

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991451 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2017.11.08

(51) Int. Cl. *A61K 8/24* (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/23 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

(31) PCT/CN2016/109820; 17152173.5

(32) 2016.12.14; 2017.01.19

(33) CN; EP

(86) PCT/EP2017/078555

(87) WO 2018/108389 2018.06.21

(71) Заявитель:

ЮНИЛЕВЕР Н.В. (NL)

(72) Изобретатель:

Ли Сяоке, Лиу Вэйнин (CN)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Раскрыта двухфазная композиция для ухода за полостью рта, содержащая первую фазу, содержащую нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция в количестве от 20 до 75% в расчете на массу первой фазы композиции, вторую фазу, содержащую фосфат калия в количестве от 30 до 75% в расчете на массу второй фазы композиции, при этом первая фаза, кроме того, содержит усилитель закупорки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидрата сульфата кальция или их смесей.

201991451 A1

201991451 A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта, таким как зубные пасты, жевательные резинки и т.п. В частности, настоящее изобретение относится к двухфазной композиции для ухода за полостью рта, содержащей высокие уровни нерастворимого и/или малорастворимого в воде источника кальция, фосфаты калия и усилитель закупорки канальцев, который снижает чувствительность зубов. Изобретение также относится к применению таких композиций для лечения гиперчувствительности и/или реминерализации, и/или отбеливания зубов индивидуума.

Предпосылки создания изобретения

Гиперчувствительность зубов представляет собой временно индуцированное ощущение боли, затрагивающей до 20% взрослого населения. Гиперчувствительные зубы могут быть чувствительными к температуре, давлению или химическому воздействию.

Дентин зубов обычно содержит каналы, называемые канальцами, которые обеспечивают осмотический поток между внутренней областью пульпы зуба и наружными поверхностями корня. Гиперчувствительность зубов может быть связана с общим увеличением поверхностей обнаженных корней зубов в результате заболевания пародонта, истирания зубной щеткой или в результате усталости при циклической нагрузке тонкой эмали около эмалево-дентинного соединения. Если поверхности корней обнажены, то дентинные канальцы также обнажены.

Принятая в настоящее время теория повышенной чувствительности зубов представляет собой гидродинамическую теорию, основанную на предположении, что открытые обнаженные дентинные канальцы позволяют потоку жидкости течь через канальцы. Этот поток возбуждает нервные окончания в пульпе зуба. На клинических слепках чувствительных зубов при рассмотрении с помощью сканирующего электронного микроскопа (SEM) видны различные количества открытых или частично закупоренных дентинных канальцев.

Существуют различные подходы к лечению гиперчувствительности зубов. Один из подходов состоит в уменьшении возбудимости нерва в чувствительном зубе с помощью «деполяризующих нерв агентов», содержащих ионы стронция, соли калия, такие как нитрат калия, бикарбонат калия, хлорид калия и т.п. Эти деполяризующие нерв агенты действуют путем блокировки передачи нервами болевого сигнала, делая нерв менее чувствительным.

Другой подход заключается в использовании «агентов, закупоривающих

канальцы», которые полностью или частично закупоривают каналцы, таких как полистирольные шарики, апатит, полиакриловая кислота, минеральная гекторитовая глина и т.п. Эти закупоривающие каналцы агенты функционируют путем физической закупорки обнаженных концов дентинных канальцев, тем самым уменьшая движение дентинной жидкости и уменьшая раздражение, связанное с напряжением сдвига, описанным гидродинамической теорией.

Сохраняется потребность в лечении гиперчувствительности зубов с помощью более эффективного подхода. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что двухфазная композиция для ухода за полостью рта, содержащая высокие уровни нерастворимого и/или малорастворимого в воде источника кальция и фосфат калия в комбинации с усилителем закупорки канальцев, может быть эффективной для мгновенной закупорки дентинных канальцев для уменьшения чувствительности зубов. Кроме того, такая композиция может также повысить эффективность реминерализации зубов и/или отложение полезных агентов на поверхностях зубов для дополнительного улучшения зубов индивидуума.

Дополнительная информация

В WO 2008/068149 A (Unilever) раскрыт продукт для ухода за полостью рта, содержащий первую композицию, содержащую нерастворимую соль кальция, которая не является фосфатом кальция, вторую независимую композицию, содержащую источник ионов фосфата, и средства для доставки каждой из композиций к поверхности зубов. Предпочтительная нерастворимая кальциевая соль представляет собой силикат кальция.

Вышеуказанная публикация не описывает двухфазную композицию для ухода за полостью рта, содержащую первую фазу, содержащую нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция в количестве от 20 до 75% в расчете на массу первой фазы композиции, вторую фазу, содержащую фосфат калия в количестве от 30 до 75% в расчете на массу второй фазы композиции; и при этом первая фаза, кроме того, содержит усилитель закупорки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидратов сульфата кальция или их смесей, и, в частности, такая композиция для ухода за полостью рта может лечить гиперчувствительность зубов и/или повысить эффективность реминерализации зубов.

Исследования и определения

Двухфазная

«Двухфазная» для целей настоящего изобретения означает композицию, имеющую две независимые фазы, которые физически разделены.

Средство для чистки зубов»

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

Зубная паста

«Зубная паста» для целей настоящего изобретения означает пасту или гель для чистки зубов с помощью зубной щетки. Особенно предпочтительными являются зубные пасты, пригодные для чистки зубов щеткой в течение приблизительно двух минут.

Размер частицы

«Размер частиц» для целей настоящего изобретения означает размер частиц D50. Размер частиц D50 материала в виде частиц представляет собой диаметр частиц, при котором 50 масс.% частиц имеют больший диаметр и 50 масс.% имеют меньший диаметр. Для целей настоящего изобретения размеры и распределение частиц измеряют с использованием серий Malvern Mastersizer 2000 и Malvern ZetaSizer Nano.

Композитная частица

«Композитная частица» для целей настоящего изобретения означает частицу, содержащую сердцевину в качестве первого компонента и покрытие в качестве второго компонента, при этом сердцевина и покрытие состоят из различных материалов.

Показатель преломления

Показатель преломления устанавливают при температуре 25°C и длине волны 589 нм.

Усилитель закупорки канальцев

«Усилитель закупорки канальцев» для целей настоящего изобретения означает материал, который способствует осаждению активных веществ, таких как нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция, из непрерывной фазы композиции на дентин и/или внутрь дентинных канальцев, для индукции образования *in situ* фосфата кальция, который закупоривает дентинные канальцы и/или их обнаженные открытые концы во время применения композиции. Когда полезные агенты присутствуют в композиции для ухода за полостью рта, реминерализация источника кальция вокруг полезных агентов дополнительно помогает удерживать эти полезные агенты на зубных поверхностях, повышая их устойчивость к сдвиговому усилию. Полезные агенты, используемые в настоящем документе, означают активные вещества, обычно доставляемые к человеческим зубам и/или в полость рта, включая десны, чтобы усилить или улучшить характеристику этих зубных тканей.

рН

Значение рН устанавливают при атмосферном давлении и температуре 25°C. Что касается значения рН композиции для ухода за полостью рта, то оно означает рН, измеренное, когда 5 массовых частей композиции равномерно диспергировано и/или растворено в 20 массовых частях чистой воды при 25°C. В частности, значение рН может быть измерено вручную при смешивании 5 г композиции для ухода за полостью рта с 20 мл воды в течение 30 сек, с последующим немедленным тестированием рН индикатором или рН-метром.

Растворимость

«Растворимый» и «нерастворимый» для целей настоящего изобретения означает растворимость источника (например, солей кальция) в воде при 25°C и атмосферном давлении. «Растворимый» означает источник, который растворяется в воде с получением раствора с концентрацией по меньшей мере 0,1 моль на литр. «Нерастворимый» означает источник, который растворяется в воде с получением раствора с концентрацией менее 0,001 моль на литр. «Малорастворимый», таким образом, определяется как источник, который растворяется в воде с получением раствора с концентрацией более 0,001 моль на литр и менее 0,1 моль на литр.

Вода гидратации

«Вода гидратации» для целей настоящего изобретения означает воду, химически объединенную с веществом таким образом, что она может быть удалена путем нагрева без существенного изменения химического состава вещества. В частности, вода, которая может быть удалена только при нагревании выше 200°C. Потери воды измеряются с помощью термогравиметрического анализа (ТГА) при помощи прибора Netzsch TG. ТГА проводят в атмосфере N₂ со скоростью нагрева 10 градусов/мин в диапазоне от 30 до 900°C.

По существу не содержит

«По существу не содержит» для целей настоящего изобретения означает менее 1,5% и предпочтительно менее 1,0%, и более предпочтительно менее 0,75%, и еще более предпочтительно менее 0,5%, и даже более предпочтительно менее 0,1%, и наиболее предпочтительно от 0,0 до 0,01% по массе, в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта, включая все диапазоны в указанных пределах.

Вязкость

Вязкость зубной пасты или геля представляет собой величину, измеренную при комнатной температуре (25°C) с помощью вискозиметра Брукфилда, шпинделя № 4 и со

скоростью 5 об/мин. Значения указаны в сантипуазах (сП = мПа.с), если не указано иное.

Реминерализация

«Реминерализация» для целей настоящего изобретения означает *in situ* (то есть в полости рта) образование на зубах фосфата кальция (включая слои на зубах толщиной от 10 нм до 20 микрон и предпочтительно от 75 нм до 10 микрон, и наиболее предпочтительно от 150 нм до 5 микрон, включая все диапазоны в указанных пределах) для уменьшения вероятности возникновения чувствительности зубов, зубного кариеса, для регенерации эмали и/или улучшения внешнего вида зубов за счет отбеливания посредством образования такого нового фосфата кальция.

Остальное

За исключением примеров или где явно указано иначе все числа в данном описании, указывающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или применение, могут быть необязательно рассмотрены как измененные словом «около». Все количества приведены в расчете на массу 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 нижним значением.

Во избежание сомнений, слово «содержащий» означает «включающий», но необязательно «состоящий из» или «состоит из». Другими словами, перечисленные стадии или варианты не должны быть исчерпывающими.

Предполагается, что раскрытие изобретения, описанного в настоящем документе, охватывает все варианты осуществления, содержащиеся в формуле изобретения в качестве множества зависимых друг от друга пунктов, независимо от того, что пункты формулы изобретения могут быть найдены без множественной зависимости или избыточности.

Если признак раскрыт в части конкретного аспекта изобретения (например, композиция по изобретению), такое раскрытие также следует рассматривать как применимое к любому другому аспекту изобретения (например, способ по изобретению) с учетом необходимых изменений.

Краткое описание изобретения

В первом аспекте настоящее изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей:

а) первую фазу, содержащую нерастворимый и/или малорастворимый в воде

источник кальция в количестве от 20 до 75% в расчете на массу первой фазы композиции;

в) вторую фазу, содержащую соль фосфат калия в количестве от 30 до 75% в расчете на массу второй фазы композиции; и

при этом первая фаза, кроме того, содержит усилитель закупорки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидратов сульфата кальция или их смесей.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к упакованному продукту для ухода за полостью рта, содержащему композицию для ухода за полостью рта согласно первому аспекту настоящего изобретения.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения чувствительности и/или реминерализации, и/или отбеливанию зубов индивидуума, включающему стадию нанесения композиции для ухода за полостью рта по любому варианту осуществления первого аспекта по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума.

Все другие аспекты настоящего изобретения станут более очевидными после рассмотрения подробного описания и примеров, которые приведены ниже.

Подробное описание изобретения

Теперь было обнаружено, что двухфазная композиция для ухода за полостью рта, содержащая высокие уровни нерастворимого и/или малорастворимого в воде источника кальция и фосфат калия в комбинации с усилителем закупорки канальцев, может быть эффективной в отношении мгновенной закупорки дентинных канальцев для снижения чувствительности зубов. Кроме того, такая композиция может также повысить эффективность реминерализации зубов и/или отложение полезных агентов на поверхностях зубов для еще большего улучшения зубов индивидуума.

Нерастворимый в воде и малорастворимый источник кальция, пригодный для использования в настоящем изобретении, ограничивается только в той степени, в которой его можно применять в полости рта. Иллюстративные, но не ограничивающие примеры типов источника кальция, которые можно применять в изобретении, включают, например, силикат кальция, карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат алюминия и кальция, гидроксид кальция, глицерофосфат кальция, оксид кальция, сульфат кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты или их смеси. Предпочтительно источником кальция является силикат кальция.

В предпочтительном варианте осуществления используемый силикат кальция, который имеет низкую растворимость в воде, является коммерчески доступным под названием Sorbosil CA40 от фирмы PQ Corporation. В другом предпочтительном варианте

осуществления силикат кальция нерастворим, присутствует в качестве композиционного материала из оксида кальция-диоксида кремния (CaO-SiO_2), который описан, например, в международной заявке на патент, опубликованной как WO 2008/01517 (Unilever), полное содержание которой включено в настоящий документ путем ссылки. Для композиционного материала на основе силиката кальция атомное соотношение кальция к кремнию (Ca:Si) может составлять от 1:30 до 5:1. Соотношение Ca:Si составляет предпочтительно от 1:20 до 3:1 и более предпочтительно от 1:10 до 3:1, и наиболее предпочтительно от примерно 1:7 до 3:1. Силикат кальция может содержать силикат монокальция, силикат бикальция или силикат трикальция. Силикат кальция может находиться в кристаллическом или аморфном состоянии или даже в мезопористом состоянии.

В дополнение к оксиду кальция, диоксиду кремния, частицы, содержащие силикат кальция, который не гидратирован, могут содержать другие компоненты, такие как катионы металлов, анионы (такие как фосфат) и т.п. Однако предпочтительно, чтобы частицы содержали оксид кальция, диоксид кремния в количестве по меньшей мере 70% по массе частиц, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% и даже более предпочтительно по меньшей мере 95%. Наиболее предпочтительно частицы состоят из (или, по меньшей мере, по существу состоят из) оксида кальция, диоксида кремния.

В другом предпочтительном варианте осуществления силикат кальция представляет собой гидрат силиката кальция. Гидрат силиката кальция для применения в настоящем изобретении содержит, по меньшей мере, оксид кальция (CaO), диоксид кремния (SiO_2) и воду. По сравнению с обычным силикатом кальция, который не является гидратированным, гидрат силиката кальция содержит воду гидратации в количестве по меньшей мере 5% в расчете на массу 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 обычно составляет не более чем 50% от массы 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 содержит по меньшей мере 20% диоксида кремния в расчете на массу гидрата силиката кальция, более предпочтительно по меньшей мере 30%, еще более предпочтительно по меньшей мере 40% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 55%. Содержание диоксида кремния предпочтительно

составляет не более чем 70% по массе гидрата силиката кальция, более предпочтительно не более чем 65% и наиболее предпочтительно не более чем 60%.

Чтобы обеспечить кальций, необходимый для реминерализации, гидрат силиката кальция предпочтительно содержит оксид кальция в количестве по меньшей мере 5% в расчете на массу гидрата силиката кальция, более предпочтительно по меньшей мере 7%, еще более предпочтительно по меньшей мере 10%, еще более предпочтительно по меньшей мере 12% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15%. Содержание оксида кальция, как правило, составляет не более чем 50% в расчете на массу 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 содержит Ca и Si в атомном соотношении (Ca:Si) менее чем 3:1, более предпочтительно менее чем 1:1, 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 находится предпочтительно в виде частиц, так как это обеспечивает максимальную площадь поверхности для контакта с зубной тканью. Таким образом, предпочтительно композиция содержит частицы, содержащие силикат кальция. Предпочтительно от 10 до 100% и особенно от 25 до 100%, и наиболее предпочтительно от 70 до 100% по массе частиц, содержащих силикат кальция, используемых в данном изобретении, имеют размер частиц от 100 нм до менее чем 50 микрон. предпочтительно от 500 нм до 30 микрон, более предпочтительно от 1 микрона до 20 микрон, наиболее предпочтительно от 1 микрона до 10 микрон.

В дополнение к оксиду кальция, диоксиду кремния и воде, частицы, которые содержат гидрат силиката кальция, могут содержать другие компоненты, такие как катионы металлов, анионы (такие как фосфат) и т.п. Однако предпочтительно, чтобы частицы содержали CaO, SiO₂ и воду в количестве по меньшей мере 70% по массе частиц, более предпочтительно по меньшей мере 80%, еще более предпочтительно по меньшей мере 90% и еще более предпочтительно по меньшей мере 95%. Наиболее предпочтительно частицы состоят из (или по меньшей мере по существу состоят из) CaO, SiO₂ и воды.

Как правило, нерастворимый в воде и/или малорастворимый источник кальция присутствует в количестве от 20 до 75%, более предпочтительно от 25 до 60%, наиболее предпочтительно от 28 до 50%, в расчете на общую массу первой фазы композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных пределах.

Предпочтительно первая фаза композиции для ухода за полостью рта по существу не содержит источников фосфатов.

Фосфат калия, подходящий для применения в данном изобретении, способен реагировать с источником кальция, используемым для образования гидроксиапатита *in situ*.

Соль фосфат калия, который можно применять в данном изобретении, включает дигидрофосфат калия, дикалий гидрофосфат, трикалийфосфат или их смеси. Предпочтительно соль фосфат калия представляет собой дигидрофосфат калия, дикалия гидрофосфат или их смеси. В особенно предпочтительном варианте осуществления соль фосфат калия содержит или представляет собой смесь дикалий гидрофосфата и дигидрофосфата калия.

Обычно соль фосфат калия присутствует в количестве от 20 до 75%, более предпочтительно от 30 до 70%, наиболее предпочтительно от 35 до 60%, в расчете на общую массу второй фазы композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных пределах.

Предпочтительно вторая фаза композиции по существу не содержит источников кальция.

Предпочтительно вторая фаза композиции представляет собой водную композицию. Содержание воды во второй фазе композиции составляет более 1,5%, предпочтительно более 5%, более предпочтительно от 20 до 90% и наиболее предпочтительно от 40 до 60% от общей массы второй фазы композиции.

Предпочтительно вторая фаза композиции имеет pH менее чем 11,0, более предпочтительно от 3,0 до 10,0, и наиболее предпочтительно от 5 до 8,0.

Другие источники фосфата также можно использовать во второй фазе композиции для ухода за полостью рта в дополнение к соли фосфата калия, включенному в композицию. Такой источник фосфата включает, например, тринатрийфосфат, мононатрий дигидрофосфат, динатрий гидрофосфат, пирофосфат натрия, тетранатрий пирофосфат, гексаметафосфат натрия, их смеси или т.п.

Композиция для ухода за полостью рта предпочтительно содержит нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция и соль фосфат калия в массовом соотношении от 10:1 до 1:10, более предпочтительно от 5:1 до 1:5, наиболее предпочтительно от 4:1 до 1:4.

Усилитель закупорки каналцев, подходящий для использования в настоящем изобретении, ограничивается только в той степени, в которой его можно принимать через

рот. В предпочтительном варианте осуществления усилитель закупорки канальцев обеспечивает большое количество ионов кальция во рту и является недорогим и распространенным. В особенно предпочтительном варианте осуществления усилитель закупорки канальцев представляет собой соли кальция в дополнение к нерастворимому и/или малорастворимому в воде источнику кальция, который включен в композицию.

Было обнаружено, что материалы, используемые в качестве усилителя закупорки канальцев в данном изобретении, являются биосовместимыми и подвергаются быстрой реакции в воде и полной резорбции на дентине и/или эмали зубов, поэтому их можно использовать для содействия осаждению активных веществ для ухода за полостью рта, таких как нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция, на дентине и/или в дентинных канальцах, чтобы индуцировать образование *in situ* фосфата кальция, который закупоривает дентинные канальцы и/или их обнаженные открытые концы.

Иллюстративные, но не ограничивающие примеры типов усилителей закупорки канальцев, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают, например, полугидраты сульфата кальция, дигидрофосфат кальция, моногидрофосфат кальция, их смеси или т.п. В предпочтительном варианте осуществления усилитель закупорки канальцев представляет собой полугидраты сульфата кальция, дигидрофосфат кальция или их смеси. Наиболее предпочтительно усилитель закупорки канальцев представляет собой дигидрофосфат кальция.

Как правило, усилитель закупорки канальцев присутствует в количестве от 0,1 до 40%, более предпочтительно от 0,5 до 30 %, еще более предпочтительно от 1 до 20%, наиболее предпочтительно от 2 до 10%, в расчете на общую массу первой фазы композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных пределах.

Композиция для ухода за полостью рта предпочтительно содержит нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция и усилитель закупорки канальцев в массовом соотношении от 30:1 до 1:5, более предпочтительно от 15:1 до 1:3, наиболее предпочтительно от 10:1 до 1:1.

Композиция для ухода за полостью рта может дополнительно содержать полезные агенты, которые обычно доставляются к зубам человека и/или в полость рта, включая десны, для усиления или улучшения характеристик этих зубных тканей. Единственное ограничение в отношении полезных агентов, которые могут быть использованы в данном изобретении, заключается в том, что они являются пригодными для применения во рту.

Как правило, полезный агент выбран из оптических агентов, агентов биоминерализации, антибактериальных агентов, агентов для лечения десен,

десенсибилизирующих агентов, агентов против образования камней, освежающих агентов или их смесей. Предпочтительно полезный агент выбран из оптических агентов, агентов биоминерализации, антибактериальных агентов, агентов для здоровья десен, освежающих агентов или их смесей.

Например, оптические агенты, такие как окрашивающие агенты, подобные отбеливающим агентам и пигментам. Предпочтительно пигмент, в случае его использования, представляет собой фиолетовый или синий, имеющий угол цветового тона, h , в системе CIELAB от 220 до 320 градусов. Эти пигменты могут быть выбраны из одного или нескольких пигментов, перечисленных в Color Index International, указанных от пигмента синего 1 до пигмента синего 83, и от пигмента фиолетового 1 до пигмента фиолетового 56. В другом предпочтительном варианте осуществления оптические агенты могут быть выбраны из одного или нескольких из слюды, интерференционной слюды, нитрида бора, полиметилметакрилатных чешуек, композитных микросфер, стеклянных чешуек, покрытых диоксидом титана, обратного опала, холестерического жидкого кристалла, фотонной сферы, полый сферы и оксида цинка. Агенты биоминерализации для реминерализации зубной эмали могут быть выбраны из одного или нескольких из фторидных источников, биомолекул, белковых материалов, аморфного фосфата кальция, α -трикальцийфосфата, β -трикальцийфосфата, гидроксиапатита с дефицитом кальция $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 \leq x < 1$, дикальцийфосфата (CaHPO_4), дикальций фосфата дигидрата ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), моногидрата фосфата монокальция ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), фосфата октакальция ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) и фосфата тетракальция ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$). Антибактериальные агенты могут быть выбраны из одного или нескольких из солей металлов, при этом металл выбран из цинка, меди, серебра или их смеси, триклозана, триклозана монофосфата, триклокарбана, куркумина, четвертичных аммониевых соединений, бисгуанидинов и длинноцепочечных третичных аминов, предпочтительно солей цинка, включая оксид цинка, хлорид цинка, ацетат цинка, аскорбат цинка, сульфат цинка, нитрат цинка, цитрат цинка, лактат цинка, пероксид цинка, фторид цинка, сульфат цинка-аммония, бромид цинка, йодид цинка, глюконат цинка, тартрат цинка, сукцинат цинка, формиат цинка, фенолсульфонат цинка, салицилат цинка, глицерофосфат цинка или их смесь. Агенты для здоровья десен могут быть выбраны из одного или нескольких из противовоспалительных агентов, буферов от зубного налета, биомолекул, белковых материалов, витаминов, растительных экстрактов и куркумина. Освежающие агенты могут представлять собой ароматизаторы, выбранные из одного или нескольких из мяты перечной, мяты кудрявой, ментола, растительного масла,

гвоздичного масла и цитрусового масла.

Полезный агент предпочтительно представлен в виде частиц, поскольку это обеспечивает максимальную площадь поверхности для контакта с зубной тканью.

В предпочтительном варианте осуществления полезный агент представляет собой дисперсный отбеливающий агент для отбеливания зубов.

Как правило, дисперсный отбеливающий агент содержит материал, подходящий для физического и немедленного улучшения характеристик зубов и особенно отбеливания зубов. Чтобы обеспечить превосходный отбеливающий эффект, материал предпочтительно должен иметь высокий показатель преломления, равный по меньшей мере 1,9, более предпочтительно по меньшей мере 2,0, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,2, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,4 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,5. Максимальный показатель преломления материала конкретно не ограничен, но предпочтительно составляет до 4,0. Предпочтительно материал имеет показатель преломления в диапазоне от 1,9 до 4,0.

Особенно подходящими материалами являются соединения металлов, и предпочтительными являются соединения, в которых металл выбран из цинка (Zn), титана (Ti), циркония (Zr) или их комбинации. Предпочтительно соединение металла представляет собой (или, по меньшей мере, включает) оксид металла, такой как диоксид титана (TiO₂), оксид цинка (ZnO), диоксид циркония (ZrO₂) или их комбинацию. Кроме того, отбеливающий агент в виде частиц также может содержать оксиды неметаллов, такие как титанат стронция и сульфид цинка.

В предпочтительном варианте осуществления отбеливающий агент в виде частиц содержит оксиды металлов, оксиды неметаллов или их комбинации в количестве по меньшей мере 50% по массе отбеливающего агента и более предпочтительно по меньшей мере 70%, еще более предпочтительно от 80 до 100% и наиболее предпочтительно от 85 до 95%. В особенно предпочтительном варианте осуществления отбеливающий агент в виде частиц содержит по меньшей мере 50% по массе диоксида титана, и наиболее предпочтительно от 60 до 100% по массе диоксида титана, в расчете на общую массу отбеливающего агента и включая все диапазоны в указанных пределах. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления отбеливающие агенты в виде частиц являются малорастворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В предпочтительном варианте осуществления отбеливающие агенты в виде частиц представляют собой композитные частицы. Показатель преломления композитной

частицы, содержащей более одного материала, может быть рассчитан на основе показателей преломления и объемных долей составляющих с использованием теории эффективной среды, как описано, например, в WO 2009/023353.

Композитная частица содержит сердцевину в качестве первого компонента и покрытие в качестве второго компонента. Как правило, сердцевина композитной частицы содержит материал, подходящий для физического и немедленного улучшения характеристик зубов и особенно отбеливания зубов. Чтобы обеспечить превосходный отбеливающий эффект, материал предпочтительно должен иметь высокий показатель преломления, равный по меньшей мере 1,9, более предпочтительно по меньшей мере 2,0, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,2, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,4 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,5. Максимальный показатель преломления материала конкретно не ограничен, но предпочтительно составляет до 4,0. Предпочтительно материал имеет показатель преломления в диапазоне от 1,9 до 4,0.

Особенно подходящими материалами являются соединения металлов, и предпочтительными являются соединения, в которых металл выбран из цинка (Zn), титана (Ti), циркония (Zr) или их комбинации. Предпочтительно соединение металла представляет собой (или, по меньшей мере, включает) оксид металла, такой как диоксид титана (TiO_2), оксид цинка (ZnO), диоксид циркония (ZrO_2) или их комбинацию. Кроме того, сердцевина композитной частицы может также содержать неметаллические оксиды, такие как титанат стронция и сульфид цинка.

Сердцевина композитной частицы обычно составляет от 3 до 98%, предпочтительно от 6 до 65% и наиболее предпочтительно от 10 до 55% по массе композитной частицы, в расчете на общую массу композитной частицы и включает все диапазоны в указанных пределах. В предпочтительном варианте осуществления сердцевина содержит оксиды металлов, оксиды неметаллов или их комбинации в количестве по меньшей мере 50% по массе сердцевины и более предпочтительно по меньшей мере 70%, еще более предпочтительно от 80 до 100% и наиболее предпочтительно от 85 до 95%. В особенно предпочтительном варианте осуществления сердцевина составляет по меньшей мере 50% по массе диоксида титана и наиболее предпочтительно от 60 до 100% по массе диоксида титана в расчете на общую массу сердцевины первого компонента.

Второй компонент в качестве покрытия содержит материал, подходящий для адгезии к зубной эмали, дентину или тому и другому. Как правило, материал покрытия содержит элемент кальций и необязательно другие металлы, такие как калий, натрий,

алюминий, магний, а также их смеси, при этом такие необязательные металлы представлены, например, в виде сульфатов, лактатов, оксидов, карбонатов или силикатов. Необязательно материал покрытия может представлять собой оксид алюминия или диоксид кремния. В предпочтительном варианте осуществления материал покрытия является подходящим для обеспечения биологического или химического улучшения зубов, которое является долгосрочным (например, приводит к образованию гидроксиапатита). Предпочтительно используемое покрытие содержит по меньшей мере 50% по массе элементарного кальция и наиболее предпочтительно по меньшей мере 65% по массе элементарного кальция, в расчете на общую массу металла в покрытии. В особенно предпочтительном варианте осуществления металл в покрытии составляет от 80 до 100% по массе элементарного кальция, в расчете на общую массу металла во втором компоненте покрытия и включая все диапазоны в указанных пределах. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления сердцевина и покрытие являются малорастворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В особенно предпочтительном варианте осуществления второй компонент покрытия может содержать, например, фосфат кальция, оксид кальция, карбонат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты, силикат кальция, их смесь или т.п. В другом желательном варианте осуществления источник кальция в покрытии содержит силикат кальция.

В еще другом предпочтительном варианте осуществления покрытие может содержать элемент кальций, который получен из нерастворимого силиката кальция, присутствующего в качестве композиционного материала оксид кальция-диоксид кремния (CaO-SiO_2), как описано в международных патентных заявках, опубликованных как WO 2008/015117 и WO 2008/068248.

Когда в качестве покрытия используется композиционный материал на основе силиката кальция, соотношение кальция к кремнию (Ca:Si) может составлять от 1:10 до 3:1. Соотношение Ca:Si предпочтительно составляет от 1:5 до 3:1, и более предпочтительно от 1:3 до 3:1, и наиболее предпочтительно от около 1:2 до 3:1. Силикат кальция может представлять собой силикат монокальция, силикат бикальция или силикат трикальция, при этом соотношения кальция к кремнию (Ca:Si) следует понимать как атомные соотношения.

Как правило, по меньшей мере 30% площади наружной поверхности сердцевины,

содержащей первой компонент, имеет покрытие, содержащее второй компонент, предпочтительно по меньшей мере 50% сердцевины имеет покрытие, наиболее предпочтительно от 70 до 100% площади наружной поверхности сердцевины, содержащей первый компонент, имеет покрытие, содержащее второй компонент.

В особенно предпочтительном варианте осуществления отбеливающий агент в виде частиц представляет собой диоксид титана, покрытый силикатом кальция.

Отбеливающий агент в виде частиц в соответствии с настоящим изобретением может иметь разные размеры и формы. Частицы могут иметь сферическую, пластинчатую или неправильную форму. Диаметр отбеливающего агента в виде частиц часто составляет от 10 нм до менее 50 мкм и предпочтительно от 75 нм до менее 10 мкм. В особенно предпочтительном варианте осуществления диаметр частиц составляет от 100 нм до 5 микрон, включая все диапазоны в указанных пределах. Для композитных частиц в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере 40% и предпочтительно по меньшей мере 60% и наиболее предпочтительно от 75 до 99,5% диаметра композитной частицы составляет ядро, включая все диапазоны в указанных пределах.

Композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению может содержать один полезный агент или смесь двух или более полезных агентов. Полезные агенты могут присутствовать в любой из двух фаз композиции для ухода за полостью рта. Обычно полезный агент присутствует в количестве от 0,25 до 60% и более предпочтительно от 0,5 до 40% и наиболее предпочтительно от 1 до 30% от общей массы композиции для ухода за полостью рта и включает все диапазоны в указанных пределах.

Когда полезные агенты включены в композицию для ухода за полостью рта, относительное массовое соотношение нерастворимого и/или малорастворимого в воде источника кальция к полезному агенту может изменяться от 1:10 до 30:1, предпочтительно от 1:5 до 10:1, наиболее предпочтительно от 1:3 до 5:1.

Было обнаружено, что композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению является эффективной для мгновенного закупоривания дентинных канальцев для снижения чувствительности зубов. Не желая ограничиваться теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что это может быть связано с тем, что нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция в композиции для ухода за полостью рта по настоящему изобретению реагирует с фосфатом калия с образованием фосфата кальция, который может обладать аффинностью по отношению к дентину и/или эмали зубов. Усилитель закупорки канальцев по настоящему изобретению может дополнительно способствовать осаждению источника кальция на дентине и/или в

дентинных канальцах для индукции *in situ* образования фосфата кальция, который закупоривает дентинные канальцы и/или их обнаженные открытые концы, что повышает эффективность закупорки канальцев. Когда полезные агенты присутствуют в композиции для ухода за полостью рта, реминерализация источника кальция вокруг полезных агентов дополнительно помогает удерживать эти полезные агенты на зубных поверхностях путем повышения их устойчивости к сдвиговому усилию.

Композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию для ухода за полостью рта и может дополнительно содержать физиологически приемлемый носитель. Носитель предпочтительно содержит по меньшей мере поверхностно-активное вещество, загуститель, увлажнитель или их комбинацию.

Предпочтительно композиция для ухода за полостью рта содержит поверхностно-активное вещество. Предпочтительно композиция содержит 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, аммониевые или этаноламиновые соли C₈-C₁₈-алкилсульфатов (например, лаурилсульфат натрия), C₈-C₁₈-алкилсульфосукцинатов (например, диоктил натрий сульфосукцинат), C₈-C₁₈-алкилсульфоацетатов (например, натрия лаурилсульфоацетат), C₈-C₁₈-алкилсаркозинатов (например, натрия лаурилсаркозинат), C₈-C₁₈-алкилфосфатов (которые могут необязательно содержать до 10 единиц этиленоксида и/или пропиленоксида) и сульфатированные моноглицериды. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как необязательно полиэтокселированные сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, этокселированные жирные кислоты, сложные эфиры полиэтиленгликоля, этоксилаты моноглицеридов и диглицеридов жирных кислот, и блокполимеры этиленоксида/пропиленоксида. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как бетаины или сульфобетаины. Смеси любых из вышеописанных соединений также могут быть использованы. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Предпочтительными анионными поверхностно-активными веществами являются лаурилсульфат натрия и/или додецилбензолсульфонат натрия. Наиболее предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия, кокосульфат натрия, кокамидопропилбетаин, метилкокоилтаурат натрия или их смеси.

Загуститель также может быть использован в данном изобретении и ограничен только в той степени, в которой он может быть добавлен в композицию, подходящую для применения во рту. Иллюстративные примеры типов загустителей, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают карбоксиметилцеллюлозу натрия (SCMC), гидроксилэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, трагакантовую камедь, гуммиарабик, камедь карайи, альгинат натрия, каррагинан, гуар, ксантановую камедь, ирландский мох, крахмал, модифицированный крахмал, загустители на основе диоксида кремния, включая аэрогели, силикат магния и алюминия (например, Veegum), карбомеры (сшитые акрилаты) и их смеси.

Обычно ксантановая камедь и/или натрий карбоксиметилцеллюлоза и/или карбомер является/являются предпочтительными. Когда используют карбомер, желательными являются такие карбомеры, которые имеют среднемассовую молекулярную массу по меньшей мере 700000 и предпочтительно такие, которые имеют молекулярную массу по меньшей мере 1200000, и наиболее предпочтительно такие, которые имеют молекулярную массу по меньшей мере примерно 2500000. В настоящем документе также могут быть использованы смеси карбомеров.

В особенно предпочтительном варианте осуществления карбомером является Synthalen PNC, Synthalen KP или их смесь. Он был описан как высокомолекулярная и сшитая полиакриловая кислота и идентифицирован под номером CAS 9063-87-0. Эти типы материалов являются доступными у таких поставщиков, как Sigma.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления используемая натрий карбоксиметилцеллюлоза (SCMC) представляет собой SCMC 9H. Она описывается как натриевая соль производного целлюлозы с карбоксиметильными группами, связанными с гидроксигруппами мономеров основной цепи глюкопиранозы, и идентифицирована под номером CAS 9004-32-4. Она также является доступной от таких поставщиков, как Alfa Chem.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления загустителем является ксантановая камедь.

Содержание загустителя обычно составляет от 0,01 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 9% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 5% по массе композиции для ухода за полостью рта, в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных пределах.

Когда композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению представляет собой зубную пасту или гель, она обычно имеет вязкость от около 30000 до

180000 сантипуаз и предпочтительно от 60000 до 170000 сантипуаз, и наиболее предпочтительно от 65000 до 165000 сантипуаз.

Подходящие увлажнители предпочтительно используются в композиции для ухода за полостью рта по настоящему изобретению, и они включают, например, глицерин, сорбит, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, диглицерин, триацетин, минеральное масло, полиэтиленгликоль (предпочтительно, PEG-400), алкандиолы, подобные бутандиолу и гександиолу, этанол, пентиленгликоль или их смесь. Глицерин, полиэтиленгликоль, сорбит или их смеси являются предпочтительными увлажняющими веществами. Увлажняющее вещество может присутствовать в количестве от 10 до 90% по массе композиции для ухода за полостью рта. Более предпочтительно, содержание увлажнителя-носителя составляет от 25 до 80%, а наиболее предпочтительно от 30 до 60% по массе композиции, в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных пределах.

Композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может содержать множество других ингредиентов, которые являются распространенными в данной области, для улучшения физических свойств и характеристик. Эти ингредиенты включают консерванты, рН-регулирующие агенты, подслащивающие агенты, абразивные материалы в виде частиц, полимерные соединения, буферы и соли для регулирования рН и ионной силы композиций и их смесей. Такие ингредиенты обычно и совместно составляют менее чем 20% по массе композиции и предпочтительно от 0,0 до 15% по массе, и наиболее предпочтительно от 0,01 до 12% по массе композиции, включая все диапазоны в указанных пределах.

Композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может быть использована в способе улучшения состояния зубов индивидуума, включающем нанесение композиции по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума, при этом указанные эффекты включают снижение чувствительности, реминерализацию, отбеливание и их комбинации. Композицию для ухода за полостью рта по настоящему изобретению можно дополнительно или альтернативно применять в качестве лекарственного средства и/или изготовления лекарственного средства для обеспечения эффектов по уходу за полостью рта, как описано в настоящем документе, таких как уменьшение чувствительности зубов у индивидуума. Альтернативно и предпочтительно, применение не является терапевтическим.

Композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, содержащую первую фазу (фазу кальция) и вторую фазу (фазу фосфата), при

этом нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция и усилитель закупорки канальцев присутствуют в первой фазе и фосфат калия присутствует во второй фазе. Две фазы физически отделены друг от друга, находясь в независимых фазах. В случае применения двухфазной композиции первая фаза и вторая фаза не должны вступать в контакт друг с другом до тех пор, пока не будут распределены для применения.

Доставка двух независимых фаз к зубам может быть одновременной или последовательной. В предпочтительном варианте осуществления фазы доставляются одновременно. В другом предпочтительном варианте осуществления две фазы объединяют с образованием смеси перед их нанесением на зубы. Как правило, массовое соотношение первой фазы ко второй фазе в этой смеси составляет от 1:3 до 10:1, более предпочтительно от 1:2 до 7:1, наиболее предпочтительно от 1:1,5 до 5:1.

Предпочтительно нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция присутствует в количестве более 10%, более предпочтительно более 15% от общей массы смеси.

Предпочтительно соль фосфата калия присутствует в количестве более 5%, более предпочтительно более 8% от общей массы смеси.

Как правило, двухфазная композиция доставляется с помощью двойного тюбика, имеющего первое отделение для первой фазы и второе отделение для второй фазы, что обеспечивает совместное выдавливание двух фаз.

В предпочтительном варианте осуществления такой двойной тюбик имеет одно из отделений, окружающее другое. В таких вариантах осуществления одна фаза присутствует в виде оболочки, окружая другую фазу в сердцевине. В особенно предпочтительном варианте осуществления сердцевина представляет собой первую фазу, а оболочка представляет собой вторую фазу.

В другом предпочтительном варианте осуществления такой двойной тюбик имеет два отделения, расположенные рядом друг с другом внутри одного тюбика. В таких вариантах осуществления две фазы выдавливают из тюбика как одну, при этом такое выдавливание называют «контактной экструзией». Головку помпы можно использовать в таком двойном тюбике для выдавливания двух фаз из тюбика как одну.

Двухфазная композиция для ухода за полостью рта может представлять собой гелевую композицию, которая содержит две независимые гелевые фазы. Средства доставки могут включать ватный стержень или ложку, на которую наносят первую фазу и вторую фазу перед приведением ложки в контакте с зубами.

Обычно композиция будет упакована. В форме зубной пасты или геля композиция

может быть упакована в обычный пластиковый ламинат, металлический тюбик или дозатор с одним отделением. Ее можно наносить на зубные поверхности любыми физическими средствами, такими как зубная щетка, кончик пальца или аппликатор, непосредственно на чувствительную область.

Двухфазная композиция для ухода за полостью рта может быть эффективной, даже при использовании в повседневной гигиене полости рта человека. Например, композиция может наноситься щеткой на зубы. Композиция может, например, контактировать с зубами в течение периода времени от одной секунды до 20 часов. Более предпочтительно от 10 сек до 10 ч, еще более предпочтительно от 30 сек до 1 ч и наиболее предпочтительно от 30 сек до 5 минут. Композицию можно применять ежедневно, например, для применения индивидуумом один, два или три раза в день. Во время применения две фазы композиции смешивают перед их нанесением на зубы. Смешанные фазы обычно оставляют на зубах в течение от 3 минут до 10 часов, более предпочтительно от 3 минут до 8 часов. Нанесение можно проводить от одного до пяти раз в месяц.

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

Примеры

Пример 1

Этот пример демонстрирует улучшенную закупорку дентинных канальцев путем применения высоких уровней нерастворимого и/или малорастворимого в воде источника кальция и фосфата калия в комбинации с усилителем закупорки канальцев. Все ингредиенты выражены в массовых процентах от общего состава и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 1

Ингредиент	Образец			
	1		2	
	Первая фаза	Вторая фаза	Первая фаза	Вторая фаза
Глицерин	64,9	--	69,9	--
Силикат кальция ^a	30,0	--	30	--
Дигидрофосфат кальция	5,0	--	--	--
Ксантановая камедь	0,1	--	0,1	--
Дикалий гидрофосфат	--	30,14	--	30,14
Калия дигидрофосфат	--	11,86	--	11,86
Вода	--	58,00	--	58,00

a. Коммерчески доступный силикат кальция (CaSiO₃) от P.Q. Corporation (Sorbosil SA40)

Способы

Для Образцов 1 и 2 первую фазу и вторую фазу смешивали в массовом соотношении 3:1. Для оценки эффективности закупорки дентинных канальцев 4 г смеси смешивали с 8 мл воды для приготовления суспензии.

Диски дентина человека эродировали 37%-ной фосфорной кислотой в течение 1 мин, затем их обрабатывали различными суспензиями посредством чистки щеткой, следуя одинаковому протоколу. Диски дентина чистили с помощью суспензии машиной для чистки зубов, снабженной зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составляла 170 г +/- 5г, и автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 минуты диски дентина пропитывали суспензией в течение 1 мин. Затем дентинные диски промывали дистиллированной водой и помещали в смоделированную ротовую жидкость (SOF) при встряхивании на водяной бане при 37°C и 60,0 об/мин. После смачивания в течение примерно 3-4 часов диски дентина чистили с помощью суспензии машиной, используя такую же процедуру, что и на первой стадии. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем дентинные диски хранили в SOF в течение ночи (> 12 часов) на встряхиваемой водяной бане при 37°C для имитации среды полости рта. Дентинные диски чистили щеткой 1, 4 и 7 раз.

Смоделированная ротовая жидкость была получена путем объединения ингредиентов, представленных в Таблице 2.

Таблица 2

Ингредиент	Количество/г
NaCl	16,07
NaHCO ₃	0,7
KCl	0,448
K ₂ HPO ₄ *3H ₂ O	3,27
MgCl ₂ *6H ₂ O	0,0622
1M HCl	40 мл
CaCl ₂	0,1998
Na ₂ SO ₄	0,1434
Буфер	Доведение pH до 7,0
Вода	Баланс до 2 л

Результаты

После одной чистки делали снимки SEM (сканирующая электронная микроскопия) дентинных дисков. Результаты после одной чистки фиксировали как эффект мгновенной закупорки канальцев *in vitro*.

Для каждого образца случайным образом выбирали и наблюдали четыре пятна на дентинном диске. На виде сверху на изображениях SEM можно видеть, что Образец 1,

содержащий силикат кальция и усилитель закупорки канальцев, показал лучшую эффективность закупорки канальцев, чем Образец 2, содержащий только коммерческий силикат кальция. Измерение повторяли дважды для каждого образца.

После 4 и 7 чисток зубов, оба образца показали хорошее осаждение на поверхности дентина, и дентинные каналы были широко закупорены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Двухфазная композиция для ухода за полостью рта, содержащая:
 - a) первую фазу, содержащую нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция в количестве от 20 до 75% в расчете на массу первой фазы композиции;
 - b) вторую фазу, содержащую соль фосфат калия в количестве от 30 до 75% в расчете на массу второй фазы композиции; ипри этом первая фаза, кроме того, содержит усилитель закупорки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидратов сульфата кальция или их смесей.
2. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, в которой соль фосфат калия представляет собой калия дигидрофосфат, дикалий гидрофосфат, трикалийфосфат или их смеси.
3. Композиция для ухода за полостью рта по п.2, в которой соль фосфат калия представляет собой калия дигидрофосфат, дикалий гидрофосфат или их смеси, предпочтительно смесь калия дигидрофосфата и дикалий гидрофосфата.
4. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой соль фосфат калия присутствует в количестве от 30 до 70%, предпочтительно от 35 до 60% в расчете на массу второй фазы композиции.
5. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, в которой вторая фаза композиции имеет рН от 3,0 до 10,0.
6. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой источник кальция содержит силикат кальция, карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат алюминия кальция, гидроксид кальция, глицерофосфат кальция, оксид кальция, сульфат кальция, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты или их смеси, предпочтительно силикат кальция.
7. Композиция для ухода за полостью рта по п. 6, в которой силикат кальция имеет соотношение Ca:Si от 1:30 до 5:1, предпочтительно от 1:20 до 3:1.
8. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой источник кальция присутствует в количестве от 25 до 60%, предпочтительно от 28 до 50% в расчете на массу первой фазы композиции.
9. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой усилитель закупорки канальцев представляет собой дигидрофосфат кальция.
10. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой источник кальция и усилитель закупорки канальцев присутствуют в

массовом соотношении от 30:1 до 1:5, предпочтительно от 15:1 до 1:3.

11. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой композиция, кроме того, содержит полезный агент, предпочтительно отбеливающий агент в виде частиц.

12. Композиция для ухода за полостью рта по п. 11, в которой отбеливающий агент в виде частиц представляет собой композитную частицу, предпочтительно диоксид титана, покрытый силикатом кальция.

13. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой первая фаза и вторая фаза являются физически разделенными до применения композиции.

14. Композиции для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой первая фаза и вторая фаза объединяются с образованием смеси до их нанесения на зубы, при этом массовое соотношение первой фазы ко второй фазе в смеси составляет от 1:3 до 10:1, предпочтительно от 1:2 до 7:1.

15. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.1-14, предназначенная для снижения чувствительности и/или реминерализации, и/или отбеливания зубов.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

(статья 34 РСТ)

1. Двухфазная композиция для ухода за полостью рта, содержащая:
 - a) первую фазу, содержащую нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция в количестве от 20 до 75% в расчете на массу первой фазы композиции;
 - b) вторую фазу, содержащую соль фосфат калия в количестве от 30 до 75% в расчете на массу второй фазы композиции; ипри этом первая фаза, кроме того, содержит усилитель закупорки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидратов сульфата кальция или их смесей; и при этом усилитель закупорки канальцев представляет собой дигидрофосфат кальция.
2. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, в которой соль фосфат калия представляет собой калия дигидрофосфат, дикалий гидрофосфат, трикалийфосфат или их смеси.
3. Композиция для ухода за полостью рта по п.2, в которой соль фосфат калия представляет собой калия дигидрофосфат, дикалий гидрофосфат или их смеси, предпочтительно смесь калия дигидрофосфата и дикалий гидрофосфата.
4. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой соль фосфат калия присутствует в количестве от 30 до 70%, предпочтительно от 35 до 60% в расчете на массу второй фазы композиции.
5. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой вторая фаза композиции имеет рН от 3,0 до 10,0.
6. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой источник кальция содержит силикат кальция, карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат алюминия кальция, гидроксид кальция, глицерофосфат кальция, оксид кальция, сульфат кальция, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты или их смеси, предпочтительно силикат кальция.
7. Композиция для ухода за полостью рта по п. 6, в которой силикат кальция имеет соотношение Ca:Si от 1:30 до 5:1, предпочтительно от 1:20 до 3:1.
8. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой источник кальция присутствует в количестве от 25 до 60%, предпочтительно от 28 до 50% в расчете на массу первой фазы композиции.
9. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой источник кальция и усилитель закупорки канальцев присутствуют в массовом

соотношении от 30:1 до 1:5, предпочтительно от 15:1 до 1:3.

10. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой композиция, кроме того, содержит полезный агент, предпочтительно отбеливающий агент в виде частиц.

11. Композиция для ухода за полостью рта по п. 10, в которой отбеливающий агент в виде частиц представляет собой композитную частицу, предпочтительно диоксид титана, покрытый силикатом кальция.

12. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой первая фаза и вторая фаза являются физически разделенными до применения композиции.

13. Композиции для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой первая фаза и вторая фаза объединяются с образованием смеси до их нанесения на зубы, при этом массовое соотношение первой фазы ко второй фазе в смеси составляет от 1:3 до 10:1, предпочтительно от 1:2 до 7:1.

14. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.1-13, предназначенная для снижения чувствительности и/или реминерализации, и/или отбеливания зубов.