

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033695**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.11.18**

(21) Номер заявки  
**201890193**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.06.06**

(51) Int. Cl. *A61K 8/24* (2006.01)  
*A61K 8/26* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)  
*A61K 8/19* (2006.01)

---

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА**

---

(31) **PCT/CN2015/083268; 15179783.4**

(32) **2015.07.03; 2015.08.05**

(33) **CN; EP**

(43) **2018.06.29**

(86) **PCT/EP2016/062777**

(87) **WO 2017/005431 2017.01.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)**

(72) Изобретатель:  
**Джойнер Эндрю (GB), Ли Сяоке, Лиу  
Вэйнин (CN)**

(74) Представитель:  
**Воробьева Е.В., Фелицына С.Б. (RU)**

(56) DATABASE GNPD [Online], MINTEL;  
September 2014 (2014-09), "dental calming kit  
for dogs", XP002751301, Database accession no.  
2589555, paragraph [ingredients], paragraph  
CN-A-103893038  
US-A1-2013251772  
WO-A2-2014056713

(57) Раскрыта композиция для ухода за полостью рта, содержащая силикат кальция, вспомогательное средство для осаждения, выбранное из полугидратов сульфата кальция, дигидрофосфата кальция или их смесей, и физиологически приемлемый носитель, в которой силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения присутствуют в массовом отношении от 20:1 до 1:5.

**033695**

**B1**

**033695**

**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта, таким как зубные пасты, жевательные резинки, жидкости для полоскания рта и тому подобное. В особенности, изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей силикат кальция, и вспомогательное средство для осаждения, действие которой приводит к реминерализации, и/или к снижению чувствительности, и/или к отбеливанию зубов. Изобретение также относится к применению такой композиции для реминерализации, и/или для снижения чувствительности, и/или для отбеливания зубов индивидуума.

### Уровень техники

Эмалевый слой зуба по своей природе имеет непрозрачный белый или почти белый цвет. Однако на этом слое эмали могут появиться пятна, или он может обесцвечиваться.

Многие продукты, которые мы потребляем, оказывают негативное влияние на наши зубы и полость рта. Кислые напитки и сладости, например, могут привести к эрозии зубов, воздействуя на эмаль, которая представляет собой внешнее покрытие, которое защищает зубы. Кроме того, изделия на основе табака, а также такие напитки, как кофе и чай могут окрашивать зубы или уменьшать белизну зубов. Такие красящие и обесцвечивающие вещества часто могут проникать в эмалевый слой. Эта проблема возникает постепенно, в течение многих лет, но приводит к заметному изменению цвета эмали зубов персоны.

В дополнение к тому, что мы потребляем, происходит непрерывное изменение естественного равновесия между гидроксиапатитом зуба, растворимым из эмали зубов, и гидроксиапатитом, образующимся на зубах или в зубах из веществ, присутствующих естественным образом в слюне. Такой сдвиг может привести к непривлекательным зубам с кариогенными состояниями. В настоящее время для устранения кариеса и/или отбеливания зубов применяют различные изделия. Такие изделия часто включают пероксиды, абразивы или и то и другое. Данные типы изделий часто нежелательны, поскольку они не способствуют реминерализации зубов и могут привести к повреждению зубов и десен, если ими злоупотреблять. Изделия, включающие источник кальция, были разработаны в попытке улучшить реминерализацию зубов.

Гиперчувствительность зубов представляет собой временное индуцированное болевое ощущение, она затрагивает до 20% взрослого населения. Гиперчувствительные зубы могут быть чувствительны к температуре, давлению или действию химических реагентов.

Дентин зуба, как правило, содержит каналы, называемые тубулами, которые обеспечивают осмотический поток между внутренней областью пульпы зуба и внешними поверхностями корней. Гиперчувствительность зубов может быть связана с общим увеличением открытых поверхностей корней зубов в результате заболеваний пародонта, трением зубной щеткой или циклической нагрузочной усталости тонкой эмали вблизи дентино-эмалевого перехода. Когда поверхности корня открыты, дентинные тубулы также подвергаются воздействию.

В настоящее время принята гидродинамическая теория гиперчувствительности зубов, основанная на убеждении, что открытые дентинные тубулы позволяют проходить потоку жидкости через тубулы. Этот поток возбуждает нервные окончания в зубной пульпе. Клиническая реплика чувствительных зубов, наблюдаемая в SEM (сканирующая электронная микроскопия) выявила разное количество открытых или частично непроницаемых дентинных тубул.

Существуют различные подходы для лечения повышенной чувствительности зубов. Один из подходов заключается в уменьшении возбудимости нерва в чувствительном зубе с помощью "нервно-деполяризующих агентов", включающих ионы стронция, соли калия, такие как нитрат калия, бикарбонат калия, хлорид калия и тому подобное. Эти нервно-деполяризующие агенты функционируют путем вмешательства в нейронную трансдукцию болевого стимула, чтобы сделать нерв менее чувствительным.

Другим подходом является использование "блокирующих тубулу агентов", которые полностью или частично перекрывают тубулы, таких как полистирольные гранулы, апатит, полиакриловая кислота, минеральная гекторитовая глина и тому подобное. Эти блокирующие тубулу агенты функционируют путем физического блокирования открытых концов дентинных тубул, тем самым уменьшая движение эмалево-жидкости и уменьшая раздражение, связанное с напряжением сдвига, описываемым гидродинамической теорией.

Авторы настоящего изобретения в настоящее время признали необходимость разработки изделия для ухода за полостью рта, которое подходит для реминерализации и/или для снижения чувствительности и/или для отбеливания зубов, и которое также деликатно в применении. Неожиданно было обнаружено, что эффективность реминерализации зубов может быть усилена с помощью силиката кальция в сочетании с некоторыми вспомогательными средствами для осаждения. Кроме того, авторы настоящего изобретения также обнаружили, что такая композиция для ухода за полостью рта эффективна в блокировании дентинных тубул для снижения чувствительности зубов, что полезно при лечении повышенной чувствительности зубов. Дополнительно, неожиданно оказалось, что такая композиция усиливает осаждение мелкодисперсного средства для отбеливания зубов на поверхности зубов, обеспечивая выгоду для отбеливания зубов.

Дополнительная информация.

WO 2008/068149 A (Unilever) раскрывает изделие для ухода за полостью рта, включающее первую

композицию, включающую нерастворимую кальциевую соль, которая не представляет собой соль кальция фосфата, вторую независимую композицию, включающую источник ионов фосфата, и средства для доставки каждой композиции к поверхности зубов. Предпочтительная нерастворимая кальциевая соль представляет собой силикат кальция.

WO 2014/056713 (Unilever) раскрывает композиции для ухода за полостью рта, включающие гидрат силиката кальция, включающий от 20 до 70%  $\text{SiO}_2$  по массе гидрата силиката кальция, и физиологически приемлемый носитель, включающий увлажнители, поверхностно-активное вещество, загуститель или их смесь.

Ни одна из приведенных выше ссылок не описывает композицию для ухода за полостью рта, включающую силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения в массовом отношении от 20:1 до 1:5, в особенности, когда вспомогательное средство для осаждения выбирают из полугидратов сульфата кальция, дигидрофосфата кальция или их смесей.

Анализ и определения.

"Двухфазный" для целей настоящего изобретения означает композицию, имеющую две независимые фазы, которые физически разделены.

"Средство для чистки зубов" для целей изобретения означает пасту, порошок, жидкость, жевательную резинку или другой препарат для чистки зубов или других поверхностей в полости рта.

"Зубная паста" для цели настоящего изобретения означает пастообразное или гелеобразное средство для чистки зубов для применения с помощью зубной щетки. Особенно предпочтительны зубные пасты, подходящие для чистки зубов зубной щеткой в течение примерно 2 мин.

"Полоскание для полости рта" для цели настоящего изобретения означает жидкое средство для чистки зубов для применения при ополаскивании полости рта. Особенно предпочтительны полоскания для полости рта, подходящие для полоскания полости рта путем пропускания между зубов и/или бульканья примерно в течение полминуты до сплевывания.

Термин "размер частиц", как применен в настоящем документе, относится к диаметру частиц, если не указано иное. Термин "диаметр" предназначен для обозначения наибольшего измеряемого расстояния или главного размера на частице в том случае, если четко определенная сфера не образуется. Размер частиц может быть измерен, например, с помощью динамического рассеяния света (DLS).

Термин "сложная частица", как применен в настоящем документе, относится к частице, включающей сердцевину из первого компонента и покрытие из второго компонента, в которой сердцевина и покрытие состоят из разных материалов.

Индекс рефракции указан при температуре 25°C и при длине волны 589 нм.

Растворимость: термины "растворимый" и "нерастворимый", как применены в настоящем документе, относятся к растворимости источника (например, такого как кальциевые соли) в воде при 25°C и атмосферном давлении. "Растворимый" означает такой источник, который растворяется в воде с получением раствора с концентрацией, равной по меньшей мере 0,1 моль на литр. "Нерастворимый" означает такой источник, который растворяется в воде с получением раствора с концентрацией, равной менее чем 0,001 моль на литр. "Слаборастворимый", следовательно, в данном контексте означает такой источник, который растворяется в воде с получением раствора с концентрацией более чем 0,001 моль на литр и менее чем 0,1 моль на литр.

Термин "гидратная вода", как применен в настоящем документе, относится к воде, химически сочетающейся с веществом таким образом, что ее можно удалить путем нагревания без существенного изменения химического состава вещества. В особенности, вода, которая может быть удалена только при нагревании при температуре выше 200°C. Потери воды измеряют с помощью термогравиметрического анализа (TGA), применяя прибор Netzsch TG. TGA проводят в атмосфере  $\text{N}_2$  со скоростью нагрева 10 градусов/мин в диапазоне от 30 до 900°C.

Термин "в значительной степени свободен от", как применен в настоящем документе, означает менее чем 1,5%, и предпочтительно менее чем 1,0%, и более предпочтительно менее чем 0,75% и более предпочтительно еще менее чем 0,5%, и еще более предпочтительно менее чем 0,1%, и наиболее предпочтительно от 0,0 до 0,01 мас.% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта, включая все указанные интервалы.

Термин "водная композиция", как применен в настоящем документе, означает, что композиция включает воду, более чем 1,5%, предпочтительно более чем 5%, более предпочтительно более чем 10% и наиболее предпочтительно от 20 до 90 мас.% композиции.

"Вязкость" зубной пасты представляет собой значение, полученное при комнатной температуре (25°C) с помощью вискозиметра Брукфилда, шпиндель № 4 и на скорости 5 оборотов в минуту. Значения приведены в сантипуазах (сП = мПа·с), если не указано иное.

Термин "реминерализация", как применен в настоящем документе, означает *in situ* (т.е. в ротовой полости) образование кальция фосфата на зубах (включая слои на зубах от 10 нм до 20 мкм, и предпочтительно от 75 нм до 10 мкм, и наиболее предпочтительно от 150 нм до 5 мкм толщиной, включая все указанные интервалы) для снижения вероятности возникновения чувствительности зубов, кариеса зубов,

регенерации эмали и/или для улучшения внешнего вида зубов отбеливанием посредством образования такого нового кальция фосфата.

Термин "вспомогательное средство для осаждения", как применен в настоящем документе, означает материал, который способствует отложению активных веществ, таких как силикат кальция и/или мелкодисперсное средство для отбеливания зубов из непрерывной фазы композиции для ухода за полостью рта, на поверхность зуба в процессе применения композиции.

Прочее.

За исключением примеров, или если явно указано иное, все числа в данном описании, указывающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или применение, необязательно, можно понимать как модифицированные словом "примерно".

Все количества даны по массе конечной композиции для ухода за полостью рта, если не указано иное.

Следует отметить, что при указании любых диапазонов значений любое конкретное верхнее значение может быть связано с любым конкретным более низким значением.

Во избежание недоразумений слово "содержащий" предназначено для обозначения "включающий", но не обязательно "состоящий из" или "составленный из". Другими словами, перечисленные стадии или варианты не должны быть исчерпывающими.

Раскрытие изобретения, как показано в настоящем документе, следует рассматривать как охватывающее все воплощения, как указано в формуле изобретения, поскольку они многократно зависят друг от друга, независимо от того, что пункты формулы изобретения могут быть приведены без множественной зависимости или избыточности.

Если признак раскрыт в отношении конкретного аспекта изобретения (например, композиции изобретения), то такое раскрытие также следует рассматривать применительно к любому другому аспекту изобретения (например, к способу изобретения) с учетом соответствующих изменений (*mutatis mutandis*).

#### **Раскрытие изобретения**

В первом аспекте изобретение направлено на композицию для ухода за полостью рта, содержащую силикат кальция;

вспомогательное средство для осаждения, выбранное из полугидратов сульфата кальция, дигидрофосфата кальция или их смесей; и

физиологически приемлемый носитель,

в которой силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения присутствует в массовом отношении от 20:1 до 1:5.

Во втором аспекте настоящее изобретение направлено на упакованное изделие для ухода за полостью рта, включающее композицию для ухода за полостью рта первого аспекта данного изобретения.

В третьем аспекте настоящее изобретение направлено на способ реминерализации и/или снижения чувствительности и/или отбеливания зубов индивидуума, включающий стадию нанесения композиции для ухода за полостью рта по любому воплощению первого аспекта по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума.

Все остальные аспекты настоящего изобретения легко станут более очевидными при рассмотрении подробного описания и примеров, которые приведены ниже.

#### **Осуществление изобретения**

В настоящее время, как мы ожидали, было обнаружено, что эффективность зубной реминерализации может быть усилена с помощью силиката кальция в комбинации с осаждающими средствами. Кроме того, авторы настоящего изобретения дополнительно обнаружили, что такая композиция для ухода за полостью рта эффективна при блокировании дентинных тубул для снижения чувствительности зубов, что полезно для лечения повышенной чувствительности зубов. Кроме того, такая композиция неожиданно усиливает отложение мелкодисперсного средства для отбеливания зубов на поверхностях зубов для обеспечения преимущества в отбеливании зубов.

Термин "вспомогательное средство для осаждения" в контексте настоящего изобретения, в общем, означает материал, который способствует отложению активных веществ, таких как силикат кальция и/или мелкодисперсное средство для отбеливания зубов, из непрерывной фазы композиции на поверхность зуба в процессе применения композиции.

Силикат кальция.

В предпочтительном воплощении применяемый силикат кальция представляет собой  $\text{CaSiO}_3$ , который имеет низкую растворимость в воде и коммерчески доступен под торговым названием "Sorbosil CA40" от компании "PQ Corporation". В другом предпочтительном воплощении силикат кальция представляет собой нерастворимое вещество, присутствующее в качестве композитного материала оксид кальций-оксид кремния ( $\text{CaO-SiO}_2$ ), который описан, например, в международной патентной заявке, опубликованной как WO 2008/01517 (Unilever), которая включена в данное описание посредством отсылки во всей своей полноте. Для композитного материала силиката кальция, отношение атомов кальция к кремнию (Ca:Si) может составлять от 1:10 до 3:1. Отношение Ca:Si предпочтительно равно от 1:5 до 2:1, и более предпочтительно от 1:3 до 2:1, и наиболее предпочтительно примерно от 1:2 до 2:1. В другом

предпочтительном воплощении отношение Ca:Si может быть от 1:30 до 3:1, предпочтительно от 1:20 до 2:1, и более предпочтительно от 1:10 до 1:1, и наиболее предпочтительно от 1:7 до 1:1,5. Силикат кальция может включать моносиликат кальция, бисиликат кальция, или трисиликат кальция. Силикат кальция может находиться в кристаллическом или аморфном состоянии или даже в мезопористом состоянии.

В дополнении к оксиду кальция, оксиду кремния, силикат кальция, который не гидратирован, в значительной степени свободен от других элементов. Силикат кальция состоит из (или, по меньшей мере, состоит главным образом из) оксида кальция, оксида кремния.

В особенно предпочтительном воплощении силикат кальция представляет собой гидрат силиката кальция. Гидрат силиката кальция для применения в настоящем изобретении включает, по меньшей мере, оксид кальция (CaO), оксид кремния (SiO<sub>2</sub>) и воду. По сравнению с обычным силикатом кальция, который не гидратирован, гидрат силиката кальция включает гидратную воду в количестве, равном по меньшей мере 5 мас.% гидрата силиката кальция, предпочтительно по меньшей мере 10%, более предпочтительно по меньшей мере 15%, еще более предпочтительно по меньшей мере 20% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 25%. Содержание воды, как правило, было не более чем 50 мас.% гидрата силиката кальция, более предпочтительно не более чем 40%, еще более предпочтительно не более чем 35% и наиболее предпочтительно не более чем 30%.

Гидрат силиката кальция предпочтительно включает по меньшей мере 20% оксида кремния по массе гидрата силиката кальция, более предпочтительно по меньшей мере 30%, более предпочтительно все еще по меньшей мере 40% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 55%. Содержание оксида кремния предпочтительно было равно не более чем 70 мас.% гидрата силиката кальция, более предпочтительно не более чем 65% и наиболее предпочтительно не более чем 60%.

Для обеспечения кальция, необходимого для реминерализации, гидрат силиката кальция предпочтительно включает оксид кальция в количестве, равной по меньшей мере 5 мас.% гидрата силиката кальция, более предпочтительно по меньшей мере 7%, все еще более предпочтительно по меньшей мере 10%, еще более предпочтительно по меньшей мере 12% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15%. Содержание оксид кальция, как правило, было равно не более чем 50 мас.% гидрата силиката кальция, более предпочтительно не более чем 40%, еще более предпочтительно не более чем 30% и наиболее предпочтительно не более чем 25%.

Гидрат силиката кальция предпочтительно включает Ca и Si в атомном соотношении (Ca:Si) менее чем 1:1, более предпочтительно менее чем 1:1,2, все еще более предпочтительно от 1:1,5 до 1:4 и наиболее предпочтительно от 1:1,7 до 1:3.

Силикат кальция может быть аморфным или, по меньшей мере, частично кристаллическим или мезопористым. Силикат кальция предпочтительно представлен в виде частиц, поскольку это обеспечивает максимальную площадь поверхности для контакта с зубной тканью. Таким образом, предпочтительно композиция включает частицы, включающие силикат кальция. Более предпочтительно частицы имеют средневзвешенный размер частиц, равный пяти микронам или менее, и еще более предпочтительно от 10 до 100%, и в особенности от 25 до 100%, и особенно от 70 до 100 мас.% частиц, включающих силикат кальция, примененный в данном изобретении, имеют размер частиц от 0,1 до 1,5 мкм.

В дополнение к оксиду кальция, оксиду кремния и воде частицы, которые включают гидрат силиката кальция, могут включать другие компоненты, такие как катионы металлов, анионы (такие как фосфат) и тому подобное. Однако предпочтительно, чтобы частицы включали CaO, SiO<sub>2</sub> и воду в количестве, равном по меньшей мере 70 мас.% частиц, более предпочтительно по меньшей мере 80%, все еще более предпочтительно по меньшей мере 90% и еще более предпочтительно по меньшей мере 95%. Наиболее предпочтительно, чтобы частицы состояли из (или, по меньшей мере, состоят преимущественно из) CaO, SiO<sub>2</sub> и воды.

Как правило, композиция для ухода за полостью рта настоящего изобретения включает от 0,1 до 50 мас.% силиката кальция, более предпочтительно от 0,2 до 30%, наиболее предпочтительно от 1 до 20% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включала все указанные интервалы.

Вспомогательное средство для осаждения.

Вспомогательное средство для осаждения, подходящее для применения в данном изобретении, ограничено только в той мере, в какой оно может быть применено в полости рта. В предпочтительном воплощении вспомогательное средство для осаждения обеспечивает большое количество ионов кальция в полости рта и представляет собой недорогое и широко распространённое средство. В особенно предпочтительном воплощении вспомогательное средство для осаждения представляет собой соли кальция.

Иллюстративные, но не ограничивающие примеры типов вспомогательного средства для осаждения, которое может быть применено в данном изобретении, включают, например, полугидраты сульфата кальция, дигидрофосфат кальция, кальций алюминат, кальций моногидрофосфат или их смеси или им подобное. В предпочтительном воплощении вспомогательное средство для осаждения представляет собой полугидраты сульфата кальция, дигидрофосфат кальция или их смеси.

Было обнаружено, что материалы, применяемые в качестве вспомогательных средств для осаждения в данном изобретении, представляют собой биологически совместимые материалы, и претерпевают быструю реакцию с водой и полную резорбцию на поверхность зуба, следовательно, их можно использо-

вать для облегчения осаждения на поверхность зуба активных веществ для ухода за полостью рта, таких как силикат кальция и/или мелкодисперсное средство для отбеливания зубов.

Как правило, композиция для ухода за полостью рта настоящего изобретения включает от 0,1 до 20 мас.% вспомогательного средства для осаждения, более предпочтительно от 0,2 до 15%, все еще более предпочтительно от 0,5 до 10%, наиболее предпочтительно от 1 до 5% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включает все указанные интервалы.

Композиция для ухода за полостью рта предпочтительно включает силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения в массовом отношении от 20:1 до 1:5, более предпочтительно от 15:1 до 1:3, наиболее предпочтительно от 10:1 до 1:1.

Необязательные компоненты.

Композиция для ухода за полостью рта может дополнительно включать частицы с высоким индексом рефракции. Единственное ограничение в отношении частиц с высоким индексом рефракции, которое может быть применено в данном изобретении, заключается в том, что то же самое подходит для применения в полости рта.

С целью обеспечения отличного отбеливающего эффекта предпочтительно, чтобы частицы настоящего изобретения имели высокий индекс рефракции, равный по меньшей мере 1,9, более предпочтительно по меньшей мере 2,0, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,2, еще все еще более предпочтительно по меньшей мере 2,4 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,5. Максимальный индекс рефракции частиц с высоким индексом рефракции, в особенности, не ограничивают, и, предпочтительно, он доходит до 4,0.

Как правило, частица с высоким индексом рефракции включает материал, подходящий для физического и незамедлительного улучшения характеристик зубов и, в особенности, отбеливания зубов. В особенности, подходящие материалы представляют собой соли металлов и предпочтительны соли, где металл выбирают из цинка (Zn), титана (Ti), циркония (Zr) или их комбинации. Предпочтительно, соли металлов представляют собой (или, по меньшей мере, включают) оксид металла, такой как диоксид титана (TiO<sub>2</sub>), оксид цинка (ZnO), диоксид циркония (ZrO<sub>2</sub>) или их комбинации. Кроме того, частица с высоким индексом рефракции также может включать оксиды неметаллов, такие как монооксид кремния (SiO).

В предпочтительном воплощении частица с высоким индексом рефракции включает оксиды металлов, оксиды неметаллов или их комбинации в количестве, равном по меньшей мере 50 мас.% частицы и более предпочтительно по меньшей мере 70%, все еще более предпочтительно от 80 до 100% и наиболее предпочтительно от 85 до 95%. В особенно предпочтительном воплощении частица с высоким индексом рефракции включала по меньшей мере 50 мас.% диоксида титана и наиболее предпочтительно от 60 до 100 мас.% диоксида титана в расчете на общую массу частицы с высоким индексом рефракции и включала все указанные интервалы. В другом, особенно предпочтительном воплощении, частицы с высоким индексом рефракции представляют собой слабо-растворимые или нерастворимые в воде частицы, но наиболее предпочтительно нерастворимые в воде частицы.

В предпочтительном воплощении частицы с высоким индексом рефракции представляют собой сложные частицы. Индекс рефракции сложной частицы, включающей больше одного материала, может быть рассчитан на основе показателей преломления и объемных долей компонентов с помощью теории эффективной среды, как описано, например, в WO 2009/023353.

Сложная частица включает сердцевину из первого компонента и покрытие из второго компонента. Как правило, сердцевина сложной частицы включает материал, подходящий для физического и незамедлительного улучшения характеристик зубов и, в особенности, отбеливания зубов. Особенно подходящие материалы представляют собой соли металлов и предпочтительны соли, где металл выбирают из цинка (Zn), титана (Ti), циркония (Zr) или их комбинации. Предпочтительно, соль металла представляет собой (или, по меньшей мере, включает) оксид металла таким как диоксид титана (TiO<sub>2</sub>), оксид цинка (ZnO), диоксид циркония (ZrO<sub>2</sub>) или их комбинации. Кроме того, сердцевина сложной частицы также может включать оксиды неметаллов, такие как монооксид кремния (SiO).

Сердцевина сложной частицы, как правило, составляет от 3 до 98% и предпочтительно от 6 до 65%, и наиболее предпочтительно от 10 до 55 мас.% сложной частицы в расчете на общую массу сложной частицы и включала все указанные интервалы. В предпочтительном воплощении сердцевина включает оксиды металлов, оксиды неметаллов или их комбинации в количестве, равном по меньшей мере 50 мас.% сердцевины и более предпочтительно по меньшей мере 70%, все еще более предпочтительно от 80 до 100% и наиболее предпочтительно от 85 до 95%. В особенно предпочтительном воплощении сердцевина включает по меньшей мере 50 мас.% диоксид титана и наиболее предпочтительно от 60 до 100 мас.% диоксид титана в расчете на общую массу первого компонента сердцевины.

Второй компонент, покрытие, включает материал, подходящий для прикрепления к зубной эмали, дентину или к обоим. Как правило, материал покрытия включает элемент кальция и, необязательно, другие металлы, такие как калий, натрий, алюминий, магний, а также их смеси, посредством которых обеспечивают такие необязательные металлы как, например, сульфаты, лактаты, оксиды, карбонаты или силикаты. Необязательно, материал покрытия может представлять собой оксид алюминий или оксид кремния. В предпочтительном воплощении материал покрытия подходит для обеспечения биологического

или химического улучшения зубов, которое представляет собой долгосрочное улучшение (например, приводящее к образованию гидроксиапатита). Предпочтительно, примененное покрытие включает по меньшей мере 50 мас.% элементарного кальция и наиболее предпочтительно по меньшей мере 65 мас.% элементарного кальция в расчете на общую массу металла в покрытии. В особенно предпочтительном воплощении доля металла в покрытии составляет от 80 до 100 мас.% элементарного кальция в расчете на общую массу металла во втором компоненте покрытия и включает все указанные интервалы. В другом, особенно предпочтительном воплощении, сердцевина и покрытие слабо-растворимы или нерастворимы в воде, но наиболее предпочтительно, нерастворимы в воде.

В особенно желаемом воплощении второй компонент покрытия может включать, например, кальция фосфата, кальция глюконат, оксид кальция, кальция лактат, кальция карбонат, кальция гидроксид, кальция сульфат, кальция карбоксиметилцеллюлозу, кальция альгинат, кальциевые соли лимонной кислоты, силикат кальция, их смеси или им подобное. В другом желаемом воплощении источник кальция в покрытии включает силикат кальция.

В еще одном предпочтительном воплощении покрытие может включать элемент кальция, который происходит из нерастворимого силиката кальция, присутствующего в качестве составного материала в оксиде кальция-оксиде кремния ( $\text{CaO-SiO}_2$ ), как описано в международных патентных заявках, опубликованных как WO 2008/015117 и WO 2008/068248.

Если в качестве покрытия применяют композитный материал силиката кальция, то отношение кальция к кремнию (Ca:Si) может быть равно от 1:10 до 3:1. Отношение Ca:Si предпочтительно равно от 1:5 до 2:1, и более предпочтительно от 1:3 до 2:1, и наиболее предпочтительно примерно от 1:2 до 2:1. Силикат кальция может включать моносиликат кальция, бисиликат кальция или трисиликат кальция, в результате чего соотношения кальция к кремнию (Ca:Si) следует понимать как соотношения атомов.

Обычно по меньшей мере 30% площади внешней поверхности первого компонента сердцевины покрыто вторым компонентом покрытия, предпочтительно по меньшей мере 50% сердцевины покрыто покрытием наиболее предпочтительно от 70 до 100% площади внешней поверхности первого компонента сердцевины покрыто вторым компонентом покрытия.

В особенно предпочтительном воплощении частица с высоким индексом рефракции представляет собой диоксид титана, покрытый силикатом кальция.

Частицы с высоким индексом рефракции в соответствии с настоящим изобретением могут быть различных размеров и форм. Частицы могут быть сферическими, пластинчатыми или неправильной формы. Диаметр частиц с высоким индексом рефракции часто равен от 10 нм до менее чем 50 мкм, и предпочтительно, от 75 нм до менее чем 10 мкм. В особенно предпочтительном воплощении, диаметр частиц равен от 100 нм до 5 мкм, включая все указанные интервалы. Для сложных частиц, в предпочтительном воплощении по меньшей мере 40%, и предпочтительно по меньшей мере 60%, и наиболее предпочтительно от 75 до 99,5% диаметра сложной частицы представляет собой сердцевина, включая все указанные интервалы.

Как правило, композиция для ухода за полостью рта настоящего изобретения включала от 0,25 до 60%, и предпочтительно от 0,5 до 40%, и наиболее предпочтительно от 1 до 30 мас.% частиц с высоким индексом рефракции в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включала все указанные интервалы.

Если частицы с высоким индексом рефракции включены в композицию для ухода за полостью рта, относительное массовое отношение силикат кальция к частицам с высоким индексом рефракции может варьировать от 1:10 до 4:1, предпочтительно от 1:5 до 3:1, наиболее предпочтительно от 1:3 до 2:1.

Было обнаружено, что композиция для ухода за полостью рта настоящего изобретения способна обеспечивать реминерализацию зубов без включения источника фосфата в саму композицию. Не желая быть связанными теорией, авторы настоящего изобретения считают, что это может иметь место, потому что силикат кальция в композиции для полости рта настоящего изобретения реагирует с ионами фосфата в слюне и/или Si-OH-группы могут обладать сродством к ионам Ca в зубах. Вспомогательное средство для осаждения настоящего изобретения улучшает осаждение силиката кальция на поверхность зуба. Если частицы с высоким индексом рефракции входят в композицию для ухода за полостью рта, реминерализация силиката кальция вокруг частицы дополнительно способствует отложению частиц на поверхности зуба путем повышения их устойчивости к сдвигающей силе.

Таким образом, в одном из воплощений композиция может быть в значительной степени свободна от источника фосфата.

Для водных композиций (т.е. композиций в значительной степени свободных от воды) или двух-фазных водных композиций, предпочтительно вводить источник фосфата в композицию.

Источник фосфата, который может быть применен в данном изобретении, ограничен только до такой степени, что то же самое может быть применено в композиции, подходящей для применения в полости рта. Иллюстративные примеры типов источника фосфата, подходящего для применения в данном изобретении, включают тринатрия фосфата, моносодия дигидрофосфата, динатрия гидрофосфата, натрия пирофосфата, тетранатрия пирофосфата, натрия гексаметафосфата, трикалия фосфата, монокалия дигидрофосфата, дикалия гидрофосфата, их смеси или им подобное. Источник фосфата предпочтительно

представляет собой водорастворимый источник фосфата.

При применении источник фосфата, как правило, составляет от 0,5 до 22%, и предпочтительно от 2 до 18%, и наиболее предпочтительно, от 4 до 16 мас.% композиции для ухода за полостью рта в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включала все указанные интервалы. В предпочтительном воплощении примененный источник фосфата представляет собой тринатрия фосфата и мононатрия дигидрофосфат в массовом соотношении тринатрия фосфата к мононатрию дигидрофосфата равном от 1:4 до 4:1, предпочтительно от 1:3 до 3:1 и наиболее предпочтительно от 1:2 до 2:1, включая все отношения, входящие в указанные диапазоны.

Композиция изобретения представляет собой композицию для ухода за полостью рта и, как правило, включает физиологически приемлемый носитель. Носитель предпочтительно включает, по меньшей мере, поверхностно-активное вещество, загуститель, увлажняющее средство или их комбинации.

Предпочтительно, композиция для ухода за полостью рта включает поверхностно-активное вещество. Предпочтительно, композиция включает по меньшей мере 0,01% поверхностно-активного вещества по массе композиции, более предпочтительно по меньшей мере 0,1% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 7%. Подходящие поверхностно-активные вещества включают анионные поверхностно-активные вещества, такие как натриевые, магниевые, аммонийные или этаноламиновые соли C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-алкилсульфатов (например, натрия лаурилсульфат), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-алкилсульфосукцинаты (например, натрия диоктилсульфосукцинат), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-алкилсульфоацетаты (такой как натрия лаурилсульфоацетат), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-алкилсаркозинаты (такой как натрий лаурилсаркозинат), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>-алкилфосфаты (которые необязательно включают вплоть до 10 единиц этиленоксида и/или пропиленоксида) и сульфатированные моноглицериды. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают неионные поверхностно-активные вещества, такие как, необязательно, сложные эфиры полиэтокселированных жирных кислот сорбитана, этоксилированные жирные кислоты, сложные эфиры полиэтиленгликоля, этоксилаты моноглицеридов жирных кислот и диглицериды, и блок-сополимеры этиленоксида/пропиленоксида. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как бетаины или сульфобетаины. Могут быть также применены смеси любых из описанных выше материалов. Более предпочтительно, поверхностно-активное вещество включает или представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Предпочтительные анионные поверхностно-активные вещества представляют собой натрия лаурилсульфат и/или натрия додецилбензолсульфонат. Наиболее предпочтительное поверхностно-активное вещество представляет собой натрия лаурилсульфат.

Загуститель также может быть применен в данном изобретении и ограничен только степенью, в которой он может быть добавлен к композиции, подходящей для применения в полости рта. Иллюстративные примеры типов загустителей, которые могут быть применены в данном изобретении, включают натрия карбоксиметилцеллюлозу (SCMC), гидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, трагакантовую камедь, аравийскую камедь, камедь карайя, натрия альгинат, каррагинан, гуаровую камедь, ксантановую камедь, ирландский мох, крахмал, модифицированный крахмал, загустители на основе оксида кремния, включая аэрогели оксида кремния, магний алюмосиликат (например, Veegum), карбомеры (поперечно-сшитые акрилаты) и их смеси.

Как правило, предпочтительны натрий карбоксиметилцеллюлоза и/или карбомер. Если применяют карбомер, то желательны карбомеры, имеющие средневесовая молекулярную массу, равную по меньшей мере 700000, и предпочтительно карбомеры, имеющие молекулярную массу, равную по меньшей мере 1200000, и наиболее предпочтительно карбомеры, имеющие молекулярную массу, равную по меньшей мере примерно 2500000. Смеси карбомеров также могут быть применены в настоящем документе.

В особенно предпочтительном воплощении карбомер представляет собой Synthalen PNC, Synthalen KP или их смеси. Он был описан как поперечно-сшитая полиакриловая кислота с высокой молекулярной массой и идентифицируемая по CAS-номеру 9063-87-0. Данные типы материалов коммерчески доступны у таких поставщиков как "Sigma".

В другом, особенно предпочтительном воплощении примененная натрий карбоксиметилцеллюлоза (SCMC) представляет собой SCMC 9H. Она была описана как натриевая соль производного целлюлозы с карбоксиметильными группами, связанными с гидроксигруппами глюкопиранозных мономеров основной цепи и идентифицируется по CAS-номеру 9004-32-4. Аналогичное изделие можно найти у таких поставщиков, как Alfa Chem.

Загуститель, как правило, составляет от 0,01 до примерно 10%, более предпочтительно от 0,1 до 9% и наиболее предпочтительно от 1,5 до 8 мас.% композиции для ухода за полостью рта в расчете на общую массу композиции и включает все указанные интервалы.

Если композиция для ухода за полостью рта данного изобретения представляет собой зубную пасту или зубной гель, то загуститель, как правило, имеет вязкость от примерно 30000 до 180000 сП, и предпочтительно от 60000 до 170000 сП, и наиболее предпочтительно от 65000 до 165000 сП.

Подходящие увлажнители предпочтительно применяются в композиции для ухода за полостью рта настоящего изобретения, и они включают, например, глицерин, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, диглицерин, триацетин, минеральное масло, полиэтиленгликоль (предпочтительно, PEG-400), алкандиолы, такие как бутандиол и гександиол, этанол, пентиленгликоль или их смесь. Глицерин,

полиэтиленгликоль, сорбитол или их смеси представляют собой предпочтительные увлажнители.

Увлажняющее средство может присутствовать в диапазоне от 10 до 90 мас.% композиции для ухода за полостью рта. Более предпочтительно, увлажняющее средство носителя составляет от 25 до 80% и наиболее предпочтительно от 45 до 70 мас.% композиции в расчете на общую массу композиции и включала все указанные интервалы.

Композиция для ухода за полостью рта настоящего изобретения может содержать множество других ингредиентов, которые являются общепринятыми в данной области техники для улучшения физических свойств и производительности. Данные ингредиенты включают противомикробные средства, противовоспалительные средства, средства против кариеса, буферы против зубного налета, источники фтора, витамины, растительные экстракты, десенсибилизирующие средства, средства против зубного камня, биомолекулы, ароматизаторы, белковые материалы, консерванты, средства, придающие непрозрачность, красители, pH-регулирующие агенты, подсластители, материалы в форме абразивных частиц, полимерные соединения, буферы и соли для буферизации pH и ионной силы композиций и их смеси. Такие ингредиенты, как правило, и в совокупности составляют менее чем 20 мас.% композиции, и предпочтительно от 0,0 до 15 мас.%, и наиболее предпочтительно от 0,01 до 12 мас.% композиции, включая все указанные интервалы.

Композиция для ухода за полостью рта данного изобретения может быть применена в способе реминерализации и/или снижения чувствительности и/или отбеливания зубов индивидуума, включающем нанесение композиции по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума. Композицию для ухода за полостью рта данного изобретения можно дополнительно или альтернативно применять в качестве лекарственного средства и/или применять в производстве лекарственного средства для обеспечения пользы при уходе за полостью рта, как описано в настоящем документе, такой как для реминерализации зубов индивидуума. Альтернативно и предпочтительно, применение не представляет собой терапевтическое применение.

В предпочтительном воплощении композиция для ухода за полостью рта представляет собой монофазную безводную композицию.

В другом предпочтительном воплощении композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, включающую источник кальция и источник фосфата, в которой силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения находятся в кальциевой фазе, которая пространственно отделена от источника фосфата. Две фазы физически отделены друг от друга, находясь в независимых фазах. Доставка двух независимых фаз до зубов может быть одновременной или последовательной. В предпочтительном воплощении фазы доставляют одновременно.

Как правило, двухфазную композицию доставляют с помощью двойной тубы, имеющей первый отсек для первой фазы, включающей источник кальция, и второй отсек для второй фазы, включающей источник фосфата, что делает возможным совместную экструзию двух фаз.

В предпочтительном воплощении такая двойная туба имеет один из отсеков, окружающий другой. В таких воплощениях одна фаза присутствует в качестве оболочки, окружающей другую фазу в сердцевине. В особенно предпочтительном воплощении фаза, находящаяся в сердцевине, включает источник кальция, и фаза оболочки включает источник фосфата.

В другом предпочтительном воплощении такая двойная туба имеет два отсека бок о бок внутри одной и той же тубы. В таких воплощениях две фазы выдавливаются из трубки в виде одной, такую экструзию, называют "контактной экструзией". Насосная головка может быть применена в такой двойной тубе для выдавливания двух фаз из тубы в виде одной.

Двухфазная композиция для ухода за полостью рта может представлять собой гелевую композицию, которая включает две независимые гелевые фазы, первую, включающую источник кальция, и вторую, включающую источник фосфата. Средство доставки может включать ватный стержень или капю, на которые наносят источник кальция и источник фосфата, перед тем как капю приводят в контакт с зубами.

Как правило, композицию упаковывают. В форме зубной пасты или геля композиция может быть упакована в обычный пластиковый ламинат, металлическую тубу или однокамерный дозатор. То же самое может быть нанесено на поверхности зубов с помощью любых физических средств, таких как зубная щетка, кончик пальца, или с помощью аппликатора непосредственно к чувствительной области. В форме жидкости для полоскания рта жидкая композиция может быть упакована в бутылку, в пакетик или в другой подходящий контейнер.

Композиция может быть эффективной, даже если ее применяют в ежедневной процедуре гигиены полости рта индивидуума. Например, композиция может быть нанесена на зубы щеткой и/или ею можно прополоскать внутри полости рта индивидуума. Композиция может, например, соприкасаться с зубами в течение от одной секунды до 20 ч. Более предпочтительно, от 1 с до 10 ч, все еще более предпочтительно, от 10 с до 1 ч и наиболее предпочтительно от 30 с до 5 мин. Композицию можно применять ежедневно, например, для применения индивидуумом один раз, два раза или три раза в день. Если композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, то две фазы композиции смешиваются во время нанесения. Смешанные фазы, как правило, оставляют на зубах на период от 3 мин до 10 ч, более предпочтительно от 3 мин до 8 ч. Нанесение можно проводить ежедневно.

Следующие примеры предоставлены для облегчения понимания настоящего изобретения. Примеры предоставлены не для ограничения объема формулы изобретения.

### Примеры

#### Пример 1.

Данный пример демонстрирует улучшение эффекта отложения на поверхности зуба при применении силиката кальция в комбинации с осаждающими средствами. Все ингредиенты выражены в массовых процентах от общей композиции и как уровень активного ингредиента.

Таблица 1

Ингредиент	Образцы		
	1	2	3
Силикат кальция <sup>a</sup>	15	10	10
Полугидрат сульфата кальция	--	5	--
Дигидрофосфат кальция	--	--	5
Глицерин	85	85	85

Коммерчески доступный силикат кальция (CaSiO<sub>3</sub>) от "P.Q.Corporation" (Sorbosil CA40).

#### Способы.

Для оценки отложения на поверхности зуба тестируемый образец смешивали с водой в соотношении 5 г к 10 мл воды с получением суспензии. В качестве контроля применяли образец 1, включавший коммерческий силикат кальция (CS) и глицерин.

Эмалевые блоки крупного рогатого скота обрабатывали различными суспензиями путем чистки зубов, следуя тому же протоколу. Эмалевые блоки чистили суспензией под аппаратом для чистки зубов, оборудованным зубными щетками. Нагрузка на зубную щетку была равна 170 г +/- 5 г, и автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 мин эмалевые блоки промывали дистиллированной водой. Затем эмалевые блоки замачивали в жидкости, имитировавшей жидкость в полости рта (SOF), в течение по меньшей мере 3 ч на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. Эмалевые блоки характеризовали после 6- и 14-разовой чистки.

Жидкость, имитировавшая жидкость в полости рта, было сделана путем объединения ингредиентов, приведенных в табл. 2.

Таблица 2

Ингредиент	Количество/г
NaCl	16,07
NaHCO <sub>3</sub>	0,7
KCl	0,448
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> *3H <sub>2</sub> O	3,27
MgCl <sub>2</sub> *6H <sub>2</sub> O	0,622
1 M HCl	40 мл
CaCl <sub>2</sub>	0,1998
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,1434
Буфер	Довести pH до 7,0
Вода	Довести до 2 л

#### Результаты.

После 6- и 14-разовой чистки с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM) получали снимки поверхности эмалевого блока. По SEM-изображения было очевидно, что образцы 2 и 3 давали лучшее и более плотное осаждение на поверхности зуба по сравнению с образцом 1, который включал только коммерческий CS. Соответствующие SEM-изображения поперечных срезов после 6-разовой чистки показали, что новый слой был сформирован на поверхности эмалевых блоков после обработки образцом 2, тогда как эмалевые блоки, обработанные образцом 1, не имели слоя, сформировавшегося на их поверхностях. С помощью анализа методом EDX (энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия) в новом слое были определены элементы Si, Ca и P, что указывает на отложение CS на поверхности зуба и индуцированную реминерализацию.

#### Пример 2.

Данный пример демонстрирует улучшенную блокировку дентинной тубулы при применении силиката кальция в комбинации с осаждающим средством. Все ингредиенты выражены в массовых процентах от общей композиции и как уровень активного ингредиента.

Таблица 3

Ингредиент	Образцы				
	4	5	6	7	8
Глицерин	Остальное	Остальное	Остальное	Остальное	Остальное
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11	1,11	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Силикат кальция <sup>a</sup>	15,00	15,00	15,00	--	--
Лаурилсульфат натрия (70%)	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Дигидрофосфат мононатрия	3,20	3,20	3,20	3,20	3,20
Фосфата тринатрия	3,80	3,80	3,80	3,80	3,80
Порошок оксида кремния <sup>b</sup>	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Порошок оксида кремния <sup>c</sup>	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Загуститель	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Полугидрат сульфата кальция	--	5,00	--	5,00	--
Дигидрофосфат кальция	--	--	2,00	--	2,00
Ароматизатор	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10

Коммерчески доступный абразив на основе диоксида кремния(SiO<sub>2</sub>) от "J.M. Corporation" (Zeodent 124).

Коммерчески доступный абразив на основе диоксида кремния (SiO<sub>2</sub>) от "PQ Corporation" (Sorbosil AC43).

Способы.

Для оценки эффективности блокировки дентинной тубулы тестируемый образец смешивали с водой в соотношении 1 г к 2 мл воды с получением суспензии. Образец 4, включающий только коммерческий силикат кальция, применяли в качестве контроля.

Образцы дентина обрабатывали различными суспензиями путем чистки, следуя тому же протоколу. Образцы дентина чистили суспензией под аппаратом для чистки зубов, оборудованным зубными щетками. Нагрузка на зубную щетку была равна 170 г +/-5 г, и автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 мин образцы дентина замачивали в SOF в течение 1 мин. Затем образцы дентина промывали дистиллированной водой и помещали в SOF на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. После замачивания в течение примерно от 3 до 4 ч образцы дентина чистили суспензией с помощью аппарата, применяя ту же процедуру как на первой стадии. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем образцы дентина хранили в SOF в течение ночи (>12 ч) на качалке с водяным термостатом при 37°C для имитации нахождения в среде ротовой полости. Образцы дентина чистили 7 раз, 14 раз и 28 раз. После 28-разовой чистки (имитировавшей 2-недельную чистку зубов в режиме ежедневно два раза в день), образцы дентина замачивали в 0,1% лимонной кислоте в течение 5 мин для проверки устойчивости к кислоте слоя осаждения.

Результаты.

После 7 чисток получали SEM-изображения (сканирующая электронная микроскопия) образцов дентина. Оказалось, что образцы дентина, обработанные образцами 5 и 6, показали, что тубулы заполняются значительно лучше по сравнению с образцом 4, включавшим только силикат кальция. Для образца 4 можно видеть, что множество дентинных тубул все еще открыты. Образцы 5 и 6 также показали значительно лучшую эффективность блокировки тубул по сравнению с образцами 7 и 8, которые включали только вспомогательное средство для осаждения. Для образцов 7 и 8 можно видеть, что множество дентинных тубул все еще открыты. Тогда как для образцов 5 и 6 тубулы были в значительной степени заполнены и запечатаны.

Соответствующие SEM-изображения поперечных срезов после 28-разовой чистки показали, что новый слой был сформирован на поверхности образцов дентина для образцов 5 и 6. Кроме того, можно видеть, что материалы проникали в дентинные тубулы и формировали пробки в тубулах.

Пример 3.

Данный пример демонстрирует улучшение эффективности отбеливания зубов при применении частиц с высоким индексом рефракции в присутствии силиката кальция (CS) и вспомогательного средства для осаждения.

Таблица 4

Ингредиент	Образцы							
	9	10	11	12	13	14	15	16
Силикат кальция <sup>a</sup>	50	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	--	--
Диоксид титана, покрытый силикатом кальция <sup>d</sup>	50	50	50	50	50	50	50	50
Карбонат кальций	--	16,7	--	--	--	--	--	--
Сульфат кальций	--	--	16,7	--	--	--	--	--
Полугидраты сульфата кальция	--	--	--	16,7	--	--	50	--
Дигидрофосфат кальция	--	--	--	--	16,7	--	--	50
Моногидрофосфат кальций	--	--	--	--	--	16,7	--	--

Коммерчески доступный диоксид титана, покрытый силикатом кальция от "KOVO Products Inc.". Способы.

Протокол чистки для образцов, включающих CS и вспомогательное средство для осаждения (за исключением дигидрофосфата кальция).

Для изучения эффекта отбеливания образцов свежие суспензии получали смешиванием тестируемого образца с водой в соотношении 1,5 г к 10 мл воды в течение 20 с, и применяли немедленно.

Бычьи эмалевые блоки обрабатывали различными суспензиями путем чистки зубов, следуя тому же протоколу. Эмалевые блоки чистили суспензией под аппаратом для чистки зубов, оборудованным зубными щетками. Нагрузка на зубную щетку была равна 170 г +/- 5 г, и автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 мин эмалевые блоки дважды промывали дистиллированной водой и замачивали в SOF в течение 3 ч на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. Аналогичную стадию чистки повторяли 3 раза. Затем блоки зубов хранили в SOF в течение ночи (>12 ч) на качалке с водяным термостатом при 37°C для имитации нахождения в среде ротовой полости. Эти стадии рассматривают как полный цикл лечения в течение одного дня. После одного и трех циклов изменения в белизне регистрировали с помощью колориметра Konica Minolta-2600D. Индекс WIO представляет собой индекс, который был оптимизирован специально для оценки белизны на зубах (как описано в Journal of Dentistry, volume 36, Supplement 1, 2008, pages 2 to 7). Изменения в величинах WIO ( $\Delta$ WIO) были измерены с помощью колориметра и статистически проанализированы.

Протокол чистки для образца, включавшего CS и дигидрофосфат кальция.

Из-за быстрой реакции дигидрофосфата кальция и воды протокол чистки для образца, включающего CS и дигидрофосфат кальция, был модифицирован.

Свежую суспензию получали смешиванием 0,5 г CS и 0,75 г диоксида титана, покрытого силикатом кальция, с 10 мл воды. 0,25 г дигидрофосфата кальция добавляли непосредственно на поверхность эмалевых блоков. Суспензию CS и диоксида титана, покрытого силикатом кальция, выливали на поверхность эмалевых блоков. Начинали in-situ чистку, которую проводили в течение 1 мин. Затем эмалевые блоки дважды промывали дистиллированной водой и замачивали в SOF в течение 3 ч на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. Аналогичную стадию чистки повторяли 3 раза. Затем эмалевые блоки хранили в SOF в течение ночи (>12 ч) на качалке с водяным термостатом при 37°C для имитации нахождения в среде ротовой полости. Эти стадии рассматривают как полный цикл лечения в течение одного дня. После одного и трех циклов, измеряли изменения в величинах WIO ( $\Delta$ WIO) с помощью колориметра и статистически анализировали.

Результаты после одного цикла и трех циклов обработки суммированы в табл. 5 (погрешность представляет собой 95%-ный доверительный интервал для повторных измерений).

Таблица 5

Изменения в WIO	Образцы							
	9	10	11	12	13	14	15	16
Один цикл	2,63±0,811	3,09±1,082	2,88±2,244	12,02±3,996	10,83±2,180	3,51±1,611	0,91±0,956	1,37±1,013
Три цикла	4,93±2,895	4,86±3,852	3,93±2,446	11,94±5,407	20,72±5,914	2,87±2,943	-1,24±0,839	0,64±1,806

Результаты.

Образцы 12 и 13, которые включали полугидраты сульфата кальция и дигидрофосфат кальция, соответственно, показали значительное улучшение в эффекте отбеливания зубов по сравнению с другими образцами.

После трех циклов обработки получали SEM-изображения (сканирующая электронная микроскопия) эмалевых блоков. Оказалось, что эмалевые блоки, обработанные образцами 12 и 13, показали формирование нового слоя на поверхностях зубов. Анализ с помощью EDX идентифицировал элементы Ti, Si, Ca и P в новом слое, что указывает на осаждение сложных частиц на поверхности зуба.

Пример 4.

Данный пример демонстрирует влияние концентрации вспомогательных средств для осаждения в композиции на эффективность отбеливания зубов.

Таблица 6

Ингредиент	Образцы				
	17	18	19	20	21
Глицерин	63,69	62,69	61,69	60,69	58,69
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11	1,11	1,11	1,11
Сахарин натрий	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Силикат кальция <sup>a</sup>	10,00	10,00	10,00	10,00	10,00
Диоксид титана, покрытый силикатом кальция <sup>d</sup>	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Абразив на основе диоксида кремния	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Загуститель	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75
Дигидрофосфат кальция	--	1,00	2,00	3,00	5,00
Лаурилсульфат натрия (70%)	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Ароматизатор	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20

## Способы.

Для изучения эффекта отбеливания образцов образцы зубной пасты и воду *in situ* смешивали с образованием водных суспензий. Бычьи эмалевые блоки обрабатывали различными суспензиями путем чистки зубов, следуя тому же протоколу. Эмалевые блоки чистили суспензией под аппаратом для чистки зубов, оборудованным зубными щетками. Нагрузка на зубную щетку была равна 170 г +/- 5 г, и автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. 4 г образца зубной пасты добавляли непосредственно на поверхность эмали. Сразу после добавления 8 мл воды, начинали автоматическую чистку зубов с помощью прибора. После чистки в течение 1 мин эмалевые блоки оставляли в течение 1 мин для замачивания в суспензии. Затем эмалевые блоки промывали дистиллированной водой и замачивали в SOF в течение 3 ч на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. Аналогичную стадию чистки повторяли 2 раза каждый день. Затем эмалевые блоки хранили в SOF в течение ночи (>12 ч) на качалке с водяным термостатом при 37°C для имитации нахождения в среде ротовой полости. В целом, чистку осуществляли 28 раз для имитации 2-недельной ежедневной чистки два раза в день. После 14- и 28-разовой чистки зубной пастой, измеряли с помощью колориметра изменения в величинах WIO ( $\Delta$ WIO) и статистически их анализировали.

Результаты после 14- и 28-разовой обработки суммированы в табл. 7 (погрешность представляет собой 95%-ный доверительный интервал для повторных измерений).

Таблица 7

Изменения в WIO	Образцы				
	17	18	19	20	21
14 раз	4,54±4,32	5,82±2,79	8,54±4,87	7,18±4,63	7,52±3,44
28 раз	5,40±2,82	5,89±3,75	10,27±5,10	7,63±3,69	9,51±3,56

## Результаты.

Было показано, что образцы с 18 до 21, включающие дигидрофосфат кальция, продемонстрировали улучшенную эффективность отбеливания зубов, по сравнению с образцом 17. Кроме того, образец 19, включавший 2 мас.% дигидрофосфата кальция показал превосходную эффективность отбеливания зубов в сравнении с другими образцами.

## Пример 5.

Данный пример демонстрирует улучшение эффективности отбеливания зубов путем включения источника фосфата.

Таблица 8

Ингредиент	Образцы	
	22	23
Глицерин	60,44	61,94
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25
Силикат кальция <sup>a</sup>	10,00	10,00
Диоксид титана, покрытый силикатом кальция <sup>b</sup>	15,00	15,00
Порошок оксида кремния	6,00	6,00
Загуститель	0,50	0,50
Дигидрофосфат кальция	2,00	2,00
Лаурилсульфат натрия (70%)	2,00	2,00
Фосфат тринатрия	0,81	--
Дигидрофосфат натрия	0,69	--
Ароматизатор	1,20	1,20

## Способы.

Для изучения эффекта отбеливания образцов образцы зубной пасты и воду *in situ* смешивали в водные суспензии.

Бычьи эмалевые блоки обрабатывали различными суспензиями путем чистки зубов, следуя тому же протоколу. Эмалевые блоки чистили суспензией под аппаратом для чистки зубов, оборудованным зубными щетками. Нагрузка на зубную щетку была равна 170 г +/- 5 г, и автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. 4 г образца зубной пасты добавляли непосредственно на поверхность эмали. Сразу после добавления 8 мл воды, начинали автоматическую чистку зубов с помощью прибора. После чистки в течение 1 мин, эмалевые блоки оставляли в течение 1 мин для замачивания в суспензии. Затем эмалевые блоки промывали дистиллированной водой и замачивали в SOF в течение 3 ч на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. Аналогичную стадию чистки повторяли 2 раза каждый день. Затем эмалевые блоки хранили в SOF в течение ночи (>12 ч) на качалке с водяным термостатом при 37°C для имитации нахождения в среде ротовой полости. В целом, чистку осуществляли 28 раз для имитации 2-недельной ежедневной чистки два раза в день. После 1-, 14- и 28-разовой чистки зубной пастой, измеряли с помощью колориметра изменения в величинах WIO ( $\Delta$ WIO) и статистически их анализировали.

Результаты после 1-, 14- и 28-разовой обработки суммированы в табл. 9 (погрешность представляет собой 95%-ный доверительный интервал для повторных измерений).

Таблица 9

Изменения в WIO	Образцы	
	22	23
1 раз	6,70±1,39	5,58±2,07
14 раз	7,25±2,34	5,75±4,35
28 раз	9,02±3,13	6,26±2,83

Результаты.

После 14 чисток, образец 22, включавший как дигидрофосфат кальция, так и источник фосфата, продемонстрировал улучшенную эффективность отбеливания зубов по сравнению с образцом 23, который включал только дигидрофосфат кальция. После 28 чисток образец 22 показал значительно лучшую эффективность отбеливания зубов по сравнению с образцом 23.

Пример 6.

Данный пример демонстрирует улучшение эффективности отбеливания зубов при применении комбинации CS, вспомогательного средства для осаждения и частиц с высоким индексом рефракции в двухфазной композиции.

Таблица 10

Ингредиент	Процент по массе			
	Образец 24		Образец 25	
	Кальциевая фаза	Фосфатная фаза	Кальциевая фаза	Фосфатная фаза
Силикат кальция <sup>a</sup>	10	--	10	--
Дигидрофосфат натрия	--	0,69	--	0,69
Фосфат тринатрия	--	0,81	--	0,81
Загуститель	0,3	--	0,3	--
Глицерин	69,7	--	67,7	--
Дигидрофосфат кальция	--	--	2	--
Диоксид титана, покрытый силикатом кальция <sup>d</sup>	20	--	20	--
Целлюлозная камедь	--	1	--	1
Этилгексилглицерин	--	0,3	--	0,3
Бензиловый спирт	--	0,3	--	0,3
Натрий сахарин	--	0,3	--	0,3
Вода	--	96,6	--	96,6

Способы.

Для изучения эффекта отбеливания зубов образцов кальциевую и фосфатную фазы образцов исходно смешивали в массовом соотношении 1:1 для формирования смеси.

Удаленные зубы человека очищали с помощью профилактической пасты и помещали в смесь. Затем зубы осторожно перебалтывали в течение 30 с и инкубировали в смеси в течение 15 мин на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. Через 15 мин, зубы помещали в воду и перебалтывали на плоском шейкере в течение 1 мин при 150 об/мин. Затем зубы инкубировали в SOF в течение 5,5 ч на качалке с водяным термостатом при 37°C и 60 об/мин. После этого зубы чистили водой в течение 1 мин. Эти стадии рассматривали в качестве полной обработки. Зубы человека обрабатывали один, три и пять раз. После одно-, трех- и пятиразовой обработки, измеряли с помощью колориметра изменения в величинах WIO ( $\Delta$ WIO) и статистически их анализировали.

Результаты после одно-, трех- и пятиразовой обработки суммированы в табл. 11 (ошибка представляет собой стандартную ошибку для повторных измерений).

Таблица 11

Изменения в WIO	Образцы	
	24	25
Один раз	6,94±1,52	15,71±2,75
Три раза	9,79±1,46	33,05±3,24
Пять раз	14,24±3,39	41,51±3,46

Результаты.

Образец 25, включавший дигидрофосфат кальция, показал значительно лучшую эффективность отбеливания зубов по сравнению с образцом 24.

Пример 7.

Данный пример показывает композиции для ухода за полостью рта в соответствии с изобретением.

Таблица 12

Ингредиент	Процент по массе
Глицерин	47,44
PEG3000	1,50
PEG400	10,50
Монофторфосфат натрия	1,11
Сахарин натрия	0,25
Силикат кальция <sup>a</sup>	10,00
Диоксид титана, покрытый силикатом кальция <sup>d</sup>	15,00
Абразив на основе диоксида кремния	6,00
Дигидрофосфат кальция	5,00
Лаурилсульфат натрия (70%)	2,00
Ароматизатор	1,20

Таблица 13

Ингредиент	Процент по массе	
	Кальциевая фаза	Фосфатная фаза
Силикат кальция <sup>a</sup>	10	--
Дигидрофосфат натрия	--	0,69
Тринатрий фосфат	--	0,81
Загуститель	0,3	--
Глицерин	67,7	--
Дигидрофосфат кальция	2	--
Диоксид титана, покрытый силикатом кальция <sup>d</sup>	20	--
Целлюлозная камедь	--	1
Этилгексилглицерин	--	0,3
Бензиловый спирт	--	0,3
Сахарин натрия	--	0,3
Вода	--	96,6

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая силикат кальция; вспомогательное средство для осаждения, выбираемое из полугидрата сульфата кальция, дигидрофосфата кальция или их смесей; и физиологически приемлемый носитель, в которой силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения присутствует в массовом отношении от 20:1 до 1:5.
2. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, в которой силикат кальция представляет собой гидрат силиката кальция, который содержит гидратную воду в количестве от 5 до 50 мас.% гидрата силиката кальция.
3. Композиция для ухода за полостью рта по п.1 или 2, в которой силикат кальция присутствует в количестве от 0,1 до 50%, предпочтительно от 1 до 20 мас.% композиции.
4. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, в которой силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения присутствуют в массовом отношении от 10:1 до 1:1.
5. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, в которой композиция дополнительно содержит частицы с высоким индексом рефракции, имеющие индекс рефракции в диапазоне от 1,9 до 4,0, предпочтительно в диапазоне от 2,5 до 4,0.
6. Композиция для ухода за полостью рта по п.5, в которой частицы с высоким индексом рефракции представляют собой оксид цинка, диоксид титана, диоксид циркония или их смесь, предпочтительно диоксид титана.
7. Композиция для ухода за полостью рта по п.5 или 6, в которой частицы с высоким индексом рефракции представляют собой сложные частицы, содержащие сердцевину из первого компонента, содержащую соединение металла, предпочтительно металл выбран из цинка, титана, циркония или их смеси, и покрытие из второго компонента, содержащее элемент кальций и, необязательно, калий, натрий, магний, алюминий или их смесь.
8. Композиция для ухода за полостью рта по п.7, в которой частица с высоким индексом рефракции представляет собой диоксид титана, покрытый силикатом кальция.
9. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.5-8, в которой частица с высоким индексом рефракции присутствует в количестве от 1 до 30 мас.% композиции.
10. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, в которой композиция дополнительно содержит источник фосфата, выбранный из тринатрия фосфата, мононатрия дигид-

рофосфата, динатрия гидрофосфата, натрия пирофосфата, тетранатрия пирофосфата, натрия гексаметафосфата, трикалия фосфата, монокалия дигидрофосфата, дикалия гидрофосфата или их смеси, предпочтительно тринатрия фосфат, мононатрия дигидрофосфат или их смесь.

11. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, в которой содержание воды в композиции составляет менее чем 1,5%, предпочтительно от 0,0 до 0,75% от общей массы композиции для ухода за полостью рта.

12. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, в которой композиция для ухода за полостью рта представляет собой монофазную безводную композицию.

13. Композиция для ухода за полостью рта по п.10, в которой композиция представляет собой двухфазную композицию, содержащую кальциевую фазу и фосфатную фазу, в которой силикат кальция и вспомогательное средство для осаждения находятся в кальциевой фазе, а фосфатная фаза содержит дополнительный источник фосфора.

14. Композиция для ухода за полостью рта по п.13, в которой кальциевая фаза и фосфатная фаза физически разделены до применения композиции.

15. Способ реминерализации и/или снижения чувствительности и/или отбеливания зубов индивидуума, включающий стадию нанесения композиции по любому из пп.1-14 по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума.

