表是指列表中的项中的任何一项和列表中的两个或多个项的任何组合。

[0011] 术语“或”通常以其通常的含义使用,包括“和/或”,除非内容另有明确规定。

[0012] 术语“和/或”意指所列元素中的一种或全部或所列元素中的任意两种或更多种的组合。

[0013] 此外,在本文中,所有数字被假定为由术语“约”修饰。如本文中结合测量的量所使用的,术语“约”是指进行测量并进行与测量目的和所用测量设备的精度相称的护理水平的技术人员所预期的测量的量的变化。在本文中,“至多”一个数字(例如,至多50)包括该数字(例如,50)。

[0014] 同样在本文中,通过端点表述的数值范围包括该范围内包括的所有数字以及端点(例如,1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、5等)。

[0015] 在整个说明书中对“一个实施方案”、“实施方案”、“某些实施方案”或“一些实施方案”等的引用意味着结合该实施方案描述的特定特征、配置、组成或特性包括在本公开的至少一个实施方案中。因此,贯穿本说明书的此类短语在各个地方的出现不一定是指本公开的同一实施方案。此外,特定特征、配置、组成或特性可以以任何合适的方式组合在一个或多个实施方案中。

[0016] 本公开的上述概述并非旨在描述本公开的每个公开的实施方案或每种具体实施。以下描述更具体地举例说明了例示性实施方案。在整个申请的几个地方,通过示例列表提供指导,这些示例可以以各种组合使用。在每种情况下,所叙述的列表仅用作代表性的组,并且不应被解释为排他性列表。

[0017] 在一些实施方案中,本公开涉及当存在氟离子时稳定口腔护理溶液中可用的钙和其他离子的方法。这提供了递送离子以用于再矿化、抗微生物作用和在牙科和/或正畸组合物中的其他潜在效用的潜力。通常,本公开的方法采用特定顺序和时序的材料组合,以及柠檬酸(三官能羧酸)或在一些实施方案中羟乙膦酸(双膦酸结构)的螯合作用。令人惊讶地,已经发现某些组分的添加顺序和时序对于在口服应用可接受的pH范围内获得稳态溶液是至关重要的。

[0018] 在一些实施方案中,该方法可包括(在水溶液中)使钙源与螯合剂(例如,依替膦酸或柠檬酸)反应以形成柠檬酸钙、依替膦酸钙或依替膦酸钙水合物的亚稳态(例如,过饱和亚稳态)水溶液。然后,该方法可包括在形成亚稳态溶液后不久,将水溶性氟盐或盐溶液添

加到亚稳态溶液中。具体地,在一些实施方案中,可以在柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物沉淀之前将水溶性氟盐或盐溶液添加到亚稳态过饱和溶液中。在一些实施方案中,水溶性氟盐或盐溶液可以在形成过饱和亚稳态溶液的0.5分钟内、1.0分钟内、1.5分钟内、2.0分钟内、3.0分钟内或5.0分钟内添加到亚稳态过饱和溶液中。令人惊讶地,发现如果在该时间范围内添加氟盐溶液,则可形成具有柠檬酸离子、钙和单价离子的络合物的水溶液。观察到此类水溶液是澄清的,没有可见的沉淀物,并且在溶液中具有高达1000ppm的可测量的游离氟离子。然而,如果在该时间范围内不添加氟盐溶液,则发生不溶性柠檬酸钙的沉淀并且不形成络合物(即,必须在过饱和柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物沉淀之前添加氟离子)。

[0019] 在一些实施方案中,亚稳态溶液(例如,亚稳态过饱和溶液)可包含水以及钙源与螯合剂的反应产物。

[0020] 在一些实施方案中,用于亚稳态溶液的合适的钙源可包括氢氧化钙、乙酸钙、碳酸钙、碳酸氢钙或盐诸如硝酸钙的水合物。在一些实施方案中,合适的钙源可包括氢氧化钙或乙酸钙。

[0021] 在一些实施方案中,螯合剂可包括柠檬酸或依替膦酸。已经发现柠檬酸在比柠檬酸依替膦酸盐对应物更高的浓度下是稳定的。因此,在一些实施方案中,螯合剂可包括柠檬酸。在一些实施方案中,柠檬酸可以作为羧酸或膦酸与柠檬酸的混合物被包括。发现水溶液的钙离子需要每摩尔钙离子至少2摩尔螯合酸基团以形成稳态溶液,并且因此柠檬酸的三摩尔螯合官能团(羧酸或羧酸盐)是足够的。在不影响稳定性的情况下,可以采用附加螯合基团(例如,经由柠檬酸与附加酸的混合物或通过添加附加柠檬酸),但并非更少。

[0022] 在一些实施方案中,基于溶液的总重量计,钙源可以以至少0.0005重量%(或5百万分率(按重量计)(ppm))、至少0.005重量%(或50ppm)、至少0.05重量%(或500ppm)、至少0.5重量%或至少5.0重量%的量存在于亚稳态溶液(例如,亚稳态过饱和溶液)中;并且螯合剂可以使得钙离子与螯合酸性官能团的摩尔比为至少1:2的量存在于亚稳态溶液中;并且钙离子与柠檬酸的摩尔比不超过1.5:1。

[0023] 在一些实施方案中,基于溶液的总重量计,水可以以至少50重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%或至少99重量%的量存在于亚稳态溶液(例如,亚稳态过饱和溶液)中。

[0024] 在一些实施方案中,水溶性氟化物溶液可包含氟盐和水。合适的氟盐可包括氟化钠、氟化钾、氟化胺、氟化氨银(silver diamine fluoride)或氟化铵。在一些实施方案中,氟盐可包括氟化钠或氟化铵。发现与利用氟化钾相比,利用氟化钠和氟化铵可实现更高浓度的游离氟离子和更大的稳定性。

[0025] 在一些实施方案中,基于水溶性氟化物溶液的总重量计,氟盐可以以至少0.00024重量%(或2.4ppm)、至少0.0024重量%(或24ppm)、至少0.024重量%(或240ppm)、至少0.24重量%(或2400ppm)、至少2.4重量%、或至少5重量%的浓度存在于水溶性氟化物溶液中;并且基于水溶性氟化物溶液的总重量计,水可以以至少50重量%、至少70重量%、至少80重量%、至少90重量%或至少99重量%的量存在于水溶性氟化物溶液中。

[0026] 如前所讨论,本公开的方法可产生包含钙、氟离子和柠檬酸离子的水溶液。在一些实施方案中,水溶液可包含分散在溶液中的游离氟离子、包含钙和柠檬酸离子中的任一者或全部的络合物、和氟离子、以及稳定氟化钙($CaF_2$)纳米颗粒。这样的溶液可被认为是单部

分组合物。$CaF_2$纳米颗粒可以是稳定的。也就是说,它们保持悬浮或溶解在溶液中,使得纳米颗粒不会(或基本上不会)从溶液中生长或沉淀出来。

[0027] 在一些实施方案中,基于水溶液的总重量计,游离氟离子可以以至少0.0002重量%(或2.0ppm)、至少0.00024重量%(或2.4ppm)、至少0.001重量%(或10ppm)、至少0.002重量%(或20ppm)、至少0.01重量%(或100ppm)、至少0.05重量%或至少0.50重量%的量存在于水溶液中。在一些实施方案中,基于水溶液的总重量计,游离氟离子可以以高达1.0重量%、高达2.0重量%、高达5.0重量%或高达10重量%的量存在。

[0028] 在一些实施方案中,基于水溶液的总重量计,钙可以以至少0.0005重量%(或5ppm)、至少0.002重量%(或20ppm)、至少0.02重量%(或200ppm)、至少0.2重量%(或2,000ppm)或至少0.5重量%的量存在。在一些实施方案中,基于水溶液的总重量计,钙可以以高达1.0重量%、高达2.0重量%、高达5.0重量%或高达10重量%的量存在。

[0029] 在一些实施方案中,水溶液中柠檬酸离子与钙的摩尔比可以使得每3摩尔钙存在至少2摩尔柠檬酸离子。发现如果水溶液中柠檬酸离子与钙离子的摩尔比小于该值,则发生沉淀。

[0030] 在一些实施方案中,水溶液中氟离子与钙的摩尔比可以使得存在每1摩尔钙至少1摩尔氟离子。发现如果氟离子与钙的摩尔比小于该值,则发生沉淀。

[0031] 在一些实施方案中,水溶液可包括水作为溶剂以形成澄清溶液。在一些实施方案中,水可以以使得其占未被钙、氟离子和柠檬酸离子占据的水溶液重量的100重量%、至少90重量%、至少80重量%或至少70重量%的量存在于水溶液中。

[0032] 在一些实施方案中,水溶液可包含分散在其中的氟化钙纳米颗粒。纳米颗粒可具有小于50纳米(nm)、小于20nm、小于10nm或小于5nm的平均最长尺寸。在一些实施方案中,氟化钙纳米颗粒可以以使得纳米颗粒在水溶液中不可见(对于人类肉眼而言)的浓度和大小存在于水溶液中。

[0033] 在一些实施方案中,在制备水溶液以形成稳态溶液之后,可添加附加氟离子以实现溶液中更高浓度的游离氟离子。就此而言,可提供附加氟离子,使得基于形成后稳态水溶液的总重量计,存在至少附加0.1重量%、附加0.5重量%、附加1.0重量%、附加2.0重量%或附加5重量%的氟离子,直至氟盐的溶解度极限。

[0034] 如前所讨论,在一些实施方案中,本公开的口腔护理单部分组合物(例如,溶液)是水性组合物(例如,溶液),尽管它们可包括少量的一种或多种有机溶剂。有机溶剂的示例选自乙醇、异丙醇、二甲基亚砜(DMSO)、异戊二烯砜(IS)、丁二烯砜(BS)、戊间二烯砜(PS)、乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮(MEK)、甲基异丁基酮(MIBK)以及它们的组合。

[0035] 在一些实施方案中,水性口腔护理单部分组合物(例如,溶液)不含充当液体载体的有机溶剂(与用作香料或甜味剂的载体/溶剂的有机溶剂相反)。例如,某些添加剂可以作为在作为液体载体的有机溶剂中的溶液或分散体提供。如果在本公开的水性口腔护理单部分组合物(例如,溶液)中存在任何有机溶剂(其充当液体载体),则基于水性组合物(例如,溶液)的总重量计,其以小于5重量%的量存在。

[0036] 在一些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物为溶液,当水性口腔护理组合物在室温和大气压下储存在密封容器中时,其贮存稳定至少2个月、至少3个月、至少4个月、

至少5个月或至少6个月而没有沉淀(人类肉眼可检测到)。因此,本公开的水性口腔护理溶液可被储存并保持澄清(即,透明或半透明而没有任何浑浊)至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月或至少6个月。

[0037] 如前所述,本公开的水性口腔护理组合物可表现出上述稳定性,同时还具有口服应用可接受的pH。就此而言,水性口腔护理组合物可具有介于2和11或3和10之间的pH。

[0038] 在一些实施方案中,本公开的水性口腔护理单部分组合物(例如,溶液)可包含药学上可接受的缓冲剂。这种缓冲剂的类型和量可被选择成提供pH为至少3.0、至少3.5、至少4.0、至少4.5、至少5.0、至少5.5、至少6.0或至少6.5的口腔护理组合物(例如,溶液)。在某些实施方案中,这种缓冲剂的类型和量可被选择成提供pH高达10、高达9、高达8.5、高达7.5或高达7的口腔护理组合物(例如,溶液)。在某些实施方案中,这种缓冲剂的类型和量可被选择成提供pH为6.5至7.5或pH为7.0的口腔护理组合物(例如,溶液)。可包含多种合适的药学上可接受的缓冲剂。示例包括乙酸盐(例如,乙酸钠)、碳酸钠、柠檬酸盐(例如柠檬酸钠)、酒石酸盐、甘氨酰甘氨酸、组氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠、三(羟甲基)-氨基甲烷、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸二氢钾或它们的混合物。

[0039] 本公开的水性口腔护理单部分组合物(例如溶液)除了氟离子源之外还可包含一种或多种活性剂。当包括时,一种或多种附加活性剂通常但不总是包括在口腔中对牙齿、牙龈、脸颊、舌头、腭等的障碍、疾病或病症具有活性的一种或多种活性剂。

[0040] 在一些实施方案中,本公开的溶液还可包含磷酸盐。磷酸盐可以以水溶性磷酸盐诸如磷酸铵、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钠、三(羟甲基)-氨基甲烷、磷酸钾、磷酸氢钾、磷酸二氢钾或它们的混合物的形式存在。

[0041] 为了形成氟磷灰石,除了钙和氟离子之外,还需要存在磷酸盐。尽管唾液中可存在低水平的磷酸盐,但期望具有附加磷酸盐源。发现可将磷酸盐添加到本公开的组合物中而不破坏上文所讨论的稳定益处。

[0042] 可采用的附加活性剂的示例包括一种或多种增白剂、抗牙结石剂、再矿化剂、亚锡源、抗微生物剂、抗氧化剂、唾液刺激剂、口气清新剂、抗牙斑剂、抗炎剂、$H_2$拮抗剂、脱敏剂、营养物质和蛋白质。如果需要,可以使用此类附加活性剂的各种组合。当采用时,一种或多种附加活性剂将通常以足以实现附加活性剂预期效果的量使用。

[0043] 当采用时,抗微生物剂可包括多种口腔可接受的抗微生物剂。示例包括三氯生、8-羟基喹啉、锌离子、亚锡离子、二价铜化合物、邻苯二甲酸及其盐、季铵化合物、血根碱、水杨酰苯胺、水杨酸、百里香酚、丁子香酚、新霉素、卡那霉素、克林霉素、阿莫西林、四环素、强力霉素、米诺环素、甲硝唑、氯己定等。

[0044] 当采用时,抗氧化剂可以是多种口腔可接受的抗氧化剂。示例包括丁基化羟基茴香酮、丁基化羟基甲苯、维生素A、类胡萝卜素、维生素E、类黄酮、多酚、抗坏血酸或其盐、叶绿素、褪黑激素等。

[0045] 当采用时,唾液刺激剂可以是多种口腔可接受的唾液刺激剂。示例包括乳酸、琥珀酸、抗坏血酸、己二酸、富马酸和酒石酸。

[0046] 当采用时,口气清新剂可以是多种口腔可接受的口气清新剂。示例包括锌盐,诸如葡萄糖酸离子、柠檬酸离子、亚氯酸离子、α-紫罗酮等的锌盐。

[0047] 当采用时,抗牙斑剂可以是多种口腔可接受的抗牙斑剂。示例包括亚锡盐、铜盐、

镁盐或锶盐、聚二甲基硅氧烷共聚醇诸如十六烷基聚二甲基硅氧烷共聚醇、木瓜蛋白酶、葡糖淀粉酶、葡糖氧化酶、尿素、乳酸钙、甘油磷酸钙、聚丙烯酸锶等。抗牙斑剂的其他示例包括生物膜抑制剂,特别是美国专利号8,968,709(Yang等人)中所述的那些。

[0048] 当采用时,抗炎剂可以是多种口腔可接受的抗炎剂。示例包括类固醇诸如氟轻松和氢化可的松,非类固醇抗炎药诸如酮咯酸、氟比洛芬、布洛芬、萘普生、吲哚美辛、双氯酚酸、依托度酸、吲哚美辛、舒林酸、痛灭定(tomlmetin)、酮洛芬、非诺洛芬、吡罗昔康、纳丁美酮、乙酰水杨酸、水杨酸、二氟苯水杨酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、羟基保泰松、保泰松等。

[0049] 当采用时,$H_2$拮抗剂可以是多种口腔可接受的$H_2$拮抗剂。示例包括西咪替丁、丙炔替丁、雷尼替丁、硫替丁、卢皮替丁、多奈替丁(denetidine)、法莫替丁、罗沙替丁、哌芳酯丁、兰替丁、唑替丁、尼扎替丁、咪芬替丁、雷索替丁、拉伏替丁、比芬替丁、舒福替丁、乙溴替丁、英普咪定等。

[0050] 当采用时,脱敏剂可以是多种口腔可接受的脱敏剂。示例包括柠檬酸钾、氯化钾、酒石酸钾、碳酸氢钾、草酸钾、硝酸钾、锶盐、精氨酸、乙酰水杨酸或其盐、水杨酸或其盐、可待因、对乙酰氨基酚等。

[0051] 在一些实施方案中,可采用任何数量的附加常规口腔可接受的再矿化剂。

[0052] 当采用时,营养物质可以是多种口腔可接受的营养物质。示例包括维生素,诸如维生素C、维生素D、硫胺素、核黄素、叶酸、烟酰胺、烟酸、吡哆醇、生物类黄酮等,补充剂,诸如氨基酸、抗脂肪肝剂、鱼油、多不饱和脂肪酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、辅酶Q10、泛醌;矿物质诸如钾等。

[0053] 当采用时,蛋白质可包括多种口腔可接受的蛋白质。示例包括乳蛋白质、产生酶的过氧化物、淀粉酶、木瓜蛋白酶、葡糖淀粉酶、葡萄糖氧化酶等。

[0054] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理单部分组合物(例如,溶液)可任选地包含增稠剂以提供具有合适粘度的组合物(例如,溶液)以允许期望的施用方法。例如,可以使用足够量的合适的增稠剂来实现组合物(例如,溶液)粘度,该粘度足以将组合物(例如,溶液)保持在倒置的口承牙托施用装置中达至多四分钟(专业施用氟化物处理的典型时间),并且仍然足够流体化以具有牙科操作者可接受的处理特性(例如,当分配到牙科牙托施用装置中时)。或者,可使用足量的合适的增稠剂以实现足以涂在牙齿表面上的粘度。或者,可使用足量的合适的增稠剂以实现足以作为稠凝胶/胶/条粘附到牙齿表面的粘度。

[0055] 在某些实施方案中,增稠剂的类型和量可被选择成提供在1.0/秒的剪切速率下粘度为至少0.05帕斯卡秒的口腔护理组合物(例如,溶液)。在某些实施方案中,增稠剂的类型和量被选择成提供在1.0/秒的剪切速率下粘度为至多0.5帕斯卡秒的口腔护理组合物(例如,溶液)。在某些实施方案中,增稠剂的类型和量被选择成提供在1.0/秒的剪切速率下粘度为至多500帕斯卡秒或至多5000帕斯卡秒的口腔护理组合物(例如,溶液)。

[0056] 在某些实施方案中,增稠剂可以以介于0.1重量%和10重量%或0.1重量%和5重量%之间的量存在于口腔护理单部分组合物(例如,溶液)中。在某些实施方案中,基于水性组合物(例如溶液)的总重量计,增稠剂以小于2.5重量%的量存在于口腔护理单部分组合物(例如溶液)中。在某些实施方案中,基于水性组合物(例如,溶液)的总重量计,增稠剂以至少0.5重量%的量存在。

[0057] 合适的增稠剂通常是一般对人体摄入安全(FDA批准用于内用)、不结合氟离子并

且不显著影响氟离子的生物利用度的那些增稠剂。

[0058] 在某些实施方案中,增稠剂选自天然树胶、水溶性纤维素衍生物(诸如羟乙基纤维素、羧酸甲基纤维素)、无机填料(诸如胶体二氧化硅、热解法二氧化硅、氧化铝、二氧化钛和氧化锌)、环氧烷聚合物(例如,聚乙二醇、聚丙二醇以及聚乙二醇与聚丙二醇的共聚物)、改性水溶性淀粉、交联剂聚丙烯酸、以及它们的组合。

[0059] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)可包含一种或多种任选的添加剂,包括调味剂(即,香料)和甜味剂。其他任选的添加剂包括表面活性剂。如果需要,可以使用此类添加剂的各种组合。其他任选的添加剂包括防腐剂。

[0060] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)可包含表面活性剂。通常,这种表面活性剂为阴离子表面活性剂,其示例包括聚山梨醇酯、甘油、基于聚甘油的表面活性剂或它们的组合物。当存在时,表面活性剂可以任何合适的量使用,最通常以足以赋予润湿性的量使用。基于水性组合物(例如,溶液)的总重量计,合适的量通常为0.1重量%至5.0重量%。

[0061] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)可包含防腐剂,诸如山梨酸钾、CPC、CHG、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和任何其他基于对羟基苯甲酸酯的防腐剂和混合物。基于水性组合物(例如,溶液)的总重量计,合适的量通常为0.001重量%至5.0重量%。

[0062] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)被包括在套件中。通常,这种套件包括用于口腔护理组合物(例如,溶液)的施用装置(例如,牙刷、棉签)。这种施用装置可被整合到其中具有口腔护理组合物(例如,溶液)的容器中。

[0063] 在某些实施方案中,口腔护理组合物(例如,溶液)被设置在单独的密封单位剂量容器中。在使用中,这种单独密封的单位剂量容器的密封被破坏,并且组合物(例如,溶液)用施用装置拾取并且组合物(例如,溶液)被施用到牙齿表面。

[0064] 在某些实施方案中,口腔护理组合物(例如,溶液)被设置在多剂量容器中。在使用中,可将一滴组合物(例如,溶液)分配到牙托、塑料片、纸片、碟、孔、盘等上,并且用施用装置拾取组合物(例如,溶液)并将组合物(例如,溶液)施用到牙齿表面。

[0065] 在某些实施方案中,套件还可包括牙科修复剂、牙托、碟、孔或盘中的一者或多者。牙科修复剂的示例包括但不限于粘合剂、底漆、粘固剂、衬片、密封剂、汞合金、树脂、树脂复合材料、玻璃离聚物、树脂改性的玻璃离聚物、玻璃陶瓷、陶瓷、金属、塑料或它们的组合。

[0066] 可使用本领域技术人员已知的任何技术制备本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)。在某些实施方案中,组分可以如上所述一起添加并溶解。

[0067] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)用于向患者的牙齿表面提供氟化物的方法中。该方法包括将本文所述的水性口腔护理组合物(例如,溶液)施用于患者的牙齿表面。可单独施用水性口腔护理组合物,或可在施用前将水性口腔护理组合物掺入另一组合物(例如牙膏、漱口水、涂剂)中。

[0068] 本公开还提供了诸如向患者的牙齿表面提供氟离子和钙,以及降低例如龋齿的发生率的方法。此类方法涉及将如本文所述的水性口腔护理单部分组合物施用于患者的牙齿表面。

[0069] 在某些实施方案中,施用水性口腔护理单部分组合物(例如,溶液)包括将口腔护

理单部分组合物(例如,溶液)涂在患者的牙齿表面上。

[0070] 在某些实施方案中,施用水性口腔护理单部分组合物(例如,溶液)包括将口腔护理单部分组合物(例如,溶液)分配到牙托中并将其中具有口腔护理单部分组合物(例如,溶液)的牙托附接到患者的牙齿表面。在某些实施方案中,牙托包括正畸矫正器治疗牙托。

[0071] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)用于在有需要的患者中降低龋齿发生率(例如,通过预防或阻止龋齿)的方法中。该方法包括将本文所述的水性口腔护理组合物(例如,溶液)施用于患者的牙齿表面。

[0072] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)用于在有需要的患者中降低牙本质敏感性和/或牙根敏感性(例如,在腔治疗期间和/或在暴露的牙根上)的方法中。该方法包括将本文所述的水性口腔护理组合物(例如,溶液)施用于患者的牙齿表面。

[0073] 在某些实施方案中,本公开的水性口腔护理组合物(例如,溶液)用于治疗患者的牙齿表面的方法中。该方法包括将本文公开的水性口腔护理单部分组合物(例如,溶液)施用于患者的牙齿表面以形成经处理的牙齿表面,并且任选地将牙科修复剂施用于经处理的牙齿表面。

[0074] 在某些实施方案中,用本文所述的方法处理的患者的牙齿表面包括牙釉质、牙本质、牙骨质、牙根或它们的组合。

[0075] 在上述方法的某些实施方案中,施用包括将口腔护理组合物(例如,溶液)涂在患者的牙齿表面上。在上述方法的某些实施方案中,施用包括将口腔护理组合物(例如,溶液)分配到牙托(例如正畸矫正器治疗牙托)中,并且将其中具有口腔护理组合物(例如,溶液)的牙托附接到患者的牙齿表面。

[0076] 在上述方法的某些实施方案中,口腔护理组合物(例如,溶液)在施用于牙齿表面后随后干燥(例如,使用流动空气)。

[0077] 在上述方法的某些实施方案中,口腔护理组合物(例如,溶液)随后用棉、纸和任何其他擦拭材料擦拭,以在施用于牙齿表面后去除牙齿表面上过量的口腔护理组合物(例如,溶液)。

[0078] 在上述方法的某些实施方案中,该方法还包括将牙科修复剂放置在施用有口腔护理组合物的牙齿表面上。在上述方法的某些实施方案中,该方法还包括将口腔护理组合物和牙齿修复剂合并以形成牙齿修复组合物,并且然后将牙齿修复组合物施用于牙齿。牙科修复剂的示例包括但不限于粘合剂(诸如3M SCOTCHBOND通用粘合剂,购自美国明尼苏达州圣保罗3M公司(3M Company of St. Paul, MN, USA))、底漆、粘固剂(诸如3M RelyX UNICEM 2 AUTOMIX自粘树脂粘固剂,购自美国明尼苏达州圣保罗3M公司)、衬片(例如3M ESPE VITREBOND Plus光固化玻璃离聚物衬片/基座)、密封剂、汞合金、树脂、树脂复合材料(3M FILTEK Z250通用修复剂)、玻璃离聚物(诸如3M KETAC Universal APLICAP玻璃离聚物修复剂)、树脂改性的玻璃离聚物(诸如RelyX Luting Plus RMGI粘固剂)、玻璃陶瓷、陶瓷、金属、塑料或它们的组合。

[0079] 在上述方法的某些实施方案中,在干燥牙齿上的口腔护理组合物后,该方法还可包括在干燥的口腔护理组合物上涂覆透湿性聚合物层,以例如允许水分渗透以治疗初期龋齿、白斑等。

[0080] 实施例

[0081] 表1

[0082] 材料列表

[0083]

| 缩写/名称 | 描述 | 来源 |
|---|---|---|
| $NH_4F$ | 氟化铵 | 霍尼韦尔公司（Honeywell） |
| 精氨酸 | L-精氨酸 | 威达优尔公司（VWR） |
| BHT | 丁基化羟基甲苯 | 西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich) |
| $Ca(OH)_2$ | 氢氧化钙 | 威达优尔公司 |
| $Ca(NO_3)_2 \cdot 4\ H_2O$ | 四水合硝酸钙 | 威达优尔公司 |
| 纤维素胶 | 羧甲基纤维素钠（CMC）；AQUALON CMC 7MF | 亚什兰化工（Ashland Chemical） |
| 柠檬酸 | 柠檬酸，无水 ACS | 威达优尔公司 |
| CPQ | 樟脑醌 | 西格玛奥德里奇 |
| DPIHFP | 二苯基碘鎓六氟磷酸盐 | 阿法埃莎（Alfa Aesar） |
| EDMAB | 4-(N,N-二甲基氨基)苯甲酸乙酯 | 西格玛奥德里奇 |
| EDMOA | 2-乙基-9,10-二甲氧基蒽 | 西格玛奥德里奇 |
| 依替膦酸（60%水溶液） | 1-羟基亚乙基-1,1-二膦酸；HEDP；CAS 号 2809-21-4 | 西格玛奥德里奇 |

[0084]

| | | |
|---|---|---|
| $FeCl_3.6H_2O$ | 六水合氯化铁(III) | 威达优尔公司 |
| 富马酸 | 富马酸（99%） | 威达优尔公司 |
| 热解法二氧化硅 | AEROSIL R812S，疏水性热解法二氧化硅 | 赢创工业集团（Evonik Industries） |
| GDMA | 甘油二甲基丙烯酸酯 | 西格玛奥德里奇 |
| CDMA | 如美国专利号 5,922,786（Mitra 等人）的制备实施例 2 中所述的柠檬酸与甲基丙烯酸 2-异氰酸基乙酯之间的反应产物。 | 3M 内部制备 |
| CDMA/GDMA | GDMA 和 CDMA 的混合物（50/50） | 3M 内部制备 |
| 甘油 | 甘油（USP，食品级） | 嘉吉公司（Cargill） |
| HEMA | 甲基丙烯酸 2-羟乙酯 | 西格玛奥德里奇 |
| HEC250 | 羟乙基纤维素；HEC250 pharm M 级 | 亚什兰集团公司（Ashland） |
| $KNO_3$ | 硝酸钾 | 威达优尔公司 |
| $KH_2PO_4$ | 磷酸二氢钾 | 斯百全化学公司(Spectrum Chemical） |
| KF | 氟化钾 | 斯百全化学公司 |
| $K_2S_2O_8$ | 过硫酸钾 | 西格玛奥德里奇 |
| $K_2SO_4$ | 硫酸钾 | 斯百全化学公司 |
| 山梨酸钾 | 山梨酸钾，粉末，FCC | 斯百全化学公司 |
| 马来酸 | 马来酸，FCC | 斯百全化学公司 |

[0085]

| | | |
|---|---|---|
| RelyX™ Luting Plus RMGI | RelyX™ Luting Plus 树脂改性的玻璃离聚物粘固剂 | 3M 公司 |
| ZEODENT 165 | ZEODENT 165 水合二氧化硅 | 赢创二氧化硅公司（Evonik Silica） |
| SIDENT 9 | SIDENT 9 研磨二氧化硅 | 赢创工业集团 |
| 二氧化硅/氧化锆填料 | 如美国专利号 4,503,169（Randklev）中所述制备硅烷处理的氧化锆-二氧化硅（Zr-Si）填料。 | 3M 内部制备 |
| 柠檬酸钠 | 柠檬酸钠，无水，FCC | 斯百全化学公司 |
| $Na_2HPO_4$ | 磷酸氢钠 | 斯百全化学公司 |
| 月桂基硫酸钠 | 月桂基硫酸钠 | 梯希爱（TCI） |
| $Na_3PO_4$ | 磷酸钠 | 斯百全化学公司 |
| 糖精钠 | 糖精钠 | 斯百全化学公司 |
| 苯甲酸钠 | 苯甲酸钠，粉末，FCC | 斯百全化学公司 |
| NaF | 氟化钠 | 斯百全化学公司 |
| 山梨糖醇 | 山梨糖醇，粉末，FCC | 斯百全化学公司 |
| 留兰香风味剂 | 留兰香风味剂 | 美国国际香精香料公司（International Flavor & Fragrances Inc.） |
| 三氯蔗糖 | 三氯蔗糖，FCC，98%-102% | 斯百全化学公司 |
| SR454 | 乙氧基化(3)三羟甲基丙烷三丙烯酸酯 | 沙多玛美国公司（Sartomer Americas） |
| 酒石酸 | L-酒石酸 | 威达优尔公司 |
| $TiO_2$ | 氧化钛 | 杜邦（DUPONT） |
| VBCP | 如美国专利号 5,130,347 实施例 11 中所述制备的甲基丙烯酸 2-异氰酸基乙酯与丙烯酸和衣康酸的共聚物的反应产物。 | 3M 内部制备 |

[0086] 实施例制备规程

[0087] 用于制备实施例的一般规程是按照下面的顺序根据以下表和描述将测量的成分合并。首先将钙化合物溶解于水中,随后添加柠檬酸(或其他螯合剂,例如依替膦酸),将混合物充分混合以形成溶液。接下来添加含氟离子的化合物并充分混合。对于一些实施例,使用替代但等效的规程:分别制备钙化合物和柠檬酸(或替代螯合剂)的水溶液,并且然后与含氟离子的化合物的第二水溶液混合以实现期望浓度的成分。添加的关键顺序是首先制备包含柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物(或足够的螯合剂)的亚稳态水溶液,并且然后通常在5分钟内添加含氟离子的化合物。观察实施例溶液至少24小时以确保它们保持为溶液并且没有形成沉淀物。本发明的工作实施例是稳定的并且没有形成沉淀物。比较例不是稳态溶液,因为它们有时立即或至少在制备的24小时内形成可见的沉淀物。

[0088] 表2

[0089] 实施例EX-1A-EX-1E和比较例CEx.A

[0090]

| 具有 $NH_4F$ 的实施例 | EX-1A | EX-1B | EX-1C | EX-1D | EX-1E | CEx.A |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| $Ca(OH)_2$ | 1.58 | 0.79 | 0.72 | 0.71 | 0.79 | 0.79 |
| 柠檬酸 | 4.12 | 3.00 | 1.45 | 2.12 | 2.06 | 2.06 |
| $NH_4F$ | 1.58 | 0.79 | 0.72 | 0.71 | 0.790 | 0.79 |
| 富马酸 | - | - | 0.48 | - | - | - |
| 水 | 92.72 | 95.42 | 96.64 | 96.45 | 96.36 | 96.36 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100 | 100.0 |
| $Ca(OH)_2$ 摩尔数 | 0.0213 | 0.0107 | 0.0097 | 0.0096 | 0.0107 | 0.0107 |
| 柠檬酸摩尔数 | 0.0214 | 0.0156 | 0.0075 | 0.0110 | 0.0107 | 0.0107 |
| $NH_4F$ 摩尔数 | 0.0427 | 0.0213 | 0.0194 | 0.0192 | 0.0213 | 0.0213 |
| 柠檬酸离子:钙摩尔比 | 1.01 | 1.46 | 0.78 | 1.15 | 1.01 | 1.01 |
| 氟离子:钙摩尔比 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 | 2.00 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否* |

[0091] “是”表示实施例是稳态溶液,并且未观察到沉淀物。

[0092] “否”表示观察到沉淀物,并且因此比较例不是稳态溶液。

[0093] *CEx.A具有与EX-1E相等的含量。然而,CEx.A是比较例,因为没有遵循适当的添加顺序,成分几乎同时全部组合。在添加含氟离子的化合物之前,不首先形成包含柠檬酸钙的亚稳态水溶液,因此形成沉淀物。

[0094] 表3

[0095] 实施例EX-1H、EX-4A、EX-4B和比较例CEx.B-CEx.D

[0096]

| 具有 $NH_4F$ 的实施例 | EX-1H | EX-4A | EX-4B | CEx.B | CEx.C | CEx.D |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| $Ca(OH)_2$ | 1.19 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.71 | 0.78 |
| 柠檬酸 | 2.10 | 1.45 | 1.45 | 1.45 | - | 1.45 |
| 马来酸 | • | • | • | - | 2.23 | - |
| $NH_4F$ | 1.18 | 0.61 | 0.58 | 0.018 | 0.71 | - |
| 水 | 95.53 | 97.16 | 97.18 | 97.78 | 96.34 | 97.77 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| $Ca(OH)_2$ 摩尔数 | 0.0160 | 0.0105 | 0.0105 | 0.0105 | 0.0096 | 0.0106 |
| 马来酸摩尔数 | • | • | • | - | 0.0192 | - |
| 柠檬酸摩尔数 | 0.0109 | 0.0075 | 0.0075 | 0.0075 | 0.0000 | 0.0076 |
| $NH_4F$ 摩尔数 | 0.0319 | 0.0166 | 0.0158 | 0.0005 | 0.0192 | - |
| 马来酸盐离子:钙摩尔比 | • | • | • | - | 2.00 | - |
| 柠檬酸离子:钙摩尔比 | 0.68 | 0.72 | 0.72 | 0.72 | - | 0.72 |
| 氟离子:钙摩尔比 | 1.99 | 1.57 | 1.50 | 0.05 | 2.00 | 0.00 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | 否 |

[0097] 表4A

[0098] 实施例EX-1F、EX-1G、EX-1J、EX-2A、EX-2B。

[0099]

| 具有 NaF 的实施例 | EX-1F | EX-1G | EX-1J | EX-2A | EX-2B |
|---|---|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| $Ca(OH)_2$ | 1.19 | 0.73 | 1.17 | 0.78 | 0.78 |
| 柠檬酸 | 2.10 | 2.86 | 2.07 | 1.45 | 1.45 |
| NaF | 1.36 | 0.83 | 2.67 | 0.44 | 0.67 |
| 水 | 95.35 | 95.57 | 94.08 | 97.37 | 97.10 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| $Ca(OH)_2$ 摩尔数 | 0.0160 | 0.0099 | 0.0158 | 0.0105 | 0.0105 |
| 柠檬酸摩尔数 | 0.0109 | 0.0149 | 0.0108 | 0.0075 | 0.0075 |
| NaF 摩尔数 | 0.0324 | 0.0198 | 0.0636 | 0.0105 | 0.0160 |
| 柠檬酸离子:钙摩尔比 | 0.68 | 1.50 | 0.68 | 0.72 | 0.72 |
| 氟离子:钙摩尔比 | 2.02 | 2.00 | 4.03 | 1.00 | 1.52 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |

[0100] 表4B

[0101] 实施例EX-1K-EX-1N和比较例CEx.E

[0102]

| 具有 NaF 和 $NH_4F$ 的实施例 | EX-1K | EX-1L | EX-1M | EX-1N | CEx.E |
|---|---|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| $Ca(OH)_2$ | 3.16 | 0.72 | 2.37 | - | 0.78 |
| Ca(NO3)2· 4 H2O | • | - | - | 2.29 | - |
| 柠檬酸 | 8.24 | 1.27 | 6.18 | 2.80 | 1.45 |
| $NH_4F$ | 3.16 | - | 2.37 | • | • |
| NaF | - | 0.82 | - | 0.81 | 0.02 |
| 水 | 85.44 | 97.20 | 89.08 | 94.08 | 97.70 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 钙摩尔数 | 0.0426 | 0.0097 | 0.0320 | 0.0097 | 0.0105 |
| 柠檬酸摩尔数 | 0.0429 | 0.0066 | 0.0322 | 0.0146 | 0.0075 |
| 氟离子摩尔数 | 0.0853 | 0.0196 | 0.0640 | 0.0194 | 0.0005 |
| 柠檬酸离子:钙摩尔比 | 1.01 | 0.68 | 1.01 | 1.51 | 0.72 |
| 氟离子:钙摩尔比 | 2.00 | 2.02 | 2.00 | 2.00 | 0.05 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 |

[0103] 表5

[0104] 实施例EX-1I、EX-3A、EX-3B、EX-3C和比较例CEx.F。

[0105]

| 具有 KF 和依替膦酸的实施例 | EX-1I | EX-3A | EX-3B | EX-3C | CEx.F |
|---|---|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| $Ca(OH)_2$ | 1.19 | 0.78 | 0.78 | 0.074 | 0.78 |
| 柠檬酸 | 2.10 | 1.45 | 1.45 | - | 1.45 |
| 依替膦酸 | • | • | - | 0.410 | - |
| KF | 1.86 | 0.61 | 0.92 | 0.115 | 0.03 |
| 水 | 94.85 | 97.16 | 96.80 | 99.40 | 97.70 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| $Ca(OH)_2$ 摩尔数 | 0.0160 | 0.0105 | 0.0105 | 0.0010 | 0.0105 |
| 柠檬酸摩尔数 | 0.0109 | 0.0075 | 0.0075 | - | 0.0075 |
| 依替膦酸摩尔数 | • | • | - | 0.0020 | - |
| KF 摩尔数 | 0.0320 | 0.0106 | 0.0158 | 0.0020 | 0.0005 |
| 柠檬酸离子:钙摩尔比 | 0.68 | 0.72 | 0.72 | - | 0.72 |
| 依替膦酸:钙摩尔比 | • | • | - | 2.01 | - |
| 氟离子:钙摩尔比 | 2.00 | 1.00 | 1.50 | 2.00 | 0.05 |
| 稳定且无沉淀物 | 是 | 是 | 是 | 是 | 否 |

[0106] 实施例中的游离氟离子的测量

[0107] 在具有Cole Parmer氟离子选择性电极的Mettler Toledo计量仪上测量各种实施例中的游离氟离子。在测量实施例的游离氟离子含量之前,首先使用TISAB II(总离子强度调节缓冲剂II,购自西格玛奥德里奇)用百万分率(ppm)氟离子标准校准氟离子选择性电极。将实施例溶液与5ml TISAB II溶液混合,并通过将电极插入每个实施例的溶液中用氟离子电极测量这些溶液中氟离子的ppm浓度,并使其稳定2分钟,然后记录溶液中游离氟离子的百万分率(ppm)。

[0108] 表6

[0109] 实施例EX-1A、EX-1K、EX-1L的游离氟离子测量

[0110]

| 测量游离 $F^-$ 的实施例 | EX-1A | EX-1K | EX-1L |
|---|---|---|---|
| 柠檬酸离子:钙摩尔比 | 1.01 | 1.01 | 0.68 |
| 氟离子:钙摩尔比 | 2.00 | 2.00 | 2.02 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 | 是 |
| 溶液中的游离氟离子 ppm | 1110ppm | 1970ppm | 798ppm |

[0111] 以各种水平将磷酸盐添加到稳定的钙实施例中

[0112] 表7表明,向实施例EX-1F中添加不同水平的磷酸盐在包含钙、柠檬酸离子和氟离子的稳定络合物的存在下不形成沉淀物。

[0113] 表7

[0114] 添加了不同水平的磷酸盐的实施例EX-1F。

[0115]

| | EX-1F-P1 | EX-1F-P2 | EX-1F-P3 | EX-1F-P4 | EX-1F-P5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| 实施例 EX-1F | 87.5 | 87.5 | 87.5 | 33.3 | 20.0 |
| 1.0 重量/重量% $KH_2PO_4$ 水溶液 | 12.5 | - | - | - | - |
| 1.0 重量/重量% $Na_2HPO_4$ 水溶液 | - | 12.5 | - | - | - |
| 1.0 重量/重量% $Na_3PO_4$ 水溶液 | - | - | 12.5 | 66.7 | 80.0 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 | 是 | 是 | 是 |

[0116] 硝酸钾(牙齿脱敏剂)的添加

[0117] 表8表明,向各种工作实施例(实施例EX-1F、EX-1H和EX-1I)中添加作为脱敏剂的硝酸钾($KNO_3$)在包含钙、柠檬酸离子和氟离子的稳定络合物的存在下不形成沉淀物。将0.25克量的$KNO_3$添加到5克这些工作实施例的每一者中。将硝酸盐溶解,并且将溶液保持澄清且无沉淀。

[0118] 表8

[0119] 添加了$KNO_3$的实施例EX-1F、EX-1H和EX-1I。

[0120]

| | EX-1F-N1 | EX-1H-N1 | EX-1I-N1 |
|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| EX-1F（含有 NaF） | 95.0 | - | - |
| EX-1H（含有 $NH_4F$） | - | 95.0 | - |
| EX-1I（含有 KF） | - | - | 95.0 |
| $KNO_3$ | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 硝酸盐溶解，无沉淀 | 是 | 是 | 是 |

[0121] 包含稳定的钙络合物加上添加剂的实施例的延长稳定性

[0122] 表9显示出包含实施例EX-1A的稳定的钙络合物与可用于牙科组合物的各种附加成分组合的若干实施例的延长的稳定性。在所有实施例中,即使在室温(RT)下数月(mo.)后也没有观察到沉淀。

[0123] 表9

[0124] 具有各种附加成分的实施例EX-1A的延长的稳定性。

[0125]

| | EX-1A（原液） | $FeCl_3(6H_2O)$ | $KH_2PO_4$ | 精氨酸 | 山梨酸钾 | 总计 | 稳定性 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 实施例 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 没有沉淀 |
| EX-1A-1 | 99.5 | 0.5 | - | - | - | 100.0 | >2 mo. RT |
| EX-1A-2 | 99.0 | 1.0 | - | - | - | 100.0 | >2 mo. RT |
| EX-1A-3 | 94.8 | 0.5 | 4.7 | - | - | 100.0 | >2 mo. RT |
| EX-1A-4 | 90.9 | - | - | 9.1 | - | 100.0 | >5 mo. RT |
| EX-1A-5 | 87.0 | - | 8.7 | 4.3 | - | 100.0 | >5 mo. RT |
| EX-1A-6 | 95.3 | - | 4.7 | - | - | 100.0 | >4 mo. RT |
| EX-1A-7 | 94.4 | 0.9 | 4.7 | - | - | 100.0 | >2 mo. RT |
| EX-1A-8 | 99.9 | - | - | - | 0.1 | 100.0 | >5 mo. RT |
| EX-1A-9 | 99.5 | - | - | - | 0.5 | 100.0 | >5 mo. RT |

[0126] 牙膏实施例

[0127] 表10显示出使用稳定的钙、柠檬酸离子、氟离子络合物实施例EX-1F和EX-1J作为原液溶液制备的示例性牙膏组合物实施例EX-1F-TP和EX-1J-TP。

[0128] 表10

[0129] 牙膏实施例EX-1F-TP和EX-1J-TP。

[0130]

| | EX-1F-TP | EX-1J-TP |
|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% |
| EX-1F（原液溶液） | 40.96 | - |
| EX-1J（原液溶液） | - | 40.95 |
| 纤维素胶 | 0.71 | 0.72 |
| 甘油 | 8.14 | 8.19 |
| 山梨糖醇 | 26.55 | 26.52 |
| 留兰香风味剂 | 1.01 | 1.02 |
| 月桂基硫酸钠 | 0.80 | 0.82 |
| $TiO_2$ | 0.73 | 0.72 |
| 糖精钠 | 0.27 | 0.28 |
| ZEODENT 165 二氧化硅 | 6.60 | 6.61 |
| SIDENT 9 二氧化硅 | 14.22 | 14.17 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 |

[0131] 漱口剂实施例

[0132] 表11显示出使用稳定的钙、柠檬酸离子、氟离子络合物实施例EX-1F作为原液溶液制备的示例性漱口剂制剂EX-1F-MW。

[0133] 表11

[0134] 漱口剂实施例EX-1F-MW

[0135]

| 组分 | 重量/重量% |
|---|---|
| EX-1F（原液溶液） | 82.99 |
| 羟乙基纤维素 | 0.10 |
| 甘油 | 15.77 |
| 苯甲酸钠 | 0.11 |
| 柠檬酸钠 | 0.88 |
| 三氯蔗糖 | 0.15 |
| 总计 | 100.0 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 |

[0136] 用于牙科组合物的原液溶液

[0137] 表12显示出使用实施例EX-1A、EX-1B和EX-1M作为原液溶液制备的后续牙科组合物的示例性原液溶液。

[0138] 表12

[0139] 用于牙科组合物的原液溶液

[0140]

| | EX-1A-SS-1 | EX-1B-SS-2 | EX-1A-SS-3 | EX-1M-SS-4 |
|---|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| EX-1A | 90.0 | - | 77.0 | - |
| EX-1B | - | 77.0 | - | - |
| EX-1M | - | - | - | 77.0 |
| 酒石酸 | 10.0 | - | - | - |
| $K_2SO_4$ | - | 5.4 | 5.4 | 5.4 |
| $KH_2PO_4$ | - | 17.6 | 17.6 | 17.6 |
| 总计 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 稳定且无沉淀物? | 是 | 是 | 是 | 是 |
| 延长的稳定性 | >3 mo. RT | >3 mo. RT | >3 mo. RT | >3 mo. RT |

[0141] 用于树脂改性玻璃离聚物(RMGI)牙科组合物的“糊剂B”制备

[0142] 树脂改性的玻璃离聚物(RMGI)粘固剂是两部分体系,其在组合时硬化(固化)。将以下RMGI实施例制备成糊剂-糊剂(糊剂“A”和糊剂“B”)两部分反应性体系。将上述钙稳定的络合物实施例(EX-1A、EX-1B和EX-1M)用于表12中所述的原液溶液中。然后将表12中所述的原液溶液用于制备下表13中所示的糊剂“B”实施例。

[0143] 表13

[0144] RMGI粘固剂两部分体系的糊剂“B”部分

[0145]

| RMGI 糊剂“B” | EX-糊剂-B1 | EX-糊剂-B2 | EX-糊剂-B3 |
|---|---|---|---|
| 组分 | 重量/重量% | 重量/重量% | 重量/重量% |
| EX-1B-SS-2 | 11.3 | - | - |
| EX-1A-SS-3 | - | 11.3 | - |
| EX-1M-SS-4 | - | - | 11.3 |
| $K_2S_2O_8$ | 1.94 | 1.94 | 1.94 |
| BHT | 0.13 | 0.13 | 0.13 |
| CPQ | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| HEMA | 20.1 | 20.1 | 20.1 |
| GDMA | 4.99 | 4.99 | 4.99 |
| VBCP | 23.87 | 23.87 | 23.87 |
| 二氧化硅/氧化锆填料 | 37.36 | 37.36 | 37.36 |
| 热解法二氧化硅 | 0.21 | 0.21 | 0.21 |
| 总计 | 100 | 100 | 100 |

[0146] 树脂改性玻璃离聚物(RMGI)粘固剂的制备

[0147] 为了使用表13中所示的制备的糊剂“B”实施例制备RMGI,需要合适的糊剂“A”与糊剂“B”反应。通过从3M可商购获得产品RelyX™ Luting Plus自动混合树脂改性玻璃离聚物粘固剂的两个注射器筒中的一者去除/仅使用白色糊剂(基础糊剂)来获得糊剂“A”的来源。另选地,白色糊剂“A”(基础糊剂)也可得自可商购获得的3M产品RelyX™ Luting Plus Cement Clicker™分配器重填。将糊剂“A”和糊剂“B”分别以5:4的部分比率(A:B)在混合垫上使用牙科刮刀手动混合20秒。然后将混合的实施例置于37℃烘箱中以固化和硬化(凝固)。用刮刀轻拍混合物以证实它们已凝固,记录时间。

[0148] 将这些RMGI实施例的凝固时间与对照样品进行比较,该对照样品是以相同方式但使用可商购获得的RelyX™ Luting Plus自动混合树脂改性玻璃离聚物粘固剂制备的,其出现在已经包含糊剂“A”和糊剂“B”的双筒注射器系统中。表14显示出分别包含实施例EX-1A、EX-1B和EX-1M作为源材料的树脂改性玻璃离聚物实施例EX-RMGI-1、EX-RMGI-2和EX-RMGI-3的凝固时间(分钟:秒)。

[0149] 表14

[0150] 树脂改性的玻璃离聚物实施例的凝固时间。

[0151]

| 组分 | EX-RMGI-1 | EX-RMGI-2 | EX-RMGI-3 | 对照 RMGI |
|---|---|---|---|---|
| 糊剂“A” | 来自 RelyX™ Luting Plus 的糊剂 A | 来自 RelyX™ Luting Plus 的糊剂 A | 来自 RelyX™ Luting Plus 的糊剂 A | 来自 RelyX™ Luting Plus 的糊剂 A |
| 糊剂“B” | EX-糊剂-B1 | EX-糊剂-B2 | EX-糊剂-B3 | 来自 RelyX™ Luting Plus 的糊剂 B |
| 凝固时间 min:sec | 3:00 | 3:10 | 3:10 | 2:50 |

[0152] 树脂改性玻璃离聚物(RMGI)粘固剂的延长稳定性测试

[0153] 可商购获得的3M产品RelyX™ Luting Plus Cement Clicker™分配器用于提供模拟产品储存容器,以用于评价使用实施例EX-1A、EX-1B和EX-1M制备的RMGI粘固剂实施例在升高的温度下的延长稳定性的实验。从RelyX™ Luting Plus Cement Clicker™分配器产品的相应注射器圆筒中移除黄色催化剂材料(商业糊剂“B”)。然后用实验实施例EX-糊剂-

B1、EX-糊剂-B2和EX-糊剂-B3填充排空的注射器圆筒。对于每个分配器,原始的商业糊剂"A"留在相邻的注射器圆筒中。将含有实验实施EX-糊剂-B1、EX-糊剂-B2和EX-糊剂-B3的这些模拟产品在45℃的控温烘箱中储存数周。表15显示出实验性树脂改性玻璃离聚物实施例EX-RMGI-1、EX-RMGI-2和EX-RMGI-3(分别使用EX-1A、EX-1B和EX-1M制备)在45℃下在产品容器中延长储存4周、6周、10周后的凝固时间(分钟:秒)。

[0154] 表15

[0155] 树脂改性的玻璃离聚物实施例的延长稳定性凝固时间。

[0156]

| 在45℃下的储存时间 | EX-RMGI-1<br>凝固时间（min:sec） | EX-RMGI-2<br>凝固时间（min:sec） | EX-RMGI-3<br>凝固时间（min:sec） |
|---|---|---|---|
| 时间0，初始 | 3:00 | 3:10 | 3:10 |
| 4周 | 3:10 | 3:10 | 3:15 |
| 6周 | 3:10 | 3:15 | 3:20 |
| 10周 | 3:30 | 3:30 | 3:30 |

[0157] 包括用于牙科组合物的可固化单体和共聚物的实施例

[0158] 实施例EX-5A

[0159] 实施例EX-5A以以下方式制备。将表2中所示的0.5克量的实施例EX-1B(柠檬酸离子:钙摩尔比为1.5:1并且氟离子:钙摩尔比为2:1)与0.5g 10% VBCP水溶液混合。向混合物中添加1.5g量的HEMA。用0.22% CPQ、1.0% EDMAB、0.3% DPIHFP和0.1% 9,10-EDMOA引发HEMA。接下来,将0.5g量的CDMA/GDMA低聚物共混物添加到混合物中。用0.22% CPQ、1.0% EDMAB、0.3% DPIHFP和0.1% 9,10-EDMOA引发CDMA/GDMA低聚物共混物。最后,向混合物中添加0.1g量的SR454。用0.22% CPQ、1.0% EDMAB、0.3% DPIHFP和0.1% 9,10-EDMOA引发SR454。该混合物形成澄清溶液,其看起来是稳定的,没有沉淀。

[0160] 附加比较例:CEx.G-CEx.K

[0161] 比较例CEx.G

[0162] 将0.1M硝酸钙水溶液与单独的0.2M氟化铵水溶液混合。在混合这两种溶液时,形成不溶性氟化钙盐沉淀物(不存在螯合剂(例如,柠檬酸离子))。

[0163] 比较例CEx.H

[0164] 将0.32克量的琥珀酸钙添加到9.68g DI水(3.2%重量/重量)中。在该浓度下,发现琥珀酸钙仅微溶。将10克量的0.4M NaF溶液添加到琥珀酸钙混合物中。新混合物未形成澄清溶液(未完全溶解);相反,形成浑浊的浆料(沉淀物)(不存在足够的螯合剂(例如,柠檬酸离子))。

[0165] 比较例CEx.I

[0166] 将0.31g量的富马酸钙添加到9.72g DI水(3.1%重量/重量)中。在该浓度下,发现富马酸钙仅微溶。将10克量的0.4M NaF溶液添加到富马酸钙混合物中。新混合物未形成澄清溶液(未完全溶解);相反,形成浑浊的浆料(沉淀物)(不存在足够的螯合剂(例如,柠檬酸离子))。

[0167] 比较例CEx.J

[0168] 以0.1摩尔氢氧化物与0.15摩尔柠檬酸离子的摩尔比制备Ca(OH)2和柠檬酸的溶液。最初形成澄清溶液。然而,在等待若干(大约30)分钟后,形成沉淀物,推测为柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物。因此,该混合物在此时不能有效地与氟盐反应。这是比较例,因为没有遵

循正确的添加顺序,因为在形成包含柠檬酸钙的亚稳态水溶液的5分钟内(即,在柠檬酸钙或柠檬酸钙水合物沉淀之前)不添加含氟离子的化合物。

[0169] 比较例CEx.K:

[0170] 将2.282克量的四水合柠檬酸钙在18.20克DI水(11.1%重量/重量)中搅拌。四水合柠檬酸钙在该浓度下基本上不溶。将20.07克量的0.4M氟化铵溶液加入到四水合柠檬酸钙混合物中。视觉上注意到混合物中没有变化,四水合柠檬酸钙保持不溶解,不在溶液中。