

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038047**

(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.06.29**

**(21)** Номер заявки  
**201891485**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.12.01**

**(51)** Int. Cl. *A61K 8/25* (2006.01)  
*A61K 8/26* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)  
*A61K 8/02* (2006.01)  
*A61K 8/21* (2006.01)  
*A61K 33/06* (2006.01)  
*A61K 33/10* (2006.01)  
*A61K 33/12* (2006.01)  
*A61K 33/16* (2006.01)

---

**(54) КОМПОЗИЦИЯ ЗУБНОЙ ПАСТЫ**

---

**(31)** EP15201945.1

**(32)** 2015.12.22

**(33)** EP

**(43)** 2018.12.28

**(86)** PCT/EP2016/079474

**(87)** WO 2017/108368 2017.06.29

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЮНИЛЕВЕР АйПи ХОЛДИНГС Б.В.**  
**(NL)**

**(72)** Изобретатель:  
**Чандрасекаран Сембиан, Иер**  
**Меенакши, Триведи Неха (IN)**

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

**(56)** US-A-4122163  
EP-A2-0102695  
US-A-4064231  
CN-A-104334150  
WO-A1-2014102032  
WO-A2-2013007571  
JP-A-2001122749  
DATABASE GNPD [Online] MINTEL; June  
2015 (2015-06), Laboratoire Gravier: "Organic Lemon  
Toothpaste", XP002754966, Database accession no.  
3216891, the whole document  
WO-A1-8102670

**(57)** Настоящее изобретение относится к композиции зубной пасты, в частности оно относится к композиции зубной пасты, содержащей источник фторида, который находится в легкодоступной форме и обеспечивает высокий уровень реминерализации зубов. Композиция зубной пасты, содержащая источник фторида, обеспечивает улучшенную реминерализацию зубов, если композиция включает абразив, 1:1 слоистую силикатную глину и 2:1 слоистую силикатную глину. Композиция зубной пасты по изобретению содержит абразив, источник фторида, 1:1 слоистую силикатную глину и 2:1 слоистую силикатную глину, при этом количество абразива составляет от 2 до 70 мас.% и абразивом является абразив на основе кальция. Предпочтительно 1:1 слоистой силикатной глиной является каолининовая глина, а 2:1 слоистой силикатной глиной является глина из группы смектита.

**B1**

**038047**

**038047**

**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композиции зубной пасты, в частности, оно относится к композиции зубной пасты, содержащей источник фторида для улучшения реминерализации зубов.

#### Предшествующий уровень техники

Кариес зубов или кариозные полости являются общими проблемами ухода за полостью рта, чаще всего известными как разрушение зубов (кариес). Причиной кариеса зубов является деминерализация зубной эмали.

Бактерии в ротовой полости расщепляют пищу, и в ходе этого процесса образуется кислота, кислота разъедает зубную эмаль, что в конечном итоге приводит к кариесу зубов. Соединение кальция и фосфата, из которого состоит зубная эмаль, представляет собой модифицированную форму гидроксиапатита, которая чувствительна к воздействию кислоты. Слюна в определенной степени предупреждает эрозию зубной эмали, нейтрализуя эти кислоты, а содержащиеся в слюне минералы откладываются на зубах, реминерализуя эмаль. До тех пор, пока скорость деминерализации и скорость реминерализации остаются в равновесии, зубы остаются крепкими и здоровыми. Нарушение равновесия в этом процессе приводит к развитию кариеса зубов, которое происходит в том случае, когда из зубов теряется больше минералов, чем может заместиться.

Фторид - это известный противокариесный агент. Фторид способствует замедлению деминерализации, взаимодействуя с гидроксиапатитом с образованием более сильного соединения, т.е. менее чувствительного к воздействию кислот. Фторид-ионы частично фторируют гидроксиапатит, одновременно восстанавливают неоднородности кристаллической решетки и улучшают процесс реминерализации. Эффективность действия фторида зависит от количества фторид-ионов, которое доступно для отложения на эмали. Поэтому крайне желательно разработать композиции зубной пасты, которые обеспечивают максимальную доступность фторид-ионов в растворах для чистки зубов, полученных с использованием композиции зубной пасты.

Зубные пасты с источником фторида известны в уровне техники.

US 4455293 В (Harvey et al., 1984) раскрывает стабильную композицию средства для чистки зубов, содержащую полирующий агент, включающий алюмосиликат щелочного металла, и стабилизирующее количество монофторфосфат-ионов.

EP 0102695 А2 (Advanced Research & Technology Institute, 1985) показывает, что композиции, содержащие кальцинированные каолины, обладают лучшими реологическими свойствами. Композиции, раскрываемые в этой публикации, содержат кальцинированный каолин, тальк и диоксид титана в качестве основных ингредиентов. Композиции содержат также источник фторида.

US 4064231 А (Kao Corp., 1977) описывает композицию средства для чистки зубов, содержащую водорастворимый фторид и от 0,3 до 13 мас.% монтмориллонита или гекторита, имеющего специфический состав, который с течением времени приводит к снижению концентрации водорастворимого фторида в средстве для чистки зубов.

US 4122163 А (Advanced Research & Technology Institute, 1978) раскрывает новые и более эффективные препараты средства для чистки зубов, содержащие кальцинированный каолин (1:1 глину) в качестве абразива и источник фторида. Композиция примера содержит Veegum® (алюмосиликат магния), который представляет собой 2:1 глину, и тринатрийцитрат в качестве абразива.

Введение источника фторида в композицию зубной пасты является сложной задачей. Основной причиной ограничения введения высоких уровней фторида является склонность фторид-ионов дезактивироваться и становиться недоступными для других компонентов композиции зубной пасты, в частности для абразивного компонента. В то время как известные абразивы совместимы в той или иной степени с источником фторида, существует широкий разброс совместимости. Кальцийсодержащие абразивы не особенно совместимы. Хотя не содержащие кальция абразивы являются несколько более совместимыми, но такие абразивы уступают по своей способности полировать эмаль.

В связи с этим желательно улучшить эффективность действия источника фторида в композиции зубной пасты и извлечь максимум пользы для зубов без ущерба для других полезных преимуществ композиции зубной пасты.

Поэтому первая цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить композицию зубной пасты, в которой введенный фторид обеспечивает высокий уровень реминерализации.

Еще одна цель настоящего изобретения состоит в том, чтобы предложить композицию зубной пасты, в которой введенный фторид присутствует в легкодоступной форме.

#### Сущность изобретения

Авторам настоящего изобретения неожиданным образом удалось обнаружить, что композиция зубной пасты, содержащая источник фторида, обеспечивает улучшенную реминерализацию зубов, если эта композиция включает абразив на основе кальция, 1:1 слоистую силикатную глину и 2:1 слоистую силикатную глину. Содержание абразива в композиции составляет от 2 до 70 мас.%.

Результирующая композиция зубной пасты показывает не только повышенную доступность фторида (при составлении продукта впервые), но и значительную сопротивляемость ухудшению доступности фторида в процессе хранения.

"Зубная паста" для целей настоящего изобретения означает композицию в виде пасты или геля для применения вместе с зубной щеткой. Особенно предпочтительной является композиция зубной пасты, пригодная для чистки зубов зубной щеткой в течение примерно 2 мин.

В контексте описания термин "1:1 слоистая силикатная глина" относится к глине двухслойного типа, в которой листовые структуры состоят из единиц одного слоя тетраэдров диоксида кремния и одного слоя октаэдров оксида алюминия.

В контексте описания термин "2:1 слоистая силикатная глина" относится к глине трехслойного типа, в которой листовые структуры состоят из двух слоев тетраэдров диоксида кремния и одного центрального октаэдрического слоя, который предпочтительно представляет собой диоктаэдрический или триоктаэдрический слой.

Согласно первому аспекту предлагается композиция зубной пасты, содержащая

- (i) от 2 до 70 мас.% абразива,
- (ii) источник фторида,
- (iii) 1:1 слоистую силикатную глину и
- (iv) 2:1 слоистую силикатную глину, в которой абразивом является абразив на основе кальция.

Согласно второму аспекту предлагается способ стимулирования реминерализации зубов, включающий стадии

- (i) контактирования зубов с композицией первого аспекта и
- (ii) необязательно полоскания полости рта подходящим растворителем.

Согласно третьему аспекту предлагается применение 1:1 слоистой силикатной глины вместе с 2:1 слоистой силикатной глиной в композиции зубной пасты, содержащей источник фторида и абразив на основе кальция, для стимулирования реминерализации зубов.

Согласно четвертому аспекту предлагается применение 1:1 слоистой силикатной глины вместе с 2:1 слоистой силикатной глиной в композиции зубной пасты, содержащей источник фторида и абразив на основе кальция, для снижения деминерализации зубов.

Эти и другие аспекты, признаки и преимущества станут очевидны специалистам в данной области техники после прочтения нижеследующего подробного описания и прилагаемой формулы изобретения. Во избежание разночтений любой признак одного аспекта настоящего изобретения может быть использован в любом другом аспекте изобретения. Слово "содержащий" означает "включающий", но необязательно "состоящий из" или "составленный из". Другими словами, перечисленные стадии или варианты не следует рассматривать как исчерпывающие. Следует отметить, что примеры, приведенные в описании ниже, предназначены для разъяснения изобретения и не предназначены для ограничения изобретения этими примерами как таковыми (*per se*). Равным образом, все процентные количества выражены в мас.%/мас.%, если не оговаривается иное. За исключением рабочих и сравнительных примеров или тех случаев, когда точно указывается иное, все числа в настоящем описании, обозначающие количество материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или их применение, следует читать как модифицированные словом "примерно". Численные диапазоны, выраженные в формате "от x до y", следует понимать как включающие x и y. Если для какого-либо конкретного признака описано несколько предпочтительных диапазонов в формате "от x до y", то понятно, что в этом случае учитываются также все диапазоны, объединяющие различные конечные значения.

Все ссылки на термин/выражение мас.% или % по массе означают процент в пересчете на массу композиции за исключением тех случаев, когда указывается иное.

#### **Подробное описание изобретения**

Согласно первому аспекту предлагается композиция зубной пасты, содержащая абразив, источник фторида, 2:1 слоистую силикатную глину и 1:1 слоистую силикатную глину.

##### **Абразив**

Предлагаемая композиция зубной пасты включает от 2 до 70 мас.% абразива, при этом абразивом служит абразив на основе кальция.

Абразив, используемый в соответствии с изобретением, представляет собой зернистый абразивный материал, такой как карбонат кальция, дикальцийфосфат, пирофосфат кальция, гидроксипатит или их смеси. Могут также использоваться агломерированные зернистые абразивные материалы.

Прозрачные или полупрозрачные гели обычно содержат диоксид кремния, в то время как непрозрачные кремы в большинстве случаев содержат абразивы на основе кальция, в частности мел. Количество абразива необходимо контролировать, поскольку избыток абразива вызывает большее истирание. Кроме того, неконтролируемое количество абразива негативно влияет на вязкость композиции зубной пасты.

Абразив предпочтительно присутствует в количестве от 10 до 70 мас.% композиции. Предпочтительно количество абразива составляет 20 мас.%, более предпочтительно - 25 мас.%, еще более предпочтительно - 30 мас.%, даже более предпочтительно - 40 мас.%, наиболее предпочтительно - 45 мас.% композиции. Абразив, используемый в описываемом изобретении, предпочтительно включает также абразив на основе кальция. Предпочтительно, чтобы предлагаемая композиция включала от 40 до 60 мас.%, более предпочтительно - от 45 до 55 мас.% абразива на основе кальция.

Особенно предпочтительным абразивом на основе кальция является карбонат кальция. Тонкоизмельченный природный мел (FGNC), форма мела, является наиболее предпочтительным. FGNC может быть также химически или физически модифицированным путем нанесения покрытия в процессе измельчения или путем проведения тепловой обработки после измельчения. Типичные материалы для покрытия включают стеарат и олеат магния. Морфология FGNC также может модифицироваться в процессе измельчения с применением различных техник измельчения, например измельчение в шаровой мельнице, в мельнице с воздушным классификатором или в спиральной струйной мельнице. FGNC может использоваться в качестве единственного абразива на основе кальция. Однако FGNC может также использоваться вместе с другими абразивами на основе кальция для уравнивания абразивности. Обычно размер частиц мела составляет от 1 до 60 мкм, а предпочтительный диапазон размеров - от 1 до 15 мкм. Другие предпочтительные абразивы на основе кальция включают дикальцийфосфат (DCP), пирофосфат кальция и осажденный карбонат кальция (PCC). При использовании комбинации абразивов на основе кальция предпочтается, чтобы FGNC составлял от 35 до 100%, более предпочтительно - от 75 до 100%, главным образом от 95 до 100% суммарного количества абразивов на основе кальция. В таких случаях наиболее предпочтительным для доведения комбинации до 100% является PCC (осажденный карбонат кальция).

В зависимости от требуемой степени абразивности наряду с абразивом на основе кальция могут также использоваться (необязательно) другие абразивы. Они включают синтетические абразивные полирующие агенты, такие как карбонат магния, метафосфат натрия, метафосфат калия, силикат циркония, ортофосфат магния, тримагнийфосфат, силикат алюминия, силикат циркония и перлит.

#### Источник фторида

Описываемая композиция зубной пасты включает источник фторида.

Предпочтительно источник фторида представляет собой растворимую фтористую соль, которая обеспечивает источник фторид-ионов. Можно использовать любую орально приемлемую (т.е. фармацевтически приемлемую, безопасную для полости рта) фтористую соль или комбинацию солей. Примеры включают, но не ограничиваются, фторид олова, фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, аминофторид, фторид аммония и их комбинации. Предпочтительно источником фторида является фторид олова, фторид натрия, монофторфосфат натрия и их смеси. Предпочтается, чтобы источником фторида был монофторфосфат натрия.

В зависимости от применения композиция зубной пасты по настоящему изобретению может включать свободные фторид-ионы в пределах от 1000 до 20000 ppm (частей на миллион) от массы композиции. Предпочтительно концентрация свободных фторид-ионов в композиции зубной пасты для массового потребления в типичных случаях колеблется от 1000 до 15000 ppm от массы композиции. Источник фторида предпочтительно добавляется к композиции по настоящему изобретению на уровне примерно от 0,01 до 10 мас.%, более предпочтительно - от 0,03 до 5 мас.%, еще более предпочтительно - от 0,1 до 2 мас.%, наиболее предпочтительно - от 0,15 до 1 мас.% композиции. Масса источника фторида, который обычно представляет собой фтористую соль, для обеспечения соответствующих уровней свободных фторид-ионов варьируется в зависимости от массы противоионов в соли.

#### 1:1 слоистая силикатная глина

Описываемая композиция зубной пасты включает 1:1 слоистую силикатную глину. В типичных случаях 1:1 слоистые силикатные глины являются ненабухающими глинами.

1:1 слоистая силикатная глина включает глину группы серпентина-каолинита. Группа серпентина-каолинита включает подгруппы минералов каолинитов и серпентинов. Серпентины представляют собой триоктаэдрические слоистые минералы, которые имеют тетраэдрический и октаэдрический слои, содержащие магний и минорные количества алюминия; представителями этой подгруппы предпочтительно являются хризотил, лизардит и антигорит.

Предпочтительно 1:1 слоистая силикатная глина представляет собой каолиновую глину. Каолиниты содержат диоктаэдрический слой; представителями подгруппы каолинитов являются, но не ограничиваются ими, глинистые минералы каолинит, диккит, накрит и галлуазит. В настоящем изобретении особенно предпочтительным является каолинит.

Каолинит, обычно известный как каолиновая глина, представляет собой встречающийся в природе минерал. Каолинит может быть кальцинированным каолином, высокоочищенным кальцинированным каолином, коллоидным каолином или гидратированным каолином, но не ограничивается перечисленным. Предпочтительным каолинитом является водный силикат алюминия, представляемый как  $Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot 2H_2O$ . Предпочтительный каолинит показывает такое распределение частиц по размерам, что по меньшей мере 98 мас.% частиц имеют размер 2 мкм или менее. Предпочтительно каолинит является очищенным каолином, более предпочтительно - очищенный каолин включает 38 мас.%  $Al_2O_3$ , 45 мас.%  $SiO_2$  максимум 0,5 мас.%  $Fe_2O_3$ .

Предпочтительно 10%-ный водный раствор 1:1 слоистой силикатной глины имеет pH от 5 до 7.

Описываемые композиции зубной пасты включают от 0,1 до 20 мас.%, более предпочтительно - от 0,1 до 5 мас.%, еще более предпочтительно - от 0,1 до 3 мас.%, наиболее предпочтительно - от 0,1 до 2 мас.% 1:1 слоистой силикатной глины.

## 2:1 слоистая силикатная глина

Описываемая композиция зубной пасты включает 2:1 слоистую силикатную глину. В типичных случаях 2:1 слоистые силикатные глины являются набухающими глинами.

Предпочтительно 2:1 слоистая силикатная глина выбирается из глины группы талька-пирофиллита, группы смектита, группы вермикулита, более предпочтительно - 2:1 слоистая силикатная глина относится к группе смектита.

Группа талька-пирофиллита предпочтительно включает тальк, который является водным силикатом магния; пирофиллит, который является водным силикатом алюминия, или миннесотаит, который является водным силикатом железа.

Группа вермикулита предпочтительно включает диоктаэдрический вермикулит или триоктаэдрический вермикулит. Триоктаэдрический вермикулит предпочтительно имеет заряд слоя 0,6-0,7.

Особенно предпочитается, чтобы 2:1 слоистая силикатная глина была глиной группы смектита, которая включает, но не ограничивается, монтмориллонит, смектит, бейделлит, нонтронит, сапонит, гекторит, сауконит или лапонит. Группа смектита предпочтительно включает диоктаэдрические смектиты или триоктаэдрические смектиты.

Примеры подходящих диоктаэдрических смектитов включают, но не ограничиваются, монтмориллонит (часто обозначаемый как бентонит), смектит, бейделлит, нонтронит.

В типичных случаях монтмориллонит и смектит имеют низкий общий заряд - от 0,3 до 0,6, причем наибольшая часть заряда приходится на октаэдрический слой. Бейделлит представляет собой вспученный диоктаэдрический смектит, имеющий общий заряд 0,7 или выше и заряд тетраэдрического слоя 0,4. Если диоктаэдрический смектит представляет собой монтмориллонит, то он в типичных случаях не содержит карбоната и предпочтительно промывается водой.

Примеры подходящих триоктаэдрических смектитов включают, но не ограничиваются, сапонит, гекторит, сауконит и лапонит. Триоктаэдрические смектиты, имеющие общий заряд от 0,3 до 0,5, включают гекторит, который содержит магний и литий в октаэдрическом слое, и сапонит, который содержит значительное количество магния в октаэдрическом слое и частичную замену алюминием в тетраэдрическом слое.

Особенно предпочтительной 2:1 слоистой глиной является глина группы смектита, которая может быть из природного источника, обработанной или очищенной природной глиной либо глиной, полученной синтетическим путем. Более предпочтительно 2:1 слоистая силикатная глина представляет собой алюмосиликаты магния (различные марки коммерчески доступны как VEEGUM® от R.T.Vanderbilt Company); очищенные натрия магния силикаты (коммерчески доступны как LAPONITE® различных марок); органически модифицированные смектиты, включающие смектиты, модифицированные тетраалкил- и/или триалкиламмонием (органически модифицированные монтмориллонитовые глины), такие как кватерний-18 бентонит, кватерний-18 гекторит, стеаралконий-бентонит и стеаралконий-гекторит и/или их смеси. Магний-алюмосиликатные глины являются особенно предпочтительными. Примером служит VEEGUM® HV.

Предпочтительно 10%-ный водный раствор 2:1 слоистой силикатной глины имеет pH от 8 до 10. Раскрываемые композиции зубной пасты включают 2:1 слоистую силикатную глину в количестве от 0,1 до 5 мас.%, более предпочтительно - от 0,1 до 3 мас.%, еще более предпочтительно - от 0,1 до 2 мас.%, наиболее предпочтительно - от 0,1 до 1 мас.%.

## Источник фосфата

Предпочтительно источник фосфата, который может использоваться в настоящем изобретении, лимитируется лишь степенью допустимости его использования в композиции, предназначенной для применения в ротовой полости. Иллюстративные примеры видов источника фосфата, подходящих для использования в настоящем изобретении, включают моонатрийфосфат, дигидрофосфат натрия, динатрийгидрофосфат, пирофосфат натрия, тетранатрийпирофосфат, гексаметафосфат натрия, монокалийфосфат, дигидрофосфат калия, дикалийгидрофосфат, тринатрийфосфат, трикалийфосфат, их смеси или т.п. Источником фосфата предпочтительно является водорастворимый источник фосфата. В типичных случаях источник фосфата составляет от 0,5 до 15 мас.%, более предпочтительно - от 2 до 12 мас.%, наиболее предпочтительно - от 4 до 9 мас.% композиции средства для чистки зубов в пересчете на общую массу композиции для чистки зубов, включая все значения, входящие в указанные диапазоны. В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретения используемый источник фосфата представляет собой тринатрийфосфат и моонатрийдигидрофосфат при массовом соотношении тринатрийфосфата к моонатрийдигидрофосфату от 1:4 до 4:1, предпочтительно - от 1:3 до 3:1, наиболее предпочтительно - от 1:2 до 2:1, включая все соотношения, входящие в указанные диапазоны.

## Дополнительные ингредиенты

## Увлажнитель

Зубная паста по изобретению предпочтительно включает увлажнитель, который в типичных случаях представляет собой полиол, в частности полиол, выбираемый из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, ксилита, мальтита, лактита или их смесей. Увлажнители обычно включаются в зубные пасты для мяг-

кого и пластичного ощущения во рту. Увлажнители также уменьшают склонность композиции зубной пасты к потере влаги. Особенно предпочтительным является сорбит: этот материал функционирует также как подсластитель; сорбит обычно доступен в виде 70%-ного водного раствора. Общее количество увлажнителя в типичных случаях составляет от 1 до 60 мас.%, в частности от 5 до 50 мас.%, главным образом - от 10 до 30 мас.% общей композиции.

#### Противомикробный агент

Композиция зубной пасты по изобретению предпочтительно включает противомикробный агент. Примеры включают триклозан, хлоргексидин, соли меди, цинка и олова (такие как цитрат цинка, сульфат цинка, глицинат цинка, цитрат цинка-натрия, пирофосфат олова), экстракт сангвинарина, метронидазол, соединения четвертичного аммония (такие как цетилпиридинхлорид), бис-гуаниды (такие как хлоргексидин), диглюконат, гексетидин, октенидин, алексидин и галогенированные бис-фенольные соединения (такие как 2,2'-метилен-бис-(4-хлор-6-бромфенол)).

#### Поверхностно-активное вещество

Композиция зубной пасты по изобретению предпочтительно включает поверхностно-активное вещество.

Подходящими поверхностно-активными веществами являются те из них, которые являются достаточно стабильными и обеспечивают вспенивание в широком диапазоне pH. Поверхностно-активное вещество является анионным.

Анионные поверхностно-активные вещества, пригодные для использования в изобретении, включают водорастворимые соли алкилсульфатов, имеющие от 8 до 20 атомов углерода в алкильном радикале (например, алкилсульфат натрия) и водорастворимые соли сульфированных моноглицеридов жирных кислот, содержащих от 8 до 20 атомов углерода. Примерами анионных поверхностно-активных веществ этого типа являются лаурилсульфат натрия и натрийсульфонаты моноглицеридов кокосового масла.

Предпочтительные композиции содержат от 0,25 до 12 мас.%, более предпочтительно - от 0,5 до 8 мас.%, наиболее предпочтительно - от 1 до 6 мас.% анионных поверхностно-активных веществ. Некоторые анионные поверхностно-активные вещества, в частности лаурилсульфат натрия, сами по себе проявляют антибактериальное действие. Такое действие обеспечивает некоторую степень мгновенного антибактериального эффекта. Однако этот эффект является, как правило, очень короткоживущим. Поэтому более устойчивое антибактериальное действие обеспечивается антибактериальным агентом, таким как триклозан.

Другие поверхностно-активные вещества, например неионные, амфотерные или цвиттерионные поверхностно-активные вещества, также могут включаться. Неионные поверхностно-активные вещества в общих чертах можно определить как соединения, полученные конденсацией алкиленоксидных групп (гидрофильных по природе) с органическим гидрофобным соединением, которое может быть алифатическим или алкилароматическим по своей природе.

Примеры подходящих неионных поверхностно-активных веществ включают полочкамеры (реализуемые под торговой маркой PLURONIC®), полиоксиэтилен, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана (реализуемые под торговой маркой TWEENS®), гидрогенизированное касторовое масло POLYOXYL® 40, этоксилаты жирных спиртов, полиэтиленоксидные конденсаты алкилфенолов, продукты конденсации этиленоксида с продуктом реакции пропиленоксида и этилендиамина, этиленоксидные конденсаты алифатических спиртов, оксиды длинноцепочечных третичных аминов, оксиды длинноцепочечных третичных фосфинов, длинноцепочечные диалкилсульфоксиды и смеси таких материалов. Подходящие амфотерные поверхностно-активные вещества в общих чертах можно описать как производные алифатических вторичных и третичных аминов, в которых алифатический радикал имеет линейную или разветвленную цепь и в которых один из алифатических заместителей содержит примерно от 8 до 18 атомов углерода и один содержит анионную водорастворимую группу, например карбоксилат, сульфонат, сульфат, фосфат или фосфонат. Другими подходящими амфотерными поверхностно-активными веществами являются бетаины, в частности кокамидопропилбетаин. Также можно использовать смеси амфотерных поверхностно-активных веществ.

#### Ароматизатор

Композиция зубной пасты по настоящему изобретению может с успехом использовать ароматизатор. Ароматизаторы, которые используются в практике настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, эфирные масла, а также различные ароматические альдегиды, сложные эфиры, спирты и подобные материалы. Примеры эфирных масел включают масло мяты кудрявой, мяты перечной, гаультерии лежачей (винтергриновое масло), гвоздики, шалфея, эвкалипта, корицы, лимона, лайма и апельсина. Пригодны также такие химические вещества как ментол, карвон и анетол. Предпочтительно ароматизатор представляет собой масло мяты перечной, гвоздики, лимона и мяты кудрявой.

#### Загущающий агент

Композиция зубной пасты по настоящему изобретению может с успехом использовать загущающий агент. Описываемая композиция предпочтительно содержит от 0 до 2 мас.% загущающего диоксида кремния (загущающей силики), что означает, что композиция может содержать или не содержать загу-

шающий диоксид кремния (загущающую силику). Традиционная гелевая зубная паста в большинстве случаев содержит до 8,5 мас.% загущающего диоксида кремния, тогда как непрозрачная композиция зубной пасты обычно содержит от 4 до 10 мас.%. Композиции зубной пасты могут включать до 2 мас.% загущающего диоксида кремния. Предпочтительные композиции содержат 1,5 мас.% или даже менее 1 мас.% загущающего диоксида кремния. Оптимальные композиции содержат менее 0,5 мас.% загущающего диоксида кремния. Наиболее предпочтительные композиции вообще не содержат загущающего диоксида кремния.

Если последний присутствует, то предпочтительный загущающий диоксид кремния включает серию AEROSIL®T от Degussa или серию CAB-O-SIL® от Cabot Corporation; силикагели, такие как серии SYLODENT® либо SYLOX® от W.R.Grace & Co., или осажденный диоксид кремния, такой как ZEO-THIX® 265 от J.M. Huber Corporation. Подходящий загущающий диоксид кремния включает также ZEODENT® 165, ZEODENT® 163 и/или 167 и ZEOFREE® 153, 177 и/или 265, все они доступны от J.M. Huber Corporation. Другие виды предпочтительного загущающего диоксида кремния включают MFIL®, MFIL®-P (от Madhu Silica), SIDENT® 22 S и AEROSIL® 200 (от Evonik Industries); SYLODENT® и PERKASIL® от WR Grace & Company; и Tixosil® 43 и 331 от Rhodis; синтетический тонкодисперсный пирогенный диоксид кремния, такой как реализуемые под торговыми марками SYLOID® 244, SYLOID® 266 и AEROSIL® D-200.

Другие загущающие агенты, которые также могут добавляться к описываемой композиции, включают один или более других загустителей, таких как карбоксивинилполимеры, которые включают карбомеры, коммерчески доступные от B.F. Goodrich, такие как серия CARBOPOL®, включающая CARBOPOL® 934, 940, 941 и 956. Другие предпочтительные виды включают акрилаты/ $C_{10-30}$  алкилакрилатные кроссполимеры (сшитые полимеры), которые коммерчески доступны как ULTREZ® 21, PEMULEN® TR-1 и PEMULEN® TR-2 от Noveon Corporation. Предпочтительные композиции могут содержать от 0,05 до 10 мас.%, более предпочтительно - от 0,1 до 5 мас.%, даже более предпочтительно - от 0,25 до примерно 4 мас.% других загущающих агентов.

#### Десенсибилизирующие вещества

Композиция зубной пасты по настоящему изобретению может с успехом использовать десенсибилизирующий агент, например, соль калия, выбираемую из нитрата калия, хлорида калия, цитрата калия, тартрата калия и ацетата калия и применяемую в количестве применительно от 0,5 до 3 мас.%, более предпочтительно - от 1 до 2,5 мас.%, главным образом от 1,7 до 2,2 мас.%.

#### Силикаты

Композиция зубной пасты по изобретению предпочтительно включает силикат щелочного металла. Щелочным металлом является натрий или калий, предпочтительно натрий. Силикат натрия в большинстве случаев доступен в виде 10-40%-ного водного раствора, чаще всего 30%-ного раствора. Силикат натрия доступен в виде нейтрального силиката натрия или щелочного силиката натрия. Предпочтительные зубные пасты содержат нейтральный силикат натрия. Силикат натрия доступен с варьирующимся соотношением  $Na_2O:SiO_2$ .

Предпочитается силикат натрия с соотношением  $Na_2O:SiO_2$  от 3,0 до 3,8, причем более предпочтительным является диапазон от 3,25 до 3,5. Предпочтительная композиция зубной пасты содержит от 0,1 до 5 мас.% силиката (в пересчете на сухую массу). Так, 30%-ный раствор силиката натрия добавляется в композицию в количестве от 0,3 до 16 мас.%.

#### Связывающее вещество

Композиции по изобретению предпочтительно включают связывающее вещество, которое придает пасте хорошую структуру. Особенно предпочтительными являются связывающие вещества на основе целлюлозы. Предпочтительные целлюлозные связывающие вещества включают простые эфиры целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), этилгидроксиэтилцеллюлоза (EHES), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза (СМНЕС), гидроксипропилгидроксиэтилцеллюлоза (HPНЕС), метилцеллюлоза (МС), метилгидроксипропилцеллюлоза (МНРС), метилгидроксиэтилцеллюлоза (МНЕС), карбоксиметилметилцеллюлоза (СММС), гидрофобно-модифицированная карбоксиметилцеллюлоза (НМСМС), гидрофобно-модифицированная гидроксиэтилцеллюлоза (НМНЕС), гидрофобно-модифицированная гидроксипропилцеллюлоза (НМНРС), гидрофобно-модифицированная этилгидроксиэтилцеллюлоза (НМЕНЕС), гидрофобно-модифицированная карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза (НМСМНЕС), гидрофобно-модифицированная гидроксипропилгидроксиэтилцеллюлоза (НМНРС), гидрофобно-модифицированная метилцеллюлоза (НММС), гидрофобно-модифицированная метилгидроксипропилцеллюлоза (НММНРС), гидрофобно-модифицированная метилгидроксиэтилцеллюлоза (НММНЕС) и гидрофобно-модифицированная карбоксиметилметилцеллюлоза (НМСММС).

Другие связывающие вещества на основе целлюлозы включают катионную гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), катионную гидрофобно-модифицированную гидроксиэтилцеллюлозу (катионную НМСНЕС) и микрокристаллическую целлюлозу.

Наиболее предпочтительным связывающим веществом является натрий-карбоксиметилцеллюлоза (СММС). Особенно предпочтительные натрий-карбоксиметилцеллюлозы включают натрий-

карбоксиметилцеллюлозы со степенью замены от 0,6 до 0,99, предпочтительно от 0,7 до 0,95.

В дополнение или в качестве замены целлюлозного связывающего вещества можно было бы использовать гуаровую камедь или ее производные, однако такие связывающие вещества менее предпочтительны, чем целлюлозные. Указанные производные включают карбоксиметилгуар (СМ гуар), гидроксипропилгуар (НП гуар), карбоксиметилгидроксипропилгуар (СМНП гуар), катионный гуар, гидрофобно-модифицированный гуар (НМ гуар), гидрофобно-модифицированный карбоксиметилгуар (НМСМ гуар), гидрофобно-модифицированный гидроксипропилгуар (НМНП гуар), гидрофобно-модифицированный гидроксипропилгуар (НМНП гуар), катионный гидрофобно-модифицированный гидроксипропилгуар (катионный НМНП гуар), гидрофобно-модифицированный карбоксиметилгидроксипропилгуар (НМСМНП гуар) и гидрофобно-модифицированный катионный гуар (катионный НМ гуар).

Другие менее предпочтительные камеди включают ксантановую камедь, каррагинан и производные, такие как ирландский мох (карраген) и вискарин; геллановую камедь, камедь склероция и производные; пуллулан, рамзановую камедь, велановую камедь, конжаковую камедь, курдлан, альгин, альгиновую кислоту, альгинаты и производные; производные крахмалофосфатов; агар и производные; гуммиарабик и производные; пектин и производные; хитозан и производные; камедь карайи, камедь бобов рожкового дерева, камедь натто, трагакантовую камедь, производные хитина, желатин, бета-глюкан, декстрин, декстран, циклодекстрин и поликватерний; фуцеллареновую камедь, камедь гхатти, камедь псиллиума, айвовую камедь, камедь тамаринда, камедь лиственницы и камедь тара.

#### Консерванты

Композиции зубной пасты с кальцийсодержащими абразивами, в частности мелом, подвержены росту бактерий. Некоторые консерванты, например метиловый, этиловый, бутиловый, пропиловый и изопрпиловый эфиры парагидроксibenзойной кислоты, могут быть особенно полезны для подавления роста бактерий. Смесь метилового, этилового, бутилового и пропилового эфиров парагидроксibenзойной кислоты является особенно предпочтительной. Активность этой смеси может быть повышена добавлением феноксиэтанола. Другими предпочтительными консервантами являются формальдегид и диметилгидантоин. Консерванты обычно включают в композицию на уровне от 0,05 до 0,8 мас. %.

#### Подсластитель

Композиция по настоящему изобретению может также содержать подсластитель. Предпочтительные подсластители включают сахарин натрия, аспартам, сукралозу, тауматин, ацесульфам калия, стевииозид, экстракт стевии, параметоксикоричный альдегид, неогесперидилдигидрохалькон и периллартин. Типичные уровни составляют от 0,005 до 5 мас. %, более предпочтительно от 0,01 до 1 мас. %.

#### Композиция зубной пасты

Описываемая композиция зубной пасты может быть прозрачной, непрозрачной или полупрозрачной, в зависимости от вида используемой абразивной системы.

Композиция зубной пасты по настоящему изобретению предпочтительно имеет массовое соотношение 1:1 слоистой силикатной глины к 2:1 слоистой силикатной глине от 1,5 до 5, более предпочтительно - от 1,5 до 3, еще более предпочтительно - от 1,6 до 3, даже более предпочтительно - от 1,6 до 2, наиболее предпочтительно - от 1,8 до 2.

Композиция зубной пасты по настоящему изобретению предпочтительно имеет массовое соотношение 1:1 слоистой силикатной глины к источнику фторида от 1,5 до 15, более предпочтительно от 1,5 до 5, еще более предпочтительно от 1,6 до 5, даже более предпочтительно от 1,6 до 2, наиболее предпочтительно - от 1,8 до 2.

Композиция зубной пасты по настоящему изобретению предпочтительно имеет массовое соотношение 2:1 слоистой силикатной глины к источнику фторида от 1 до 10, более предпочтительно от 1 до 6, еще более предпочтительно от 1,05 до 5, даже более предпочтительно от 1,05 до 4, наиболее предпочтительно - от 1,05 до 2.

#### Способ применения композиции зубной пасты

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предлагается способ стимулирования реминерализации зубов, включающий стадии (i) контактирования зубов с композицией зубной пасты согласно первому аспекту и (ii) (необязательно) полоскания полости рта подходящим растворителем. Предпочтительно растворителем служит вода.

Способ может быть терапевтическим по своей природе. Альтернативно и более предпочтительно - способ не является терапевтическим или косметическим по природе.

Согласно третьему аспекту предлагается применение 1:1 слоистой силикатной глины вместе с 2:1 слоистой силикатной глиной в композиции зубной пасты, содержащей абразивный диоксид кремния или абразив на основе кальция и источник фторида для стимулирования реминерализации зубов.

Предпочитается, чтобы это применение не проводилось в терапевтических или косметических целях.

Согласно четвертому аспекту предлагается применение 1:1 слоистой силикатной глины вместе с 2:1 слоистой силикатной глиной в композиции зубной пасты, содержащей абразивный диоксид кремния или абразив на основе кальция и источник фторида для уменьшения деминерализации зубов.

Предпочитается, чтобы это применение не проводилось в терапевтических или косметических целях.

Далее изобретение иллюстрируется нижеследующими примерами, не ограничивающими его объем.

### Примеры

Были приготовлены четыре разных композиции зубной пасты с ингредиентами, указанными в таблице. Из четырех композиций зубной пасты композиции А, В и С представляли собой сравнительные композиции, а композиция 1 - композицию по настоящему изобретению. Каждая из композиций зубной пасты, приведенных в таблице, использовалась для изучения деминерализации и реминерализации, как показано ниже.

#### а) Изучение деминерализации.

Губную поверхность здоровых резцов крупного рогатого скота шлифовали и полировали суспензией оксида алюминия. Из каждого зуба вырезали четыре сегмента; на полированных поверхностях создавали участки для тестирования путем окрашивания остальной части зуба кислотоустойчивым лаком для ногтей с получением образца зубов для исследования. Анализировали и регистрировали микротвердость подготовленных образцов зубов. Затем образцы зубов промывали обильным количеством Milli-Q воды (сверхчистой воды) и после этого подвергали режиму рН-циклирования следующим образом.

Сначала образец зуба погружали на 5 мин в суспензию зубной пасты. Суспензию зубной пасты готовили смешиванием 1 части композиции зубной пасты с 3 частями деионизированной воды, содержащей 10 МЕ/мл щелочной фосфатазы.

Затем образец зуба погружали на 1 ч в кислотный буфер. Кислотный буфер получали смешиванием 50 ммол/л уксусной кислоты и 1,5 ммол/л  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; рН 5,0.

После этого образец зуба погружали на 1 мин в нейтральный буфер. Нейтральный буфер готовили путем смешивания 20 ммол/л HEPES (буферный агент= (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота)) и 1,5 ммол/л  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; рН 7,0.

Этот цикл повторяли 12 раз.

Образец зубов промывали после каждой стадии для тщательного смывания активных веществ от предыдущих стадий.

Эффективность оценивали путем анализа микротвердости образца зубов до и после рН-циклирования.

Для каждого образца зубов считывали 4 показания и выражали деминерализацию как процент снижения твердости по Кнупу (англ. НК) (% снижения НК).

Результаты в % снижения НК для каждой композиции зубной пасты приводятся в таблице.

#### б) Изучение реминерализации.

Губную поверхность здоровых резцов крупного рогатого скота шлифовали и полировали суспензией оксида алюминия. Из каждого зуба вырезали четыре сегмента; на полированных поверхностях создавали участки для тестирования путем окрашивания остальной части зуба кислотоустойчивым лаком для ногтей с получением образца зубов для исследования.

Образец зубов деминерализовался в течение 10 суток в системе геля, приготовленного из равных частей 8 % метилцеллюлозы и молочной кислоты, при 37°C и рН 4,6. После деминерализации получали отпечатки каждого образца зубов вдавливанием для определения числа твердости образца по Кнупу.

После получения повреждения образец зубов подвергали режиму рН-циклирования следующим образом.

Сначала образец зуба погружали на 5 мин в суспензию зубной пасты. Суспензию зубной пасты готовили смешиванием 1 части композиции зубной пасты с 3 частями деионизированной воды, содержащей 10 МЕ/мл щелочной фосфатазы.

Затем образец зуба погружали на 30 мин в кислотный буфер. Кислотный буфер получали смешиванием 50 ммол/л уксусной кислоты, 1,5 ммол/л дигидрата хлорида кальция, 0,9 ммол/л дигидроортофосфата калия и 130 ммол/л хлорида калия, рН 5,0.

После этого образец зуба погружали на 10 мин в нейтральный буфер. Нейтральный буфер готовили путем смешивания 20 ммол/л HEPES, 1,5 ммол/л дигидрата хлорида кальция, 0,9 ммол/л дигидроортофосфата калия и 130 ммол/л хлорида калия, рН 7,0.

Эффективность оценивали путем анализа микротвердости образца зубов до и после режима рН-циклирования, как описано выше.

Для каждого образца зубов считывали 4 показания и выражали реминерализацию как % восстановленной твердости по Кнупу ( $\text{hardness Knoop} = \text{НК}$ ), рассчитывая по формуле:

$$\% \text{ восстановленной НК} = (\Delta\text{НК} / \text{исходная НК}) \times 100,$$

где  $\Delta\text{НК}$  рассчитывается следующим образом: НК после - НК до обработки.

Композиция	А (мас.%)	В (мас.%)	С (мас.%)	1 (мас.%)
FGNC (тонкоизмельчённый природный мел)	40,00	40,00	40,00	40,00
SMFP (монофторфосфат натрия)	0,76	0,76	0,76	0,76
Смектиновая глина	0	0,80	0	0,80
Каолиновая глина	0	0	1,5	1,5
Другие ингредиенты	до 100,00	до 100,00	до 100,00	до 100,00
% восстановленной НК <sup>*)</sup> (реминерализация)	36,1	38,01	37,16	42,01
% снижения НК (деминерализация)	31,45	30,62	23,33	23,44

<sup>\*)</sup>англ. НК=твёрдость по Кнупу

Результаты в таблице ясно показывают, что композиция 1 по настоящему изобретению, содержащая 1:1 слоистую силикатную глину и 2:1 слоистую силикатную глину, обеспечивает улучшенную реминерализацию образца зубов по сравнению со сравнительной композицией (А, В, С). Композиция 1 по настоящему изобретению также снижает уровни деминерализации образца зубов.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция зубной пасты, содержащая:
  - (i) от 2 до 70 мас.% абразива,
  - (ii) источник фторида,
  - (iii) 1:1 слоистую силикатную глину и
  - (iv) 2:1 слоистую силикатную глину, при этом абразивом является абразив на основе кальция.
2. Композиция по п.1, в которой 1:1 слоистая силикатная глина является каолиновой глиной.
3. Композиция по п.2, в которой каолиновая глина выбирается из каолинита, галлузита, накрита и диккита.
4. Композиция по п.3, в которой каолинит представляет собой гидратированный силикат алюминия.
5. Композиция по п.1, в которой 2:1 слоистая силикатная глина является глиной из группы смектита.
6. Композиция по п.5, в которой глина из группы смектита представляет собой монтмориллонит, смектит, бейделлит, нонтронит, сапонит, гекторит, сауконит или лапонит.
7. Композиция по п.5 или 6, в которой глина из глины группы смектита представляет собой алюмо-силикат магния.
8. Композиция по любому из предшествующих пп.1-7, в которой 1:1 слоистая силикатная глина присутствует в количестве от 0,1 до 20 мас.% композиции.
9. Композиция по любому из предшествующих пп.1-8, в которой 2:1 слоистая силикатная глина присутствует в количестве от 0,1 до 5 мас.% композиции.
10. Композиция по любому из предшествующих пп.1-9, в которой источник фторида выбран из монофторфосфата натрия, фторида натрия или фторида олова.
11. Способ стимулирования реминерализации зубов, включающий стадии:
  - (i) контактирование зубов с композицией по любому из предшествующих пп.1-10; и
  - (ii) полоскание полости рта подходящим растворителем.
12. Применение 1:1 слоистой силикатной глины вместе с 2:1 слоистой силикатной глиной в композиции зубной пасты, содержащей от 2 до 70 мас.% абразива на основе кальция и источник фторида, для стимулирования реминерализации зубов и уменьшения деминерализации зубов.

