

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035045**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.04.21

(21) Номер заявки
201690612

(22) Дата подачи заявки
2014.09.19

(51) Int. Cl. *A61Q 11/00* (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 39/35 (2006.01)

(54) СОСТАВЫ ЗУБНОЙ ПАСТЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ АЛЛЕРГЕНОВ В СЛИЗИстую ОБОЛОЧКУ ПОЛОСТИ РТА

(31) 61/879,779; 61/879,801

(32) 2013.09.19

(33) US

(43) 2016.08.31

(86) PCT/US2014/056562

(87) WO 2015/042402 2015.03.26

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЛЛОВЕЙТ, ЭлЭлСи (US)

(56) US-A1-20130149670
US-A1-20100183523
US-A1-20050084551
US-A1-20040191276
US-A1-20020061315
US-B2-6689569
US-B1-6416745
US-A1-20060140879
US-A-5183829
US-A1-20120301851

(72) Изобретатель:
Нельсон Майкл, Берглунд Эрик (US)

(74) Представитель:
Лыу Т.Н., Угрюмов В.М., Дементьев
В.Н., Глухарёва А.О., Карпенко
О.Ю., Клюкин В.А., Строкова О.В.,
Христофоров А.А., Гизатуллина Е.М.
(RU)

(57) В изобретении представлены композиции предшественника зубной пасты, составленные с получением объема раствора аллергена для получения зубных паст, которые проявляют эффективность в отношении иммунотерапии через слизистую оболочку полости рта (ОМПТ) и приемлемые потребительские свойства и свойства стабильности продукта, а также наборы, содержащие предшественник зубной пасты, аллерген/экстракты аллергенов и необязательно средства для получения смеси и/или специализированные зубные щетки. Также раскрыты зубные пасты, подходящие и эффективные для ОМПТ, и способы контроля аллергических симптомов и снижения риска аллергии у людей без симптомов, использующих предшественники зубной пасты, зубные пасты и наборы согласно настоящему изобретению.

B1

035045

035045

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к составам зубной пасты, содержащим аллергены и/или аллергенные экстракты, которые обеспечивают контролируемое введение аллергенов в иммунную систему через слизистую оболочку полости рта, и к способам лечения и ингибирования развития аллергий.

Уровень техники

Антигенспецифическая иммунотерапия (АИТ) была разработана в качестве альтернативы лечению пациентов с аллергией, страдающих от atopических аллергий, которые недостаточно контролируются с помощью типов лечения, которые сфокусированы на уменьшении интенсивности симптомов, например, основанных на применении антигистаминов и кортикостероидов типов лечения. Целью иммунотерапии аллергенами (так называемой десенсибилизации) является повторная стимуляция иммунной системы путем регулярного введения доз аллергенов в течение длительного периода, составляющего по меньшей мере 3 года, в иммунную систему пациента, тем самым индуцируя специфическую длительную толерантность к этим аллергенам. Подкожная иммунотерапия (SCIT) относится к введению указанных аллергенов путем инъекции, и она являлась терапией выбора для пациентов с аллергиями в течение более полувека. В последнее время значительное исследовательское и клиническое внимание сублингвальная иммунотерапия (SLIT) получила. В общем, SLIT имеет отношение к SCIT в том, что она относится к доставке таких же аллергенов, что и SCIT, но отличается тем, что доставка происходит через пероральный путь, а не посредством подкожных инъекций. Как правило, получающим лечение с помощью SLIT пациентам дают инструкцию поместить препарат аллергена (как правило, 5 капель водного раствора, содержащего аллергены, обычно хранящиеся в 50% об./об. глицерина в качестве консерванта) под язык один раз в день и подержать в течение приблизительно 2 мин до глотания или сплевывания. Другие перспективные варианты SLIT включают препараты в виде сухих таблеток, содержащих лиофилизированные аллергенные белки. Таблетки SLIT помещают под язык, как правило, с ежедневным режимом применения и держат там в течение приблизительно двух минут. Модальности SLIT обеспечивают более удобные терапевтические введения, чем SCIT, и обладают устойчивыми профилями безопасности с незначительным риском запуска системного ответа.

Несмотря на то, что некоторые недавние крупномасштабные исследования SLIT подтвердили эффективность и валидизировали фундаментальную теоретическую модель, терапевтические результаты не полностью совпали с ожиданиями (см., например, Casale et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Oct; 124(4):665-70). В общем, прогнозируемая эффективность SLIT основана на том наблюдении, что слизистая оболочка полости рта у млекопитающих оказывается особым образом приспособленной для развития аллергенной толерантности и обладает специализированными клетками, которые функционируют для достижения этого. Тем не менее, ключевым фактором успешной АИТ является достижение высокого уровня соблюдения пациентом обычной схемы введения протоколов лечения SCIT или SLIT. Типичный иллюстративный протокол включает в себя ежедневное введение в течение 3-4 лет для SLIT, и вводимые врачом инъекции раз в неделю или раз в две недели в течение 3-4 лет для SCIT. Многие исследования продемонстрировали, что на практике значительное количество пациентов не соблюдают режимы АИТ в течение полного курса лечения. Причины несоблюдения варьируют между различными режимами SCIT и SLIT, но общее удобство для пациента чаще всего указывается как распространенный определяющий фактор низкого уровня соблюдения пациентом режима приема средства. Результатом является повышенный риск неудовлетворительных или слабых результатов лечения для указанных пациентов.

Более того, недавние исследования показали, что определенные области слизистой оболочки полости рта более чувствительны к АИТ, чем другие, и выбор сублингвальной области в качестве цели для вакцины в большей степени был связан с установленным существованием форм сублингвальной доставки, чем с различающейся эффективностью в отношении областей слизистой оболочки полости рта. В частности, наибольшее количество Т-клеток расположено в ротовой вестибулярной/буккальной области (VBR), и значительно повышенная экспрессия иРНК TGF- β 1 наблюдается в VBR по сравнению с сублингвальной областью (SLR). Более того, экспрессия toll-подобного рецептора (TLR) 2 и TLR4 была самой высокой в VBR со значительной экспрессией на дендритных клетках в вестибулярной слизистой оболочке (Allam J.P. et al. *Tolerogenic T cells, Th1/Th17 cytokines and TLR2/TLR4 expressing dendritic cells predominate the microenvironment within distinct oral mucosal sites.* *Allergy* 2011, 66:532-539)

Были пристально рассмотрены другие способы доставки АИТ через слизистую оболочку полости рта, которые являются более удобными и более легкими в обращении для пациента и которые также характеризуются терапевтическим преимуществом в достижении других областей ткани слизистой оболочки полости рта в дополнение к сублингвальным областям. Недавно было показано, что комбинация аллергенов с широко используемыми пероральными продуктами, такими как зубная паста, жевательная резинка и ополаскиватель для полости рта, может обеспечить средства для доставки и достаточно продолжительного контакта активного средства с целевой тканью, что приводит к повышенному уровню соблюдения пациентом режима лечения. Этот относительно новый способ доставки АИТ, также известный как "иммунотерапия через слизистую оболочку полости рта" (OMIT), вызывает повышенный интерес в аллергологическом сообществе. В отличие от SLIT OMIT позволяет регулярно вводить выбранные аллергены как часть повседневного образа жизни/режима субъекта. Например, будучи смешанным с зуб-

ной пастой, воздействие аллергена на субъекта происходит почти незаметно во время уже установленного субъектом режима чистки зубов, как правило, дважды в день. Следовательно, соблюдение пациентом предписанного режима терапии может быть сильно увеличено.

ОМІТ посредством продуктов индивидуального ухода за ротовой полостью дополнительно использует успехи в клинических отраслях науки, относящихся к сбору данных об аллергии и борьбе с ней, показывая, что приведение в контакт аллергенов с областями слизистой оболочки полости рта, отличными от сублингвальной слизистой оболочки, может быть более эффективным в достижении преимущества десенсибилизации. Например, в осуществлении ОМІТ посредством зубной пасты/режима чистки зубов аллергены будут обязательно контактировать с намного большей поверхностью ткани слизистой оболочки полости рта во время ежедневной чистки зубов, чем посредством SLIT, при которой воздействие ограничено специфически областью под языком. В международной патентной публикации № WO/2011/137420 описан основной принцип и преимущества ОМІТ и, в частности, зубной пасты ОМІТ, раскрытие которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Кроме того, этот механический результат "чистки щеткой", в частности, может раздражать и примировать наружные клетки слизистой оболочки полости рта для более быстрого требуемого взаимодействия с целевыми макроцитами.

Для удовлетворения потребностей потребителей продукты - зубные пасты, как правило, составляют так, чтобы они обладали определенными органолептическими и физическими свойствами, к которым привык потребитель. Указанные свойства обеспечивают продукт - зубную пасту, характеризующуюся привлекательным вкусом, удовлетворяющим очищающим действием, превосходными вкусовыми ощущениями, физической стабильностью и достаточной смываемостью. Композиции зубной пасты обладают приемлемой физической стабильностью, чтобы они не быстро затвердели при хранении и не проявляли фазовое разделение, приводящее к отделению воды или вкусоароматического средства. Внешний вид пасты в том виде, в котором она выходит из дозатора, также считается важной характеристикой. Потребительские исследования показывают, что зубная паста должна выглядеть гладкой и характеризоваться приятным блеском или глянцевым внешним видом.

Хотя основной принцип состава зубной пасты ОМІТ был утвержден и по меньшей мере показал терапевтическое преимущество по сравнению с традиционной SLIT, было признано, что тяжело получить состав, обеспечивающий требуемый косметический продукт и профиль эффективности. Требуемый состав зубной пасты ОМІТ должен быть настолько сходным с не относящимися к ОМІТ зубными пастами, известными потребителям, насколько это возможно. Как правило, зубная паста ОМІТ должна характеризоваться следующими свойствами: (1) гомогенная дисперсия аллергена в зубной пасте, (2) иммунологические свойства аллергенов, хранимых в течение установленного срока, надлежащим образом согласуются с предположениями в отношении срока хранения зубной пасты, и (3) потребительский профиль феноменологического восприятия внешнего вида, запаха, консистенции, текстуры и вкусовых ощущений, который является сходным с известными продуктами и стимулирует ежедневное применение. Тем не менее, первые попытки получения состава подходящей зубной пасты с аллергенами или аллергенным экстрактом страдали от сильного ухудшения консистенции, внешнего вида и текстуры сразу же или не позже 2-3 дней. Следовательно, остается потребность в приемлемых для потребителей составах зубной пасты ОМІТ, подходящих для предоставления разнообразных аллергенов, эффективных посредством модальностей лечения ОМІТ.

Сущность изобретения

Соответственно согласно настоящему изобретению предусмотрены составы предшественника зубной пасты и составы зубной пасты ОМІТ, которые преодолевают недостатки в настоящей области техники, и способы применения зубных паст для приучения иммунного ответа к аллергенам путем использования существующих привычек в отношении гигиены ротовой полости у потребителя. Согласно настоящему изобретению предусмотрены композиции и способы получения состава композиций предшественника зубной пасты, которые являются подходящими для смешивания с установленным объемом аллергенов для получения зубной пасты, привлекательной для потребителя, и которые обеспечивают ОМІТ во время ежедневных режимов чистки зубов. Согласно конкретным вариантам осуществления зубная паста ОМІТ содержит зубную пасту в соответствии с технологией введения пищи (FIT), адаптированную для введения пищевых аллергенов детям, как правило, возрастом до 6 лет.

Согласно одному варианту осуществления предусмотрены композиции предшественника зубной пасты, составленные, чтобы быть комбинируемыми с аллергеном или аллергенным экстрактом, суспендированным в растворе, содержащем сахарный спирт, причем композиция предшественника зубной пасты содержит сахарный спирт, выбранный, чтобы соответствовать сахарному спирту, присутствующему в растворе суспензии, и модификатор вязкости. Также предусмотрены варианты осуществления композиций зубной пасты, составленные путем комбинирования предшественника зубной пасты согласно настоящему изобретению с аллергеном или аллергенным экстрактом, суспендированным в растворе, содержащем сахарный спирт, причем композиция зубной пасты содержит приблизительно 25 - приблизительно 75 об.% сахарного спирта и приблизительно 20 мас.% модификатора вязкости на основе диоксида кремния.

Согласно другим вариантам осуществления предусмотрены наборы для терапии слизистой оболочки полости рта, содержащие по меньшей мере один флакон предшественника зубной пасты согласно вариантам осуществления настоящего изобретения и по меньшей мере один флакон раствора, содержащего по меньшей мере один аллерген или аллергенный экстракт. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один аллерген или аллергенный экстракт выбран, чтобы обеспечить режим технологии введения пищи.

Согласно другому варианту осуществления предусмотрены способы получения состава зубной пасты, подходящей для терапии слизистой оболочки полости рта. Способы включают следующее: предоставление первого объема раствора, содержащего аллерген или аллергенный экстракт, и концентрацию сахарного спирта; получение состава второго объема предшественника зубной пасты, содержащего сниженную концентрацию инертного носителя и увеличенную концентрацию загустителя по сравнению с обычной зубной пастой, причем инертный носитель содержит сахарный спирт, соответствующий сахарному спирту первого объема в концентрации, по существу, соответствующей концентрации сахарного спирта первого объема, причем первый и второй объемы являются комбинируемыми в таком соотношении, чтобы концентрация сахарного спирта в комбинированном объеме составляла приблизительно 45-55 об.%, и смешивание первого объема и второго объема в указанном соотношении.

Согласно другим вариантам осуществления способа предусмотрены способы снижения иммунного ответа на аллерген у субъекта. Способы включают доставку количества одного или нескольких аллергенов к целевой области слизистой оболочки полости рта субъекта путем приведения в контакт целевой области слизистой оболочки полости рта с составом зубной пасты согласно настоящему изобретению по меньшей мере один раз в день. Согласно определенным аспектам способы обеспечивают режим технологии введения пищи, причем субъект представляет собой человека в возрасте от 4 месяцев до 6 лет.

Согласно другому варианту осуществления предусмотрены способы диагностики предрасположенности к развитию пищевой аллергии у человека в возрасте от 4 месяцев до 6 лет. Способы включают следующее: (а) получение состава зубной пасты по п.29 с включением в него аллергенного белка из одного пищевого продукта и (b) приведение в контакт области слизистой оболочки полости рта человека с зубной пастой, составленной на стадии (а) в ежедневном режиме в течение установленного срока; (с) мониторинг в отношении симптомов иммунного ответа в слизистой оболочке полости рта во время или после установленного срока; (d) повтор стадий (а), (b) и (с) до применения на практике по меньшей мере 1, 2, 3, вплоть до 8 или больше составов зубной пасты, по одному для каждого независимого пищевого продукта, и диагностика предрасположенности к развитию аллергии на пищевой продукт, если симптомы иммунного ответа наблюдаются на стадии (с).

Указанные и другие варианты осуществления станут понятными в более полном объеме со ссылкой на представленные ниже фигуры и подробное раскрытие настоящего изобретения, хотя следует отметить, что фигуры и примеры представлены для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие полный объем объекта изобретения, определенного прилагаемой формулой изобретения. Все ссылки (например, печатные публикации, такие как книги, статьи, патенты, патентные заявки, каталоги, базы данных) включены в настоящий документ посредством ссылки. В случае конфликта или противоречий настоящее описание изобретения, модифицированное любыми изменениями в нем, будет иметь преимущественную силу.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 - гистограмма, на которой показано сравнение стабильности экстракта аллергена клеща домашней пыли Der 1 f в течение 365 дней, если он введен в состав зубной пасты согласно настоящему изобретению, по сравнению с экстрактом Der 1 f в глицериновой суспензии.

Фиг. 2 - гистограмма, на которой показано сравнение стабильности экстракта кошачьего аллергена Fel d 1 в течение 365 дней, если он введен в состав зубной пасты согласно настоящему изобретению, по сравнению с экстрактом Fel d 1 в глицериновой суспензии.

Подробное описание изобретения

В приведенном ниже описании предусмотрены варианты осуществления, описанные достаточно подробно, чтобы предоставить специалистам в настоящей области техники возможность осуществить настоящее изобретение на практике, и следует понимать, что можно использовать другие варианты осуществления, не раскрытые конкретно, и что изменения можно произвести, не отклоняясь от надлежащим образом предусмотренного объема настоящего изобретения. Приведенные ниже иллюстративные раскрытия не должны рассматриваться как ограничивающие запатентованный объем, определенный прилагаемой формулой изобретения.

Если только контекст не указывает на иное, в описании изобретения и формуле изобретения термины "абразивное средство", "полирующее средство", "влагоудерживающее средство", "связующее средство", "загуститель", "сурфактант", "поверхностно-активное средство", "ароматизатор", "вкусоароматическое средство", "подсластитель", "подслащивающее средство", "буфер", "консервант", "аллерген", "аллергенный экстракт", "антиген" и сходные термины также включают в себя смеси подобных материалов. Если не указано иное, все процентные отношения представляют собой процентные отношения по массе. Указанные термины должны толковаться в соответствии с их обычным значением в настоящей области

техники. Используемый в настоящем документе термин "предшественник зубной пасты" представляет собой зубную пасту, содержащую профиль ингредиентов, по существу, сходный с композициями обычных зубных паст; тем не менее, определенные ингредиенты могут быть устранены и количество инертного носителя снижено для обеспечения композиции, которую смешивают с одним или несколькими аллергенами и/или аллергенными экстрактами для обеспечения конечного продукта - зубной пасты с требуемой стабильностью, эффективностью и потребительскими профилями, что достигается при комбинации.

Зубная паста, которая иногда также называется средство для чистки зубов, обычно используется с зубной щеткой в качестве вспомогательного приспособления для чистки и поддержания эстетических характеристик и здоровья зубов. Зубная паста используется для обеспечения гигиены ротовой полости: она служит в качестве абразивного средства, которое способствует удалению с зубов зубного налета и пищи, помогает в подавлении запаха изо рта и доставляет активные ингредиенты (главным образом, фторид) для содействия в профилактике заболевания зубов и десен (гингивита). Авторы настоящего изобретения разработали композиции предшественника зубной пасты, которые можно комбинировать с аллергенами, суспендированными в конкретных растворах с образованием подходящего для потребителя продукта - зубной пасты так, чтобы аллергены контактировали со слизистой оболочкой полости рта во время чистки зубов щеткой. Таким образом, введение АПТ для лечения аллергических состояний может осуществляться во время ритуала ежедневного ухода за зубами в виде "иммунотерапии через слизистую оболочку полости рта" (ОМІТ). В международной патентной публикации WO/2011/137420 описан основной принцип применения зубной пасты в качестве новой модальности доставки АПТ, полное раскрытие которой включено в настоящий документ посредством указанной ссылки.

Для удовлетворения потребительских потребностей композиции зубной пасты должны обладать определенными приемлемыми физическими свойствами, к которым привык потребитель. Указанные свойства обеспечивают зубную пасту, которая характеризуется привлекательным вкусом, хорошим очищающим действием, которую легко смыть, которая характеризуется превосходными вкусовыми ощущениями и физической стабильностью. Кроме того, композиции зубной пасты должны обладать приемлемой физической стабильностью так, чтобы они не быстро затвердели при хранении и не проявляли фазовое разделение, приводящее к отделению воды или вкусоароматического средства. Внешний вид пасты в том виде, в котором она выходит из дозатора, также считается важной характеристикой. Исследования показывают, что потребители предпочитают зубную пасту, которая выглядит гладкой и характеризуется приятным блеском или глянцевым внешним видом.

Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения предусмотрены композиции предшественника зубной пасты и способы получения состава таких композиций, которые являются подходящими для комбинирования с аллергенами, предпочтительно суспендированными в водном растворе или 50% глицерина об./об. Согласно другим вариантам осуществления предусмотрен готовый продукт - зубная паста, который в настоящем документе называется "зубная паста ОМІТ", который обладает стабильностью, эффективностью и потребительскими характеристиками, по существу, сходными с таковыми у обычных зубных паст. Согласно другим вариантам осуществления предусмотрены наборы, содержащие предшественник зубной пасты, содержащийся отдельно от одной или нескольких композиций, содержащих аллерген или аллергенный экстракт. Согласно более конкретным вариантам осуществления набор может содержать один или несколько необязательных изделий, таких как сосуды для смешивания, дозаторы отмерянных доз и зубная щетка. Согласно конкретным вариантам осуществления зубная щетка приспособлена для оптимизации воздействия аллергена на целевые клетки слизистой оболочки полости рта, например, для массажа десен или увеличения длительности стимуляции. Согласно другим вариантам осуществления предусмотрены способы профилактики, лечения, диагностики и контроля аллергических состояний как у людей, так и других млекопитающих, предрасположенных к развитию аллергии.

Предшественник зубной пасты представляет собой часть продукта - зубной пасты, содержащую типичные ингредиенты зубной пасты, при этом один или несколько типичных ингредиентов устранены, заменены или их содержание снижено для объединения смеси предшественника зубной пасты во второй части, содержащей аллерген или аллергенный экстракт. Например, типичный инертный носитель может содержать влагоудерживающее средство и воду. Согласно конкретному варианту осуществления получение состава композиции предшественника зубной пасты включает сохранение количеств связующего средства, поверхностно-активного средства и абразивного средства в типичной композиции зубной пасты, наряду с уменьшением общего процентного отношения инертного носителя (вода и/или влагоудерживающее средство) на количество, которое соответствует заданному объему аллергенов, подлежащих добавлению к предшественнику зубной пасты ОМІТ, так чтобы предшественник зубной пасты являлся концентрированным. Согласно одному иллюстративному примеру аллергены, суспендированные в водном растворе или растворе 50% глицерина об./об., комбинируют с предшественником зубной пасты так, чтобы зубную пасту мог развести, например, лечащий врач, фармацевт или потребитель до пригодной к применению формы в виде готового продукта содержащей аллерген зубной пасты ОМІТ.

Согласно одному варианту осуществления предусмотрена композиция предшественника зубной пасты, составленная так, чтобы являться комбинируемой с аллергеном или аллергенным экстрактом,

супендированным в растворе, содержащем сахарный спирт, причем композиция предшественника зубной пасты содержит следующее: сахарный спирт, выбранный, чтобы соответствовать сахарному спирту, присутствующему в растворе суспензии, и модификатор вязкости. Согласно конкретным вариантам осуществления сахарный спирт содержит глицерин, и модификатор вязкости содержит модификатор вязкости на основе диоксида кремния в количестве, составляющем приблизительно 12 - приблизительно 30 мас.%, и согласно более конкретным вариантам осуществления композиция содержит приблизительно 40-60 мас.% глицерина. Согласно конкретным вариантам осуществления композиция предшественника зубной пасты содержит приблизительно 50 мас.% глицерина и приблизительно 20 мас.% модификатора вязкости на основе диоксида кремния.

Согласно другим вариантам осуществления способ получения состава композиции зубной пасты ОМГТ включает сохранение количеств/относительных процентных отношений связующего средства, поверхностно-активного средства, абразивного средства и влагоудерживающего средства в типичной композиции зубной пасты, наряду с уменьшением процентного отношения воды на количество, которое соответствует заданному объему аллергенов, вводимому в предшественник зубной пасты.

Согласно другим вариантам осуществления получение состава композиции зубной пасты ОМГТ включает уменьшение общего процентного отношения инертного носителя (воды и/или влагоудерживающего средства) в типичной композиции зубной пасты приблизительно на 10%, или приблизительно на 15%, или приблизительно на 20%, или приблизительно на 25% с образованием части предшественника зубной пасты. Согласно другим вариантам осуществления заданный объем аллергенов, подлежащих комбинированию с композицией предшественника зубной пасты, может соответствовать объемному отношению, составляющему приблизительно 2 части предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части аллергена, или 3 части предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части аллергена, или приблизительно 4 части предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части аллергена, или приблизительно 5 частей предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части аллергена, или приблизительно 6 частей предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части аллергена.

Согласно более конкретным вариантам осуществления получение состава композиции предшественника зубной пасты включает сохранение относительных количеств связующего средства, поверхностно-активного средства и абразивного средства и других ингредиентов в типичной композиции зубной пасты, наряду с уменьшением процентного отношения инертного носителя (воды и/или влагоудерживающего средства) приблизительно на 20%, причем заданный объем аллергенов, подлежащих добавлению к композиции предшественника зубной пасты, находится в объемном отношении, составляющем приблизительно 4 части предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части аллергена.

Предусмотрены композиции предшественника зубной пасты. Согласно одному варианту осуществления предшественник зубной пасты содержит связующее средство, поверхностно-активное средство, абразивное средство, влагоудерживающее средство и воду; причем:

- 1) связующее средство составляет приблизительно 10-22% (мас./мас.),
- 2) поверхностно-активное средство составляет приблизительно 1,0-2,0% (мас./мас.),
- 3) абразивное средство составляет приблизительно 5-10% (мас./мас.),
- 4) влагоудерживающее средство составляет 40-55% (мас./мас.),
- 5) вода составляет приблизительно 18-25% (мас./мас.),

и которая необязательно содержит подсластитель; консервант; вкусоароматическое средство; придающее непрозрачность средство и/или краситель и противокариозное средство; причем

- 6) подсластитель содержит приблизительно 0,2-0,4% (мас./мас.),
- 7) консервант содержит приблизительно 1,5-3% (мас./мас.),
- 8) вкусоароматическое средство составляет приблизительно 0,5-1,5% (мас./мас.),
- 9) придающее непрозрачность средство и/или краситель составляют приблизительно 0,1-0,2% (мас./мас.), и

- 10) противокариозное средство составляет приблизительно 0,2-0,5% (мас./мас.).

Согласно другим вариантам осуществления настоящего изобретения состав предшественника зубной пасты содержит связующее средство, поверхностно-активное средство, абразивное средство, влагоудерживающее средство, воду, подсластитель, консервант, вкусоароматическое средство, придающее непрозрачность средство или краситель и противокариозное средство; причем:

1) связующее средство составляет приблизительно 0,35-0,45% (мас./мас.) Carbomer 940™ или сходного связующего средства; приблизительно 0,75-1,0% (мас./мас.) карбоксиметилцеллюлозы натрия (СМС) или сходного связующего средства и приблизительно 10-20% (мас./мас.) Zeodent 153™ или сходного загустителя на основе диоксида кремния,

2) поверхностно-активное средство составляет приблизительно 1,0-2,0% (мас./мас.) лаурилсульфата натрия (SLS) или другого сходного средства,

3) абразивное средство составляет приблизительно 5,0-10,0% (мас./мас.) Zeodent 113™ или другого сходного абразивного средства,

- 4) влагоудерживающее средство составляет приблизительно 40-55% (мас./мас.) многоатомного

спирта, такого как глицерин или сорбит (в 70% мас./об. растворе), или другого влагоудерживающего средства,

5) вода составляет приблизительно 18-25% (мас./мас.),

6) подсластитель составляет приблизительно 0,2-0,4% (мас./мас.) сахарина натрия или другого сходного подсластителя,

7) консервант составляет приблизительно 1,0-2,0% (мас./мас.) трехосновного фосфата натрия (Na_3PO_4) и приблизительно 0,5-1,0% одноосновного фосфата натрия (NaH_2PO_4) или другого сходного консерванта,

8) вкусоароматическое средство составляет приблизительно 0,1-1,5% (мас./мас.) натурального масла мяты перечной или другого сходного вкусоароматического средства,

9) придающее непрозрачность средство и/или краситель составляет приблизительно 0,1-0,2% (мас./мас.) диоксида титана и/или другого придающего непрозрачность средства или красителя, и

10) противокариозное средство составляет приблизительно 0,2-0,5% (мас./мас.) фторида натрия (NaF) или другого сходного противокариозного средства.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения состав предшественника зубной пасты содержит связующее средство, поверхностно-активное средство, абразивное средство, влагоудерживающее средство, воду, подсластитель, консервант, вкусоароматическое средство, придающее непрозрачность средство и противокариозное средство; причем:

1) связующее средство составляет приблизительно 0,43% (мас./мас.) Carbomer 940TM; приблизительно 0,935% (мас./мас.) карбоксиметилцеллюлозы натрия (СМС) и приблизительно 12,3% (мас./мас.) Zeodent 153TM,

2) поверхностно-активное средство составляет приблизительно 1,41% (мас./мас.) лаурилсульфата натрия (SLS) или другого сходного средства,

3) абразивное средство составляет приблизительно 6,15% (мас./мас.) Zeodent 113TM или другого сходного абразивного средства,

4) влагоудерживающее средство составляет приблизительно 53,1% (мас./мас.) глицерина,

5) вода составляет приблизительно 22,9% (мас./мас.),

6) подсластитель составляет приблизительно 0,246% (мас./мас.) сахарина натрия,

7) консервант составляет приблизительно 1,23% (мас./мас.) трехосновного фосфата натрия (Na_3PO_4) и приблизительно 0,614% (мас./мас.) одноосновного фосфата натрия (NaH_2PO_4),

8) вкусоароматическое средство составляет приблизительно 0,254% (мас./мас.) натурального масла мяты перечной,

9) придающее непрозрачность средство составляет приблизительно 0,123% (мас./мас.) диоксида титана, и

10) противокариозное средство составляет приблизительно 0,254% (мас./мас.) фторида натрия (NaF).

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиции предшественника зубной пасты составлены так, чтобы содержать сниженные процентные отношения и/или чтобы устранять конкретные ингредиенты обычных зубных паст. Следовательно, концентрация загустителей и модификаторов вязкости и/или реологии увеличивается. Инертный носитель композиции зубной пасты, как правило, содержит воду и/или влагоудерживающее средство. Согласно настоящему изобретению композиции продукта - зубной пасты ОМГ составлены из "основной" композиции зубной пасты, которая в настоящем документе называется предшественник зубной пасты. После производства предшественника зубной пасты предусмотрено, что один или несколько аллергенов могут быть добавлены к предшественнику зубной пасты и гомогенно смешаны с ним (т.е. соответствующим специалистом, таким как производитель лекарственного средства, аптекой, изготавливающей лекарственные средства, врачом-аллергологом и т.д. или согласно другим вариантам осуществления потребителем или другой стороной на месте применения). Смешивание согласно вариантам осуществления настоящего изобретения включает, как правило, смешивание вручную или низкоскоростное смешивание без применения сдвиговых элементов и без приложения значительного увеличения энергии к составу, приводящему к увеличению температуры.

Аллергены согласно конкретным вариантам осуществления суспендированы в воде и/или растворе глицерина так, чтобы при комбинировании раствора с предшественником зубной пасты раствор аллергена смешивался легко и гомогенно с компонентами инертного носителя для обеспечения продукта - зубной пасты ОМГ. Более конкретно, добавление заданного объема раствора аллергена будет завершать композицию зубной пасты ОМГ, давая в результате текстуру, консистенцию, вкусовые ощущения и другие важные свойства композиции, являющиеся сопоставимыми с таковыми у известных продуктов - зубных паст, используемых для ежедневного ухода за зубами.

Согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения композиции предшественника зубной пасты смешивают с аллергенами, суспендированными в водных растворах и/или растворах глицерина в конкретном объемном отношении, составляющем 4 части предшественника зубной пас-

ты к 1 части раствора аллергена с образованием зубной пасты ОМТ. Для ясности, это означает, что 2 мл раствора аллергена добавляют к каждому 8 мл предшественника зубной пасты с получением приблизительно 10 мл готовой зубной пасты ОМТ. Состав 8 мл предшественника зубной пасты содержит массовые количества в процентах таких ингредиентов, как абразивное средство или полирующее средство, связующее средство, поверхностно-активное средство, которые предусмотрены для 10 мл готовой зубной пасты ОМТ, но приблизительно на 20% меньше объема инертного носителя зубной пасты. Согласно другим конкретным вариантам осуществления объемные отношения между предшественником зубной пасты и растворами аллергена могут составлять приблизительно 2 части предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части раствора аллергена, или 3 части предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части раствора аллергена, или приблизительно 5 частей предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части раствора аллергена, или приблизительно 6 частей предшественника зубной пасты к приблизительно 1 части раствора аллергена.

Обычные зубные пасты широко доступны потребителям в виде отпускаемых без рецепта продуктов под многими хорошо известными торговыми названиями, такими как Colgate®, Crest®, Aim™, Oral B®, Aqua-Fresh® и Close-up®. Хотя составы коммерчески доступной типичной зубной пасты отличаются, тем не менее, они содержат сходные классы ингредиентов. Типичные ингредиенты коммерческих зубных паст включают в себя одно или несколько из следующего: абразивное средство или полирующее средство, влагоудерживающее средство, связующее средство, поверхностно-активное средство, вода и необязательно другие материалы, которые являются типичными компонентами композиций зубной пасты, такие как вкусоароматические средства, красители, подсластители, консерванты и необязательно средства, которые предотвращают кариес зубов и заболевание десен. Такие ингредиенты, как влагоудерживающее средство и вода, часто обобщенно называются "инертный носитель" зубной пасты. Конкретные ингредиенты также могут варьировать от страны к стране в соответствии с местным законодательством в отношении использования ингредиентов.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что хотя составляющие класса ингредиентов обычных продуктов - зубных паст являются очень сходными, даже при снижении объема инертного носителя для соответствия объему композиции суспензии экстракта, некоторые продукты - зубные пасты со сниженным содержанием инертного носителя комбинировали с аллергеном или аллергенным экстрактом с образованием подходящего продукта, тогда как другие комбинировали с образованием продукта, которые проявлял неприемлемую текстуру, консистенцию, стабильность и вкусовые ощущения. Даже более удивительно было обнаружено, что очень специфические корректировки состава могли обеспечить "предшественник зубной пасты", способный легко смешиваться с аллергенами, суспендированными в воде или глицерине с обеспечением приемлемых продуктов - зубных паст ОМТ, характеризующихся приемлемой стабильностью, консистенцией, текстурой и другими важными свойствами готового продукта. В частности, стабильность аллергенов усиливается, если сахарный спирт суспензии для аллергенной экстракции соответствует сахарному спирту - влагоудерживающему средству, присутствующему в составе предшественника зубной пасты, таком как проиллюстрировано в примере 5, как в отношении конкретного сахарного спирта, так и в отношении процентного отношения по массе каждого состава.

Согласно некоторым вариантам осуществления композиция зубной пасты ОМТ согласно настоящему изобретению составлена для обеспечения продукта, который представляет собой экструдруемый кремообразный материал после комбинации с аллергенами. Связующее средство, или загуститель, определяет вязкость, обеспечивает требуемую консистенцию и тиксотропность и предотвращает разделение ингредиентов во время хранения и применения. Подходящие загустители включают в себя производные целлюлозы ("целлюлозные смолы"), такие как карбоксиметилцеллюлоза (СМС), метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и их смеси; поливинилпирролидон; ксантан; каррагинаны, такие как йота-каррагинан, каппа-каррагинан, каппа-2-каррагинан, лямбда-каррагинан и их смеси; гуаровая камедь; камедь карайи; гуммиарабик; трагакантовая камедь и их смеси. Другие подходящие загустители включают в себя Carbomer 910, Carbomer 934, Carbomer 940 и Carbomer 980 и сходные полимеры акриловой кислоты, который перекрестно сшиты с простыми аллильными эфирами полиспиртов. Гидратированный диоксид кремния и коллоидный диоксид кремния могут использоваться в качестве загустителей. Загустители на основе диоксида кремния, подходящие для вариантов осуществления настоящего изобретения, такие как Zeodent 153®, Zeodent 163® и Zeodent 165® (J.M. Huber Co., Эдисон, Нью-Джерси, США), раскрыты, например, в Niemi, патент США № 6342205 (полное раскрытие которого включено в настоящий документ посредством этой ссылки). Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что составы предшественника зубной пасты, содержащие один или несколько загустителей на основе диоксида кремния, комбинируются с аллергенным экстрактом, суспендированным в растворах, содержащих глицерин, с обеспечением усиленного эффекта стабильности.

Композиции зубной пасты согласно настоящему изобретению также могут содержать абразивное средство, которое в некоторых случаях называется полирующее средство. Подходящие абразивные средства, или полирующие средства, включают в себя мелкодисперсные нерастворимые в воде порошкооб-

разные материалы, характеризующиеся отсутствием или очень низкой растворимостью в воде, как правило, характеризующиеся размером частиц, составляющим приблизительно 1-40 мкм в диаметре, более типично приблизительно 2-20 мкм в диаметре, с нормальными распределениями частиц по размерам. Указанные материалы характеризуются полирующей активностью, не будучи чрезмерно абразивными. Типичные абразивные средства включают в себя следующее: полирующие средства на основе кальция, такие как дигидратфосфат дикальция (как правило, известный как фосфат дикальция), фосфат трикальция, карбонат кальция (такие как известняк, природный мел или осажденный мел), пирофосфат кальция, силикат кальция и алюминат кальция, карбонат магния, фосфат магния, метафосфат натрия, аморфный диоксид кремния, кристаллический диоксид кремния, осажденный диоксид кремния, такой как Zeodent 113®, Zeodent 115®, Zeodent 124® или Zeodent 623® (J.M. Huber Co., Эдисон, Нью-Джерси, США), сложный алюмосиликат, гидроксид алюминия, алюмосиликаты, бентонит, тальк, оксид алюминия, ксерогели диоксида кремния и их смеси. Более типичные абразивные средства представляют собой фосфат дикальция, карбонат кальция и диоксид кремния.

Согласно определенным аспектам компонент - инертный носитель содержит воду и влагоудерживающее средство. Общий объем инертного носителя предшественника зубной пасты [вода+влагоудерживающее средство] может изменяться по сравнению с композициями обычных зубных паст в отношении его процентного состава (мас./мас.), чтобы скорректировать на добавление аллергенов. Аллергены могут быть суспендированы в растворе, составленном для легкого комбинирования с компонентом - инертным носителем предшественника зубной пасты. Согласно конкретным вариантам осуществления растворы аллергена содержат воду и/или глицерин в процентных количествах, по существу, сходных с компонентом предшественника зубной пасты - инертным носителем. Коммерчески доступные аллергены варьируют от страны к стране на основе регуляторной схемы и других правовых соображений. Типичные коммерчески доступные растворы аллергенного экстракта содержат аллерген, суспендированный в водном растворе или растворе глицерина. Согласно конкретным вариантам осуществления раствор аллергенного экстракта содержит по меньшей мере приблизительно 50% об./об. глицерина, и согласно конкретным вариантам осуществления аллергенный экстракт содержит приблизительно 50% об./об. глицерина.

Влагоудерживающее средство обеспечивает вкусовые ощущения, а также предотвращает высушивание композиции зубной пасты. Зубные пасты, как правило, введены в состав с влагоудерживающими средствами, содержащими многоатомные спирты из трех-шести атомов углерода, в которых каждый атом углерода гидроксильрован, и их смеси. Конкретные не ограничивающие примеры включают в себя глицерин (глицерол), сорбит, полиэтиленгликоль, полиоксиэтиленгликоль, маннит, ксилит и другие сахарные спирты. Следует понимать, что поскольку глицерин, сорбит и ксилит также характеризуются подслащивающими свойствами, их включение в композиции зубной пасты может ограничить необходимость включать в состав дополнительные подсластители, такие как сахарин натрия. Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения предшественник зубной пасты введен в состав с глицерином в качестве единственного или преобладающего сахарного спирта.

Композиции зубной пасты согласно настоящему изобретению также могут содержать поверхностно-активное средство, зачастую с поверхностно-активными свойствами, для эмульгирования или иным образом однородного диспергирования компонентов зубной пасты. Поверхностно-активные средства, как правило, представляют собой анионные или неионные поверхностно-активные средства или их смеси. Примеры подходящих поверхностно-активных средств включают в себя растворимые в воде соли следующего: высшие жирно-кислотные моноглицеридмоносульфаты, высшие алкилсульфаты, высшие алкиларилсульфонаты, высшие алкилсульфоацетаты; высшие жирно-кислотные сложные эфиры 1,2-дигидроксипропансульфоната, по существу, насыщенные высшие алифатические ациламида низших соединений алифатических аминокислот, такие как соединения, характеризующиеся 12-16 атомами углерода в жирно-кислотных, алкильных или ацильных радикалах, высшие олефинсульфонаты, высшие алкилполимеры низших алкоксисульфатов (из 3-100 алкоксигрупп) и жирно-кислотные мыла. Примеры указанных анионных поверхностно-активных средств включают в себя лаурилсульфат натрия (SLS), моноглицеридмоносульфат натрия жирных кислот гидрогенизованного кокосового масла, додецилбензолсульфонат натрия, лаурилсульфоацетаты натрия, N-лаурилсаркозинат натрия и кокоат натрия. Подходящие типы неионных поверхностно-активных средств включают в себя цепи низших алкиленоксидов, такие как этиленоксид и пропиленоксид. Предпочтительное поверхностно-активное средство для вариантов осуществления настоящего изобретения представляет собой лаурилсульфат натрия (SLS).

Композиции зубной пасты согласно настоящему изобретению могут содержать ряд других ингредиентов. Могут присутствовать средства, которые обеспечивают терапевтические или косметические преимущества, такие как укрепляющие зубную эмаль средства, средства для борьбы с зубным камнем, отбеливающие средства и антибактериальные средства. Один или несколько подсластителей и вкусоароматизирующих средств могут быть добавлены для удовлетворения потребительских потребностей. Также могут присутствовать другие материалы, которые являются обычными компонентами композиций зубной пасты, такие как придающие непрозрачность средства и красители.

Примеры ароматизаторов (вкусоароматических средств, вкусоароматических материалов или вку-

соароматических агентов) включают в себя ментол, карвон, анетон, метилсалицилат, масла мяты кудрявой, мяты перечной, винтергриновое, сассафрасовое, гвоздичное, шалфейное, эвкалиптовое, майорановое, коричное, лимонное, лаймовое, грейпфрутовое масло, масло кумквата, мандарина и апельсина. Предпочтительные ароматизированные масла, такие как масло мяты перечной, можно экстрагировать и очистить из естественных источников или синтезировать.

Примеры подсластителей (подслащающих средств) включают в себя сахарозу, лактозу, мальтозу, сорбит, ксилит, цикламат натрия, периларгин, сложный эфир L-аспартил-L-фенилаланинметила (аспартам) и сахарин. Согласно конкретным вариантам осуществления предусмотрен сахарин, который может быть включен в виде сахара натрия. Согласно определенным вариантам осуществления настоящего изобретения количество искусственного подсластителя, типичное в составах обычных зубных пасты, может быть снижено путем использования преимущественно или исключительно глицерина в качестве влагоудерживающего средства.

Соли пирофосфата, характеризующиеся эффективностью против зубного камня, такие как двухосновные или четырехосновные соли пирофосфата и щелочных металлов, такие как $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (TSPF), $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{H}_2\text{O}_7$ и $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, длинноцепочечные полифосфаты, такие как гексаметафосфат натрия, и циклические фосфаты, такие как триметафосфат натрия, могут присутствовать в композиции зубной пасты.

Примеры укрепляющих зубную эмаль средств представляют собой соли фторида, такие как фторид натрия, фторид калия, фторид кальция, фторид цинка, фторид олова, аммонийфторид цинка, монофторфосфат натрия, монофторфосфат калия и лауриламидгидрофторид.

Консерванты или стабилизаторы также могут быть включены в композиции зубной пасты согласно настоящему изобретению. Особенно применимыми являются некатيونные антибактериальные средства, которые основаны на фенольных и бисфенольных соединениях, галогенированный простой дифенил эфир, сложные эфиры бензоата и карбанилиды, такие как бензоат натрия; 4-хлорфенол, простой эфир 2,2'-трихлор-2-гидрокси-дифенила (триклозан); сложные эфиры п-гидроксибензойной кислоты, особенно метиловый, этиловый (этиловый эфир параоксибензойной кислоты), пропиловый (пропиловый эфир параоксибензойной кислоты), бутиловый (бутиловый эфир параоксибензойной кислоты) и бензиловый сложные эфиры; 3,4,4'-трихлоркарбанилид и 3,3',4'-трихлоркарбанилид. Предпочтительное антибактериальное средство представляет собой триклозан. Неионные противомикробные средства, такие как сесквитерпеновые спирты, такие как меролидол и бисаболол, также являются применимыми. Предпочтительные консерванты согласно настоящему изобретению представляют собой одноосновный фосфат натрия (NaH_2PO_4) и трехосновный фосфат натрия (Na_3PO_4) и сходные средства, которые дополнительно характеризуются применимыми свойствами pH буфера.

Отбеливающие средства могут присутствовать в композиции зубной пасты. Применимые отбеливающие средства представляют собой окисляющие средства, такие как пероксид кальция, пероксид мочевины, перуксусная кислота и перкарбонат натрия.

Композиция зубной пасты также может содержать другие ингредиенты, которые являются обычными компонентами композиций зубной пасты, включая в себя, например, придающие непрозрачность средства, такие как диоксид титана, могут быть добавлены, чтобы сделать зубную пасту непрозрачной или увеличить ее непрозрачность. Другие ингредиенты могут представлять собой перорально приемлемые красители, такие как бета-каротин, хлорофиллин, FD&C желтый № 5, FD&C желтый № 6, FD&C синий № 2, FD&C красный № 4, FD&C зеленый № 6, FD&C желтый № 10, FD&C красный № 40, D&C зеленый № 5, D&C красный № 30 лаковый и FD&C синий № 1 лаковый, заживляющие средства, такие как розовое масло, хелатирующие/комплексообразующие средства, такие как цитраты, витамины, такие как витамин С и витамин Е, аминокислоты, белки, антибиотики, антиферменты, ферменты, контролирующие pH средства (буферы), антиоксиданты и консерванты.

Аллергены согласно настоящему изобретению могут включать в себя любое средство, которое запускает измеримый иммунный ответ. Например, аллерген может включать в себя любое средство, которое запускает измеримое производство IgE, по меньшей мере, у некоторых индивидуумов, подверженных действию аллергена (например, по меньшей мере, у некоторых страдающих атопией индивидуумов). Согласно многим вариантам осуществления аллерген содержит средство, которое запускает аллергическую реакцию (реакцию гиперчувствительности I типа), по меньшей мере, у некоторых индивидуумов, подверженных действию аллергена (например, по меньшей мере, у некоторых страдающих атопией индивидуумов). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения аллерген представляет собой взвешенный в воздухе аллерген. Как правило, основной путь, которым субъект подвергается воздействию таких аллергенов, представляет собой вдыхание. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения аллерген представляет собой аллерген, воздействию которого субъекты подвергаются, главным образом, путем контакта кожи с аллергеном. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения аллерген представляет собой аллерген, воздействию которого субъекты подвергаются, главным образом, путем поглощения аллергена с пищей. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения аллерген представляет собой аллерген, воздействию которого субъекты подвергаются, главным образом, путем инъекции.

Иллюстративные аллергены согласно настоящему изобретению включают в себя аллергены растительного, животного или грибкового происхождения. Растительные аллергены включают в себя пыльцу, сок, листья и растительные токсины, тогда как примеры грибковых аллергенов включают в себя полипептиды, произведенные плесневыми грибами, *Aspergillus* и другими. Животные аллергены включают в себя полипептиды, произведенные насекомыми, фекальные аллергены клещей домашней пыли и млекопитающих, в частности кошек, и ороговевшую перхоть животных. Конкретные примеры включают в себя пыльцу амброзии, клещей домашней пыли и экскременты клещей домашней пыли, перхоть животных и плесень. Другие примеры аллергенов включают в себя пищевые аллергены, различные яды насекомых и ряд промышленных химических соединений и фармацевтических средств (например, пенициллины, цефалоспорины, лекарственные средства для противораковой химиотерапии и т.д.). Используемый в настоящем документе термин "аллерген" может относиться к одному или нескольким аллергенам и может относиться к любой комбинации аллергенов в пределах и/или между основными классами животных, растений и грибов/плесневых грибов. "Пищевые аллергены", в частности, могут принадлежать к любому классу или любой комбинации классов.

Пыльца растений является основным источником ингаляционной аллергии во многих областях в мире. Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения аллерген содержит пыльцу травы.

Используемый в настоящем документе термин травы включают в себя представителей семейства Poaceae (в некоторых случаях именуемых "настоящие травы"), тростники (Juncaceae) и осоки (Cyperaceae). Травы широко распространены во многих областях планеты, причем различные виды характеризуются различной значимостью в различных географических областях. Например, виды трав, часто встречающиеся, по меньшей мере, в некоторых областях Европы и/или США, включают в себя *Dactylis glomerata* (ежа сборная), *Poa pratensis* (мятлик луговой), *Lolium perenne* (плевел), *Anthoxanthum odoratum* (пахучий колосок), *Phleum pratense* (тимopheевка луговая), *Festuca eliator* (овсяница высокая), *Agrostis alba* (полевица белая) и *Cynodon dactylon* (свиной пыльчатый). Травяные аллергены включают в себя, например, *Poa a 1* (UniProt™ регистрационный номер Q9ZP03) и *Poa p 5* (UniProt™ регистрационный номер Q9FPR0). Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения аллерген происходит из травы рода *Dactylis*, *Poa*, *Lolium*, *Anthoxanthum*, *Phleum*, *Festuca*, *Agrostis* или *Cynodon*, например, любого из вышеперечисленных видов. Например, аллерген может содержать белок *Poa a*, *Poa p* или *Phi p*.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения растительный аллерген представляет собой пыльцу (или ее экстракт, или компонент) дерева или кустарника, который является представителем семейства Cupressaceae. Следует отметить, что семейство Cupressaceae (кипарис) включает в себя ряд видов, чье обычное название включает в себя слово "кедр". Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пыльцу из вида в подсемействе Cupressoideae, например представитель рода *Chamaecyparis* или *Juniperus* ("можжевельник"). Согласно некоторым вариантам осуществления аллерген представляет собой пыльцу из *Cryptomeria japonica* (семейство Cupressaceae, подсемейство Taxodioidea), которое обычно называется суги или криптомерия японская.

Специалисту в настоящей области техники понятно, что, как правило, конкретные аллергенные молекулы (например, конкретные белки) в таких аллергенах, как пыльца, пыль, перхоть, плесень, пищевые продукты и т.д., отвечают за запуск аллергической реакции. Как правило, как конкретные аллергенные молекулы (например, конкретные белки), так и материалы, в которых они встречаются, называются "аллергены", и что это обозначение применяется в настоящем документе. Таким образом, ссылка на "аллерген" включает аллергены в таких природных формах, как пыльца, пыль, перхоть, плесневые грибы, пищевые продукты или яды, экстракты таких природных форм аллергенов и аллергенные молекулы (например, конкретные белки), которые, по меньшей мере, являются частично очищенными или, по существу, очищенными или выделенными из природных источников или получены с применением, например, технологии рекомбинантной ДНК.

Распространенные источники пищевых аллергенов включают в себя виды арахис, лесные орехи, яйца, молоко, моллюска (например, креветку, краба), рыбу, пшеницу, сою и их производные. Согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения аллергены и/или аллергенные экстракты выбраны как часть режима технологии введения пищи (FIT), в частности, для детей. Согласно определенным аспектам зубная паста OMIT содержит зубную пасту FIT.

Центр по контролю и профилактике заболеваний оценивает распространенность пищевой аллергии (FA) у детей в возрасте младше 18 лет в США на уровне приблизительно 4-8% с оцененным 18% увеличением с 1997 - 2007 гг. Указанные проблемы также характерны и для взрослых с оцененной 4% распространенностью пищевых аллергий. Реакции на пищевые продукты могут находиться в диапазоне от слабого зуда в ротовой полости до представляющих угрозу для жизни анафилактических реакций, который являются причиной приблизительно 200 смертельных исходов в год в США.

Предыдущие рекомендации для введения твердых пищевых продуктов избегали введения молока в течение первого года жизни, яиц до двухлетнего возраста и лесных орехов, арахиса, рыбы или моллюсков до достижения трехлетнего возраста. Тем не менее, в 2008 г. Американская академия педиатрии

(AAP) откорректировала свои положения, утверждая, что нет причины отказываться от введения каких-либо твердых продуктов после 4-6 месяцев. В 2010 г. Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) опубликовал руководства, касающиеся диагностики и ведения FA, утверждающие: "Введение твердых пищевых продуктов не стоит откладывать позже 4-6 месяцев" [NIAID Food Allergy Guidelines 2010]. Кроме того, они сообщали, что ограничение диеты матери во время беременности или лактации не было успешным для целей профилактики FA у грудных детей в норме или с высоким риском ее развития и фактически может вносить свой вклад.

Пищевые аллергии с большей степенью вероятности возникают в течение первых нескольких лет жизни у генетически предрасположенных индивидуумов. Наряду с тем, что пищевые аллергии часто проходят в старшем детском возрасте, воздействие определенных пищевых продуктов может инициировать каскад воспалительных состояний, известных как "атопический марш", как правило, начинающийся с атопического дерматита (AD) и аллергического ринита (AR), затем приводящий к бронхиальной астме и другим аллергическим сопутствующим заболеваниям, таким как синусит и заболевание ушей. Существует большое количество косвенных доказательств того, что ранее детство является критическим периодом для воздействия, достаточного для десенсибилизации иммунного ответа. При позднем введении твердых пищевых продуктов австралийские педиатры наблюдали 5-кратное увеличение пищевой анафилаксии у детей в возрасте до 4 лет [Poulos 2007]. Рекомендации по позднему введению в рацион арахиса в Великобритании и Северной Америке привели к двукратному увеличению аллергии на арахис за последние 10 лет [Hourihane 2007, Sicherer 2003]. Еврейские дети в Великобритании, которым арахис не вводят в рацион в течение первого года жизни, характеризуются 10-кратным увеличением распространенности аллергии на арахис по сравнению со сходными еврейскими детьми в Израиле, которые употребляют в пищу арахис в больших количествах в течение первого года жизни [Du Toit 2008]. Существующие доказательства указывают на то, что существует критически важное "окно развития" для воздействия на организм пищевых белков в возрасте 4-6 месяцев, что согласуется с установлением здоровой колонизации кишечника условно-патогенными бактериями у развивающегося грудного ребенка [Sudo 1997].

Несмотря на то, что среди представителей соответствующего научного сообщества, по-видимому, принято, что регулярное воздействие пищевых продуктов на слизистую оболочку ротовой полости должно начинаться в возрасте приблизительно 4-6 месяцев, осуществление этого остается проблематичным. Детские диеты очень противоречивы. Таким образом, обеспечение того, что дети употребляют в пищу и наращивают воздействие полного спектра пищевых аллергенов в твердой пищевой диете, представляет собой существенную трудность.

Согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения предусмотрена зубная паста ОМГТ, составленная для FIT. Подходящая для FIT зубная паста ОМГТ согласно настоящему изобретению содержит по меньшей мере один пищевой аллерген, например аллерген, происходящий из одного или нескольких типов пищевых продуктов, которые представляют часто встречающиеся пищевые аллергии, которые развиваются у людей, включая в себя без ограничения молоко, яйцо, сою, пшеницу, арахис, лесные орехи, рыбу и моллюска. Согласно дополнительным конкретным вариантам осуществления зубная паста ОМГТ составлена так, чтобы быть привлекательной, в частности, для педиатрических субъектов. Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что педиатрические субъекты разных возрастов от 4 месяцев до 6 лет могут иметь различные предпочтения, и составы зубной пасты могут быть разработаны, чтобы отражать возрастные тенденции/ограничения. Например, рекомендуется избегать применения фторидсодержащей зубной пасты до возраста по меньшей мере 2 лет.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения предусмотрены способы диагностики или обнаружения возникновения пищевых аллергий предпочтительно у педиатрических субъектов, у которых до этого не определяли наличие пищевой аллергии или не характеризовались наличием какой-либо известной клинически проявленной аллергии. Согласно одному варианту осуществления субъект, у которого до этого не определяли наличие аллергических пищевых чувствительностей, получает благоприятный эффект от зубной пасты ОМГТ, содержащей один пищевой аллерген, которая вводит аллерген в слизистую оболочку полости рта субъекта во время регулярного ухода за ротовой полостью. Если аллергические симптомы отмечаются после применения зубной пасты, тогда у субъекта предполагают наличие аллергической чувствительности к указанному аллергену. Субъекту необходимо прекратить применять зубную пасту и обратиться за дополнительной консультацией и диагностикой к врачу. Конкретные значения об идентичности пищевого аллергена, ответственного за запуск симптомов, помогут в клиническом подтверждении того, что присутствует аллергическая чувствительность.

Также предусмотрены варианты осуществления способа диагностики предрасположенности к развитию пищевой аллергии у человека в возрасте от 4 месяцев до 6 лет. Способы включают следующее: а) получение состава зубной пасты по п.29 с включением в нее аллергенного белка из одного пищевого продукта и б) приведение в контакт области слизистой оболочки полости рта человека с зубной пастой, составленной на стадии а) в ежедневном режиме в течение установленного срока; в) мониторинг симптомов иммунного ответа в слизистой оболочке полости рта во время или после установленного срока; д) повторение стадий а), б) и в) до применения на практике по меньшей мере 1, 2, 3, вплоть до 8 или

больше составов зубной пасты, по одному для каждого независимого пищевого продукта, и диагностика предрасположенности к развитию аллергии на пищевой продукт, если симптомы иммунного ответа наблюдаются на стадии с).

Согласно другим конкретным вариантам осуществления предусмотрены изделия и наборы, разработанные для осуществления на практике способов обнаружения возникновения пищевых аллергий у субъектов, у которых на данный момент отсутствовало определение клинических пищевых аллергий. Согласно одному варианту осуществления набор содержит комплект различных зубных паст, причем каждая зубная паста содержит один пищевой аллерген, и каждая зубная паста в серии содержит порции для приблизительно 1, 2, 3 или больше недель применения. Согласно дополнительному конкретному варианту осуществления набор содержит серию из 8 зубных паст, причем каждая содержит один аллерген из группы из 8 аллергенов, которые соответствуют 8 наиболее распространенным пищевым аллергиям: молоко, яйцо, соя, пшеница, арахис, лесные орехи, рыба и моллюск. Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что педиатрические субъекты разных возрастов от 4 месяцев до 6 лет могут иметь различные предпочтения, и рекомендованные составы зубной пасты основаны на возрасте.

Описанные в настоящем документе субъекты могут представлять собой людей, о которых неизвестно, что у них есть какая-либо специфическая пищевая аллергия или пищевая чувствительность. Субъекты могут рассматриваться как характеризующиеся риском развития пищевых аллергий. У индивидуума, который характеризуется риском развития пищевых аллергий, может быть родной брат или сестра, родитель или другой член семьи с пищевыми аллергиями. Индивидуум, у которого проявлялись другие непищевые аллергии, например поллиноз, атопический дерматит или респираторные аллергии, также может рассматриваться как характеризующийся риском развития пищевых аллергий. Согласно конкретным вариантам осуществления субъекты представляют собой педиатрических субъектов в возрасте от 4 месяцев до 6 лет.

Согласно другим конкретным вариантам осуществления приблизительно 0,2-1 см зубной пасты FIT распределяют круговыми движениями по зубам и деснам педиатрического пациента в течение приблизительно 2 мин оптимально с помощью зубной щетки, промывая вестибулярную слизистую оболочку с помощью приблизительно 5, 10, 20, 30 мг или больше источника одного пищевого антигена или альтернативно с помощью не меньше 8 или больше источников пищевых антигенов. Меньшие дозы каждого аллергена могут быть применимы для грудных детей в возрасте от 4 месяцев до 1 года, например приблизительно 1 мг, или приблизительно 5 мг, или приблизительно 10 мг, или больше могут быть применимы для самых младших пользователей зубной пасты FIT. Согласно другим вариантам осуществления количества каждого пищевого аллергена определяют как пропорцию к массе тела. Например, различные составы зубной пасты FIT могут быть применимыми для различных возрастных периодов субъектов с дозировкой аллергенов, соответствующей средней массе тела субъектов в указанные возрастные периоды.

Зубную пасту или гель FIT можно наносить либо массируя или протирая десны у беззубых детей, либо чистя зубы щеткой. Эта привычка может помочь субъектам выработать толерантность к пищевым продуктам на критически важной ранней стадии развития и, таким образом, помогает избежать или снизить риск развития специфических пищевых аллергий.

Пищевые аллергены содержат белки из пищевых источников, которые в случае контакта или приема внутрь аллергическим индивидуумом могут запустить аллергические реакции. Пищевые аллергены также можно получить путем экстракции и очистки от пищевых источников и использовать в различных способах АИТ, обсуждаемых в настоящем документе и в других источниках, таких как алерговакцинации, SLIT и ОИТ.

Подходящие для обработки аллергенов способы, например получение аллергенных экстрактов, очистка молекул аллергенов и т.д., хорошо известны. Очень кратко, материал источника аллергена (например, пыльца, насекомое перхоть) может быть подвергнут вначале распылению, высушиванию, обезжириванию (путем экстракции с использованием органического растворителя) или другим стадиям, подходящим для конкретного аллергена. Можно использовать центрифугирование, например, для разделения твердого материала или твердых частиц. Полученный материал можно инкубировать в водной среде (например, воде или подходящем буферном растворе, например, бикарбонате аммония, фосфатно-солевом буфере и т.д.) в течение подходящего периода времени, по меньшей мере, до частичной солиubilизации белков. Сырой экстракт можно обработать с использованием, например, диализа, фильтрации, фракционирования, хроматографии и т.д. Согласно некоторым вариантам осуществления одну или несколько стадий проводят, по меньшей мере, до частичного удаления низкомолекулярных компонентов, концентрирования экстракта и т.д. Экстракты можно стерилизовать, например, с использованием фильтрации и/или облучения. Можно применить другие известные в настоящей области техники стадии обработки. Доступны различные конкретные протоколы.

Экстракты аллергенов, специфически обработанные для безопасного применения в иммунотерапии человека, доступны коммерчески. Например, отделение аллергии и иммунотерапии GREER Laboratories Inc. опубликовала брошюру с названием "Human Allergy Products and Services", доступную в Интернете на веб-сайте компании в настоящее время по ссылке

<http://www.greerlabs.com/files/catalogs/HumanAllergyCatalog.pdf>. GREER также опубликовала брошюру с названием "Source Materials Products and Services", доступную в Интернете на веб-сайте компании в настоящее время по ссылке <http://www.greerlabs.com/files/catalogs/SourceMaterialsCatalog.pdf>, в которой подробно описаны доступные аллергены, которые можно использовать в качестве сырьевых материалов для получения аллергенных экстрактов или аллергенных белковых препаратов более высокой степени очистки. Обе публикации включены в настоящий документ посредством ссылки. Другие коммерческие поставщики аллергенов и/или аллергенных экстрактов включают в себя ALK Abello, Inc., Allermed Labs и HollisterStier. Аллергенные экстракты, как правило, содержат множественные белки, например множественные аллергенные белки, присутствующие в природной форме аллергена. Экстракты можно получить, например, из пыльцы (например, деревьев, кустарников, трав, других растений, таких как растения, часто называемые "сорняки"), эпителиальных покровов животных, перьев, грибных мицелиев или спор, саж, клещей, насекомых, ядов насекомых, пищевых продуктов, пыли и т.д.

Аллергены согласно настоящему изобретению, как правило, представляют собой любые аллергенные препараты или комбинацию аллергенных препаратов, которые являются подходящими для АИТ у аллергических пациентов. Зачастую АИТ включает разработку специфической персонализированной смеси аллергенов для лечения специфических аллергий отдельного пациента согласно их клиническому аллергическому профилю. Указанную смесь часто называют "комплект для лечения" конкретного пациента. Комплект для лечения может содержать отдельные аллергены или множество различных аллергенов, объединенных вместе.

Применение термина аллерген в настоящем раскрытии может относиться к комплекту для лечения из множественных аллергенов или аллергенных экстрактов. Согласно предпочтительным вариантам осуществления аллергенный экстракт предусмотрен в жидкой форме, такой как вода, глицерин или их комбинация. Аллергенные экстракты, полученные для АИТ, как правило, предусмотрены в количестве, составляющем приблизительно 50% об./об. глицерина.

Существуют некоторые перспективные доказательства того, что лечение типа АИТ можно использовать для профилактики потенциального развития аллергий и atopических чувствительностей у субъектов, которые в настоящее время не характеризуются наличием аллергий или симптомов аллергии. Было показано, что, как правило, введение некоторых пищевых или других аллергенов предпочтительно на ранней стадии жизни снижало риск развития аллергических чувствительностей в отношении некоторых индивидуумов. Специалисту в настоящей области техники понятно, что способы и изобретения, описанные в настоящем документе, могут быть предусмотрены для профилактического применения, а также для терапевтического применения.

Субъекты, которые испытывают положительный результат от технологии, раскрытой в настоящем документе, могут являться взрослыми или педиатрическими пациентами, которые испытывают необходимость в АИТ для лечения аллергических чувствительностей или которые могут испытывать необходимость в обеспечении введения аллергенов в их иммунные системы в качестве пути для обеспечения развития иммуноtolерантности и снижения риска развития аллергий.

Важно, что доставка аллергенов посредством модальностей АИТ для лечения atopических чувствительностей и аллергий не ограничена людьми. У животных, включая в себя крупный рогатый скот, лошадей, домашних животных и других животных-компаньонов, также могут развиваться аллергические чувствительности. Было показано, что АИТ, как в виде SCIT, так и в виде SLIT, является эффективным инструментом в ветеринарной медицине для лечения аллергий у животных, также как и у людей. Обсуждение ветеринарного применения АИТ доступно по ссылке <http://www.heska.com/Documents/Allergy/White-Paper,-Sublingual-Immunotherapy-for-Dogs.pdf> и включено в настоящий документ посредством ссылки. Более того, специфически составленные продукты SCIT и SLIT доступны для лечения АИТ аллергий и atopических нарушений у животных, такие как продукты ALLERCEPT (Heska, Inc., Loveland CO), обзор которых можно найти по ссылке <http://www.heska.com/Products/ALLERCEPT/ALLERCEPT.aspx>, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Соответственно субъекты, которые могут получить выгоду от вариантов осуществления, обсуждаемых в настоящем документе, включают в себя не являющихся человеком животных.

Согласно одному варианту осуществления композиции предшественника зубной пасты для направленных на животных применений содержат композиции коммерчески доступных продуктов - зубных паст для животных, содержащие приблизительно 50% глицерина по массе или объему. Аллергены и аллергенные экстракты могут быть смешаны непосредственно в композицию. Как правило, животные требуют такого же профиля текстуры, смываемости, визуального внешнего вида, пероральных органолептических качеств, как потребители зубной пасты для людей. Коммерчески доступные зубные пасты для животных содержат некоторые элементы, общие для композиций зубной пасты, разработанных для людей, такие как абразивное средство или полирующие средства, влагоудерживающие средства, связующие средства, воду и вкусоароматическое средство. Пример представляет собой продукты PETRODEX™ (Sentry Pet Care Products, Inc., Omaha, NE), обзор которых можно найти по ссылке <http://www.sentrypetcare.com/products/ProductCatalog.asp?one=1&two=171> as of 9-16-2013, раскрытие которой включено в настоящий документ этой ссылкой. Перечень типичных ингредиентов для зубной пас-

ты для домашних животных представляет собой сахарный спирт, очищенную воду, фосфат дикальция, гидратированный диоксид кремния, искусственный ароматизатор говядины или курицы, птичий гидролизат, декстрозу, ксантановую камедь и бензоат натрия.

Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрены способы снижения аллергических симптомов у животного. Способы включают получение состава зубной пасты ОМГ, содержащей аллергены или экстракты аллергенов, которые, как предполагают, являются причиной симптомов животного, и чистку слизистой оболочки полости рта животного согласно режиму. Согласно конкретным вариантам осуществления режим может представлять собой раз в неделю, раз в день, дважды в день или чаще в зависимости от аллергии. Согласно другим конкретным вариантам осуществления аллергены и/или аллергенные экстракты могут быть введены в состав абразивной игрушки для "чистки зубов" или корма, известного в настоящей области техники. Не ограничивающие примеры коммерчески доступных "жевательных игрушек" и кормов для собак и кошек можно найти по ссылке <http://www.petcaregix.com/search/dental%20chews%20for%20dogs>.

Следующие примеры предусмотрены для иллюстрации конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Примеры

Пример 1.

В следующем примере проиллюстрировано то, что обычные составы зубной пасты не могут быть смешаны с растворами аллергенных экстрактов без сильного нарушения профиля конечного продукта, и дополнительно проиллюстрированы предварительное смешивание и стабильность, проводимые для обеспечения предварительного руководства для получения состава. Несколько коммерчески доступных зубных паст с обычными активными составами, но которые варьируют в процентных отношениях инертного носителя и воды, комбинировали с аллергенным экстрактом белого дуба (Antigen Laboratories, Inc, Либерти, Миссури), и полученные смеси подвергали наблюдениям в отношении текстуры и применимости в качестве зубной пасты.

(1) Продукт 1. Хорошо известный продукт - нефторированную детскую зубную пасту (продукт 1) комбинировали с экстрактом белого дуба, суспендированным в 50% об./об. глицерина (Antigen Laboratories, Inc, Либерти, Миссури) в отношении, составляющем 30 мл зубной пасты и 0,6 мл аллергенного экстракта (2% об./об.). Согласно этикетке продукт 1 содержал следующие перечисленные ингредиенты: очищенная вода, сорбит, пропиленгликоль, глицерин, целлюлозная смола, полоксамер 407, ароматизатор, симетикон, метилпарабен, сорбат калия, сахарин натрия, пропилпарабен и лимонная кислота. Аллергены примешивали к продукту 1 вначале, но комбинация теряла текстуру и консистенцию исходного продукта 1, в конечном счете, теряя также свой цвет и становясь прозрачным сиропом через 1 неделю. Продукт 1, комбинированный с аллергенами согласно приведенному описанию, являлся неудовлетворительным в качестве зубной пасты.

(2) Продукт 2. Коммерчески доступный продукт - фторированную зубную пасту комбинировали с экстрактом белого дуба в 50% об./об. глицерина таким же образом и в том же соотношении (2% об./об.), как и продукт 1 ранее. Согласно этикетке продукт 2 содержал следующие перечисленные ингредиенты: монофторфосфат натрия, дегидрат фосфата дикальция, вода, глицерин, SLS, целлюлозная смола, ароматизатор, четырехосновный пирофосфат натрия и сахарин натрия. Раствор аллергена смешивали с продуктом 2 вначале, но комбинация была жидкой и нестабильной, в конце концов, разделялась на твердую белую фазу и жидкую фазу через 48 ч. Продукт 2, комбинированный с аллергенами, являлся неудовлетворительным в качестве зубной пасты.

(3) Продукт 3. Другой коммерчески доступный продукт - зубную пасту комбинировали с экстрактом белого дуба в 50% об./об. глицерина таким же образом и в том же соотношении (2% об./об.), как и продукт 1 и продукт 2 ранее. Согласно этикетке продукт 3 выбирали как репрезентативную композицию на основе диоксида кремния, и он содержал следующие перечисленные ингредиенты: сорбит, вода, гидратированный диоксид кремния, SLS, фосфат тринатрия, ароматизатор, фосфат натрия, целлюлозная смола, Carbomer™ 956, сахарин натрия, диоксид титана и краситель "Blue 1". Аллерген белого дуба, вероятно, хорошо смешивался с продуктом 3, и стабильность состава превосходила другие исследованные продукты. Соответственно перечисленные ингредиенты продукта 3 обеспечивали исходную матрицу состава и получали несколько конкретных композиций состава предшественника зубной пасты, причем каждая с изменяющимися процентными отношениями ингредиентов и инертного носителя (см. примеры 2-4).

В следующих примерах 2-4 проиллюстрированы характерные профили некоторых предварительных составов предшественника зубной пасты.

Пример 2. Состав РТ-5

25,0% дистиллированной воды,
0,33% сахарина натрия,
0,58% Carbomer™ 940,
41,7% сорбита (в 70% мас./об. растворе),

0,83% карбоксиметилцеллюлозы натрия,
 1,67% трехосновного фосфата натрия,
 0,41% фторида натрия,
 0,83% одноосновного фосфата натрия,
 16,7% Zeodent® 153,
 8,3% Zeodent® 113,
 0,17% диоксида титана,
 1,92% лаурилсульфата натрия.

Примечание: процентные отношения основаны на лабораторных записях лаборанта, и в общем 98,44%; ароматизатор не добавляли к РТ-5.

РТ-5 проявлял густую пастообразную консистенцию. При добавлении и во время перемешивания 1 части аллергена (в 50% глицерине) с 4 частями РТ-5 консистенция изменялась на текстуру и консистенцию, сходную с таковыми у типичной зубной пасты.

Пример 3. Состав РТ-7

18,2% дистиллированной воды,
 0,36% сахарина натрия,
 0,64% Carbomer™ 940,
 45,5% сорбита (в 70% мас./об. растворе),
 0,91% карбоксиметилцеллюлозы натрия,
 1,82% трехосновного фосфата натрия,
 0,44% фторида натрия,
 0,91% одноосновного фосфата натрия,
 18,2% Zeodent® 153,
 9,09% Zeodent® 113,
 0,18% диоксида титана,
 2,09% лаурилсульфата натрия,
 0,2% ароматизатора - масла мяты перечной.

РТ-7 проявлял густую пастообразную консистенцию. При добавлении и во время перемешивания 1 части аллергена (в 50% глицерине) с 4 частями РТ-7 консистенция изменялась на текстуру и консистенцию, сходную с таковыми у типичной зубной пасты. Четверем волонтерам давали РТ-7 с аллергеном и просили их почистить им зубы. Все субъекты отметили, что зубная паста была подходящей в качестве зубной пасты с консистенцией, текстурой и вкусоароматическими характеристиками, соответствующими таковым у типичной зубной пасты.

Пример 4. Состав РТ-16

22,9% дистиллированной воды,
 0,25% сахарина натрия,
 0,43% Carbomer™ 940,
 53,1% глицерина,
 0,94% карбоксиметилцеллюлозы натрия,
 1,23% трехосновного фосфата натрия,
 0,25% фторида натрия,
 0,61% одноосновного фосфата натрия,
 12,3% Zeodent® 153,
 6,15% Zeodent® 113,
 0,12% диоксида титана,
 1,41% лаурилсульфата натрия,
 0,25% ароматизатора - масла мяты перечной,

РТ-16 проявлял густую пастообразную консистенцию. При добавлении и во время перемешивания 1 части аллергена (в 50% глицерине) с 4 частями РТ-16 консистенция и текстура сдвигались к таковым, которые находятся в соответствии с типичной зубной пастой. Четверем волонтерам давали РТ-16 с аллергеном и просили их почистить им зубы. Все субъекты отметили, что зубная паста была применимой в качестве зубной пасты с консистенцией, текстурой и вкусоароматическими характеристиками, соответствующими таковым у типичной зубной пасты.

Пример 5. В следующем примере продемонстрировано, что зубная паста, составленная с помощью предшественника зубной пасты, содержащего сахарный спирт (сорбит, см., например, пример 3, РТ-7), который не соответствовал компоненту - сахарному спирту суспензии аллергенного экстракта (глицерин), являлась нестабильной в отношении обнаруживаемого аллергена через 1 месяц установленного срока по сравнению с зубной пастой, составленной с помощью предшественника зубной пасты, содержащего сахарный спирт, соответствующий сахарному спирту, присутствующему в суспензии аллергенного экстракта (пример 4, РТ-16). Иллюстративные аллергенные экстракты представляли собой Der f 1, аллергенный экстракт клеща домашней пыли, и Fel d 1, экстракт кошачьей перхоти. Каждую из четырех

аликвот РТ-7 и РТ-16 смешивали с аллергенным экстрактом или глицерином в отношении 1:4 (0,5 мл аллергенного экстракта в 2 мл зубной пасты - предшественника). Результаты анализов предварительной начальной интерференции определили, что лучший аналитический способ представлял собой Multiplex Array for Indoor Allergens (MARIA®). MARIA® представляет собой технологию обнаружения аллергенов на основе флуоресцентных микросфер, соединенных с моноклональными антителами, которые обеспечивают возможность одновременного обнаружения множественных аллергенов в одном исследовании. После процедур по экстракции, описанных выше, каждый образец измеряли в отношении содержания Der f 1, Fel d 1 и Phl p 5 с использованием MARIA®. Все 7 образцов загружали на планшеты с разведениями 1/10, 1/100 и 1/10000. Результаты, показывающие существенное снижение концентрации аллергена через один месяц в РТ-7 по сравнению с существенным сохранением концентрации аллергена через один месяц в составе РТ-16, представлены ниже в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Образец предшественника зубной пасты	Время	Измеренный Der f 1 нг/мл	% сохранения
РТ-7	0	14,1	
РТ-7	31 день	10,6	75
РТ-16	0	17,0	
РТ-16	31 день	17,8	100

Таблица 2

		Измеренный Fel d 1 нг/мл	
РТ-7	0	11,1	
РТ-7	31 день	9,2	83
РТ-16	0	9,4	
РТ-16	31 день	8,7	93

Пример 6.

В следующем примере проиллюстрировано, что зубная паста, составленная с аллергенами согласно вариантам осуществления настоящего изобретения, оставалась стабильной вплоть до 365 дней, причем стабильность соответствовала стабильности раствора аллергенной суспензии отдельно, как разработано для применений SLIT (аллергенный экстракт, введенный в состав 50% раствора глицерина об./об.). Концентрации аллергена измеряли и следовали основному протоколу, изложенному в примере 5. РТ-16, введенный в состав в соотношении 4:1 с Der f 1, и РТ-16, введенный в состав в соотношении 4:1 с Fel d1, обеспечивали образцы исследуемых составов, и их сравнивали со стабильностью экстракта отдельно. Результаты изображены на фиг. 1 и 2. Не наблюдалась статистическая значимость в стабильности аллергенов за 365 дней при исследовании состава согласно аспектам настоящего изобретения по сравнению с присутствующими в суспензиях в глицерине аллергенными экстрактами, доступными для применений SLIT.

В следующих примерах 7-9 проиллюстрированы результаты предварительных клинических исследований, разработанных для исследования эффективности экспериментальных составов зубной пасты ОМТ в облегчении симптомов аллергического ринита.

Пример 7.

Клинический случай № 1 42-летней женщины с 25-летней историей аллергического ринита с симптоматическим профилем чихания, зуда в носу и насморка весной, наряду с круглогодичным зудом во рту при съедании яблок или сырых овощей. Применение пероральных антигистаминных средств только частично контролировали ее симптомы. Она прошла кожную скарификационную пробу (SPT) для трех видов пыльцы (стадия от 0 до 4 на основании диаметра аллергической папулы за 15 мин) с положительными реакциями на дуб (4), вяз (3), тополь (3), березу (4), клен (3) и ясень (4). Она начала ОМТ в феврале 2012 г. Путем чистки один раз в день в течение 2 мин 1 мл предшественника зубной пасты, смешанного с 0,02 мл экстракта дуба и 0,02 мл экстракта березы (Antigen Laboratories, Либерти, Миссури), доставляющим приблизительно 25 мкг в день каждого основного антигена. За первые три дня лечения она испытала покалывающее ощущение во рту без глотания, но не испытала никакой неблагоприятной реакции в отношении остального лечения, которое продолжалось до 1 июня 2012 г. Опросник по исходам аллергии заполняли в начале, в середине лечения (апрель) и в июне. Она не требовала никаких лекарственных средств в течение периода лечения для контроля симптомов, сообщая только о заложенности по утрам и кожном зуде периодически в мае. Она сообщала, что она была способна чистить картофель и морковь без чихания, чего она не могла делать до этого, и что ее сезонные аллергии ослабились приблизительно на "95% в общем". РТ повторили в конце июня 2012 г., продемонстрировав отсутствие кожной реактивности на дуб (0), при этом кожная реактивность на березу и пыльцу других деревьев осталась неизменной.

Пример 8.

Клинический случай № 2 39-летней женщины с пожизненной историей круглогодичной АР с сезонным обострением, приводящим к чиханию, заложенности носа, насморку и зуду носа и глаз. Она так-

же сообщала об истории бронхиальной астмы и отека рук при чистке моркови и картофеля. Она применяла пероральные стероидные средства, антигистаминные средства и антагонисты рецептора лейкотриена с ограниченным благоприятным эффектом и в детстве прошла 4-летний курс SCIT с ограниченным частичным контролем ее симптомов. Она прошла SPT в отношении трех типов пыльцы в феврале 2012 г. с положительными тестами в отношении дуба (4), вяза (2), тополя (3), березы (4), клена (3) и ясеня (3). Она получала лечение с помощью зубной пасты ОМІТ согласно настоящему изобретению (предшественник зубной пасты+экстракты растворов аллергенов дуба и березы). Она сообщала о легких болезненных ощущениях в деснах, которые прекращались не позднее чем через 5 мин чистки зубов. В марте 2012 г. она сообщила, что впервые она смогла почистить картофель без отека рук. В течение апреля и мая она сообщала о легком зуде, чихании и утренней заложенности носа, которые поддавались контролю с помощью пероральных антигистаминных средств при необходимости. Она описывала свои аллергические симптомы как более легкие, чем они обычно бывают в данный период года. SPT повторили в июне 2012 г., которая продемонстрировала уменьшение кожной реактивности к дубу (3), при этом кожная реактивность к пыльце других деревьев оставалась неизменной.

Пример 9.

Клинический случай № 3 37-летнего мужчины с историей сезонной АР с заложенностью носа, насморком и зудящими глазами. Симптомы ранее хорошо поддавались контролю с помощью пероральных антигистаминных средств, но пациент сообщал, что с тех пор, как он начал работать ландшафтным дизайнером 5 лет назад, не смог больше контролировать свои симптомы весной, несмотря на применение назального спрея, содержащего как стероид, так и антигистаминное средство. SPT в 2012 г. была положительной в отношении дуба (2) и березы (3), но отрицательной (0) в отношении вяза, тополя, клена и ясеня. Он получал лечение с помощью зубной пасты ОМІТ согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения, содержащей экстракт дуба и березы, с февраля по июнь 2012 г., и АОС получали в начале, в середине и в конце лечения. Он не сообщал ни о каких неблагоприятных реакциях во время чистки зубов. Симптомы не проявлялись до мая, когда он пероральные антигистамины и местные глазные капли успешно применял для контроля легких симптомов. SPT в июне 2012 г. выявила полное отсутствие кожной реактивности на дуб, но существующую реактивность на березу.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинация для снижения иммунного ответа на аллерген у субъекта, содержащая композицию предшественника зубной пасты, смешиваемую перед использованием с аллергеном или аллергенным экстрактом, причем аллерген и аллергенный экстракт суспендированы в растворе, содержащем глицерин, при этом композиция предшественника зубной пасты содержит от 40 до 60 об.% глицерина и модификатора вязкости на основе диоксида кремния в количестве от 15 до 30 мас.%;

при этом глицерин в растворе соответствует по концентрации глицерину в композиции предшественника зубной пасты; и

указанная композиция предшественника зубной пасты и аллерген или аллергенный экстракт, причем аллерген и аллергенный экстракт суспендированы в растворе, содержащем глицерин, находятся в таком соотношении, что комбинация содержит от 25 до 75 об.% глицерина.

2. Комбинация по п.1, в которой аллерген и/или аллергенный экстракт содержит аллергенный белок, выбранный из группы пищевых продуктов, состоящей из молока, яйца, сои, пшеницы, арахиса, лесного ореха, рыбы, моллюска и их комбинаций.

3. Комбинация по п.1, содержащая приблизительно 50 об.% глицерина.

4. Композиция на основе глицерина, составленная с аллергеном и/или аллергенным экстрактом, адаптированным для противоаллергического терапевтического действия на слизистую оболочку полости рта животных посредством комбинации по п.1.

5. Набор для терапии слизистой оболочки полости рта для снижения иммунного ответа на аллерген у субъекта, содержащий по меньшей мере один флакон композиции предшественника зубной пасты и по меньшей мере один флакон раствора, содержащего по меньшей мере один аллерген или аллергенный экстракт, причем аллерген и аллергенный субстрат суспендированы в растворе, содержащем глицерин,

при этом композиция предшественника зубной пасты содержит от 40 до 60 об.% глицерина и модификатора вязкости на основе диоксида кремния в количестве от 15 до 30 мас.%;

глицерин в указанном растворе соответствует по концентрации глицерину в композиции предшественника зубной пасты; и

указанная композиция предшественника зубной пасты и аллерген или аллергенный экстракт, причем аллерген и аллергенный экстракт суспендированы в растворе, содержащем глицерин, являются комбинируемыми в таком соотношении, чтобы концентрация глицерина в комбинации составляла от 25 до 75 об.%.

6. Набор по п.5, в котором по меньшей мере один аллерген или аллергенный экстракт содержит аллерген животного, растения или грибковый/плесневый аллерген.

7. Набор по п.5, в котором по меньшей мере один аллерген или аллергенный экстракт выбран для

обеспечения режима технологии введения пищи.

8. Набор по п.7, в котором по меньшей мере один аллерген или аллергенный экстракт содержит аллергенный белок, выбранный из группы пищевых продуктов, состоящей из молока, яйца, сои, пшеницы, арахиса, лесного ореха, рыбы, моллюска и их комбинаций.

9. Набор по п.8, в котором каждый аллерген/экстракт содержится внутри отдельного флакона, и содержащий количество флаконов композиции предшественника зубной пасты, соответствующее количеству флаконов с аллергеном/экстрактом.

10. Способ получения зубной пасты, подходящей для терапии слизистой оболочки полости рта для снижения иммунного ответа на аллерген у субъекта, включающий предоставление первого объема раствора, содержащего аллерген или аллергенный экстракт, причем аллерген и аллергенный экстракт суспендированы в растворе, содержащем глицерин; получение композиции второго объема предшественника зубной пасты, содержащей от 40 до 60 об.% глицерина и модификатора вязкости на основе диоксида кремния в количестве от 15 до 30 мас.%, причем инертный носитель содержит влагоудерживающее средство глицерин, который, по существу, соответствует концентрации глицерина первого объема, причем первый и второй объемы являются комбинируемыми в таком соотношении, чтобы концентрация глицерина в комбинированном объеме составляла приблизительно 45-55 об.%, и смешивание первого объема и второго объема в указанном соотношении.

11. Способ по п.10, при котором загуститель выбирают из карбомера и загустителя на основе диоксида кремния.

12. Способ по п.10, при котором аллерген выбирают из растительного аллергена, животного аллергена, грибкового/плесневого аллергена и их комбинаций.

13. Способ по п.10, при котором концентрация глицерина в комбинированном объеме составляет приблизительно 50 об.%.

14. Способ по п.10, при котором аллерген содержит аллергенный белок, выбранный из группы пищевых продуктов, состоящей из молока, яйца, сои, пшеницы, арахиса, лесного ореха, рыбы, моллюска и их комбинаций.

15. Способ снижения иммунного ответа на аллерген у субъекта, включающий доставку количества одного или нескольких аллергенов к целевой области слизистой оболочки полости рта субъекта путем приведения в контакт целевой области слизистой оболочки полости рта с комбинацией по п.1 по меньшей мере один раз в день.

16. Способ по п.15, при котором целевая область слизистой оболочки полости рта включает в себя вестибулярную буккальную область.

17. Способ по п.15, при котором режим ежедневного ухода за ротовой полостью включает чистку зубов составом зубной пасты по меньшей мере дважды в день.

18. Способ по п.15, при котором аллерген выбирают из животного аллергена, растительного аллергена, грибкового/плесневого аллергена или их комбинаций.

19. Способ по п.15, при котором аллерген содержит аллергенный белок, выбранный из группы пищевых продуктов, состоящей из молока, яйца, сои, пшеницы, арахиса, лесного ореха, рыбы, моллюска и их комбинаций.

20. Способ по п.21, включающий режим технологии введения пищи, причем субъект представляет собой человека в возрасте от 4 месяцев до 6 лет.

21. Способ по п.19, включающий композицию зубной пасты, уникальную для каждого аллергенного белка, причем способ дополнительно включает приведение в контакт каждой уникальной композиции зубной пасты с целевой областью в течение установленного срока в непрерывающейся последовательности установленных сроков.

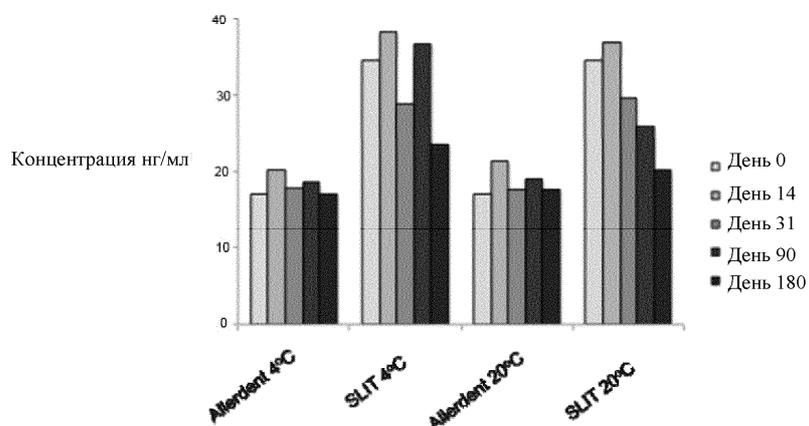
22. Способ по п.19, при котором композиция зубной пасты содержит один аллергенный белок из каждого пищевого продукта.

23. Способ по п.15, при котором субъект представляет собой не являющееся человеком животное.

24. Способ диагностики предрасположенности к развитию пищевой аллергии у человека в возрасте от 4 месяцев до 6 лет, включающий а) получение комбинации по п.1 с включением в нее аллергенного белка из одного пищевого продукта и б) приведение в контакт области слизистой оболочки полости рта человека с зубной пастой, составленной на стадии а) в ежедневном режиме в течение установленного срока; в) мониторинг симптомов иммунного ответа в слизистой оболочке полости рта во время или после установленного срока; г) повторение стадий а), б) и в) до применения на практике по меньшей мере 8 композиций зубной пасты, по одной для каждого независимого пищевого продукта, и диагностика предрасположенности к развитию аллергии на пищевой продукт, если симптомы иммунного ответа наблюдаются на стадии в).

Экстракт клеща домашней пыли

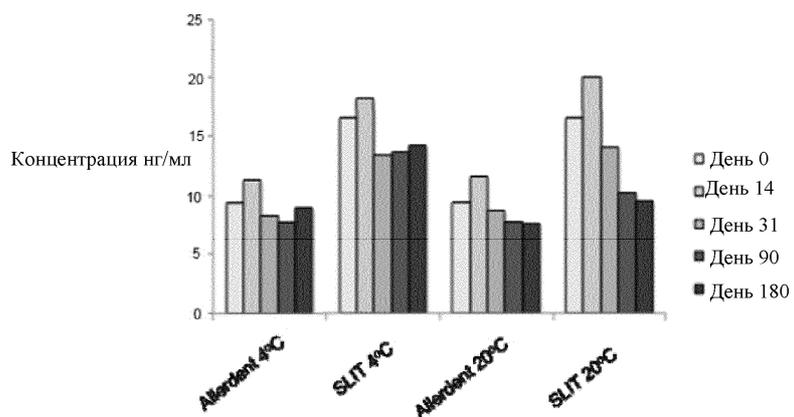
Стабильность экстракта Der f 1 при 4°C и 20°C
Allerdent по сравнению с SLI



Фиг. 1

Экстракт кошачьего аллергена

Стабильность экстракта Fel d 1 при 4°C и 20°C
Allerdent по сравнению с SLI



Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2