

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038664**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.30

(21) Номер заявки
201990498

(22) Дата подачи заявки
2017.08.08

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

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

(31) **PCT/CN2016/000469; 16190387.7**

(32) **2016.08.19; 2016.09.23**

(33) **CN; EP**

(43) **2019.07.31**

(86) **PCT/EP2017/070021**

(87) **WO 2018/033427 2018.02.22**

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

(72) Изобретатель:
Ли Сяоке, Лиу Вэйнин, Син Хуайюн
(CN)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (RU)

(56) WO-A1-2015189041
WO-A2-2014056713
CN-A-104490608
WO-A1-2015176867
US-A1-2007183984
US-A1-2001046475
WO-A1-9807448
WO-A2-2008015117
WO-A1-2008068149
WO-A1-2015036277

(57) Раскрыта композиция для ухода за полостью рта, содержащая силикат кальция, от 1 до 20 мас.% калиевой соли фосфорной кислоты, усилитель блокировки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидрата сульфата кальция или их смесей, и физиологически приемлемый носитель, при этом силикат кальция и калиевая соль фосфорной кислоты присутствуют в массовом соотношении от 10:1 до 1:5.

038664

B1

038664

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта, таким как зубные пасты, порошки, жевательные резинки, жидкости для полоскания полости рта и т.п. В частности, настоящее изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей силикат кальция, калиевую соль фосфорной кислоты и усилитель блокировки канальцев, которая приводит к снижению чувствительности и/или реминерализации зубов. Изобретение также относится к применению таких композиций для лечения гиперчувствительности и/или реминерализации зубов, и/или отбеливания зубов индивидуума.

Предшествующий уровень техники

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

Дентин зуба, в целом, содержит каналы, называемые канальцами, которые обеспечивают осмотический поток между внутренней областью пульпы зуба и наружными поверхностями корня. Гиперчувствительность зубов может быть связана с общим увеличением обнаженных корневых поверхностей зубов в результате заболеваний пародонта, истирания зубной щеткой или усталости при циклической нагрузке тонкой эмали вблизи соединения дентина и эмали. Когда корневые поверхности обнажены, дентинные канальцы также являются обнаженными.

В настоящее время принятой теорией для гиперчувствительности зубов является гидродинамическая теория, основанная на убеждении, что открытые обнаженные дентинные канальцы позволяют жидкости протекать через канальцы. Этот поток возбуждает нервные окончания в пульпе зуба. Клиническая копия чувствительных зубов, наблюдаемая в SEM (сканирующая электронная микроскопия), выявила различное количество открытых или частично окклюзированных дентинных канальцев.

Существуют различные подходы к лечению гиперчувствительности зубов. Один из подходов состоит в том, чтобы уменьшить возбудимость нерва в чувствительном зубе с помощью "деполяризующих нерв агентов", содержащих ионы стронция, соли калия, такие как нитрат калия, бикарбонат калия, хлорид калия и т.п. Эти деполяризующие нерв агенты действуют путем вмешательства в нервную трансдукцию болевого стимула, делая нерв менее чувствительным.

Другой подход заключается в использовании "агентов, блокирующих канальцы", которые полностью или частично закрывают канальцы, такие как полистирольные шарики, апатит, полиакриловая кислота, минеральная гекторитовая глина и т.п. Эти блокирующие канальцы агенты функционируют путем физического блокирования обнаженных концов дентинных канальцев, тем самым уменьшая движение дентинной жидкости и уменьшая раздражение, связанное с напряжением сдвига, описанным гидродинамической теорией.

Идеальный блокирующий канальцы агент должен приводить к более быстрой и продолжительной окклюзии канальцев. Окклюзия канальцев может быть достигнута либо путем осаждения минеральных кристаллов на поверхностях дентина и/или внутри дентинных канальцев. Поверхностное осаждение минеральных кристаллов на поверхностях дентина может обеспечить кратковременное облегчение, но осадок может быть удален путем ежедневной чистки щеткой и/или растворения слюной, и/или употребления кислых напитков. Окклюзия в дентинных канальцах обеспечивает эффективное лечение с долгосрочной пользой.

Сохраняется потребность в лечении гиперчувствительности зубов с более эффективным подходом. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиция для ухода за полостью рта, содержащая силикат кальция, калиевую соль фосфорной кислоты и усилитель закупорки канальцев, обеспечивает превосходную эффективность блокировки канальцев для снижения чувствительности зубов. Кроме того, такая композиция может также повысить эффективность реминерализации зубов и/или отложение дисперсного отбеливающего агента на поверхностях зубов, чтобы обеспечить преимущество в отбеливании зубов.

Дополнительная информация

В WO 2008/068149 A (Unilever) раскрыт продукт для ухода за полостью рта, содержащий первую композицию, содержащую нерастворимую соль кальция, которая не представляет собой кальциевую соль фосфорной кислоты, вторую независимую композицию, содержащую источник фосфат-ионов, и средства для доставки каждой из композиций к поверхности зубов. Предпочтительной нерастворимой солью кальция является силикат кальция.

В указанной выше публикации отсутствует описание композиции для ухода за полостью рта, содержащей силикат кальция, от 1 до 20 мас.% калиевой соли фосфорной кислоты и усилитель блокировки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидрата сульфата кальция или их смесей, при этом силикат кальция и калиевая соль фосфорной кислоты присутствуют в массовом соотношении от 10:1 до 1:5, и, особенно то, что такая композиция для ухода за полостью рта может лечить гиперчувствительность зубов и/или повысить эффективность реминерализации зубов.

Исследования и определения

Средство для чистки зубов

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

Зубная паста

"Зубная паста" для целей настоящего изобретения означает пасту или гелеобразное средство по уходу за зубами для использования с зубной щеткой. Особенно предпочтительными являются зубные пасты, пригодные для чистки зубов щеткой в течение приблизительно двух минут.

Размер частиц

"Размер частиц" для целей настоящего изобретения означает размер частиц D50. Размер частиц D50 дисперсного материала представляет собой диаметр частиц, при котором 50 мас.% частиц имеют больший диаметр и 50 мас.% имеют меньший диаметр. Для целей настоящего изобретения размеры и распределение частиц измеряют с использованием Malvern Mastersizer 2000 и Malvern ZetaSizer Nano series.

Композитная частица

"Композитная частица" для целей настоящего изобретения означает частицу, содержащую ядро на основе первого компонента и покрытие на основе второго компонента, при этом ядро и покрытие состоят из различных материалов.

Показатель преломления

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

Усилитель блокировки канальцев

"Усилитель блокировки канальцев" для целей настоящего изобретения означает материал, способствующий осаждению активных веществ, таких как силикат кальция, и/или других полезных агентов из непрерывной фазы композиции на поверхностях дентина и/или в дентинных канальцах, индуцируя образование *in situ* фосфата кальция, закрывающего дентинные канальцы и/или их обнаженные открытые концы. Предпочтительные агенты, используемые в настоящем документе, означают активные агенты, обычно доставляемые к зубам человека и/или в ротовую полость, включая десны, для усиления или улучшения характеристик этих зубных тканей.

pH

Значение pH устанавливают при атмосферном давлении и температуре 25°C. Когда речь идет о pH композиции для ухода за полостью рта, это означает, что pH измеряют, когда 5 частей по массе композиции равномерно диспергированы и/или растворены в 20 массовых частях чистой воды при 25°C. В частности, pH можно измерить путем смешивания вручную 5 г композиции для ухода за полостью рта с 20 мл воды в течение 30 с с последующим немедленным измерением pH индикатором или pH-метром.

Растворимость

"Растворимый" и "нерастворимый" для целей настоящего изобретения означает растворимость источника (например, солей кальция) в воде при 25°C и атмосферном давлении. "Растворимый" означает источник, который растворяется в воде с образованием раствора, имеющего концентрацию по меньшей мере 0,1 моль на литр. "Нерастворимый" означает источник, который растворяется в воде с образованием раствора, имеющего концентрацию менее 0,001 моль на литр. Таким образом, термин "умеренно растворимый" означает источник, который растворяется в воде с образованием раствора, имеющего концентрацию более чем 0,001 моль на литр и менее чем 0,1 моль на литр.

Гидратационная вода

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

По существу не содержит

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

Двухфазная

"Двухфазная" для целей настоящего изобретения означает композицию, имеющую две независимые фазы, которые физически являются отдельными.

Безводная композиция

"Безводная композиция" для целей настоящего изобретения означает, что содержание воды в композиции составляет менее 1,5%, предпочтительно от 0,0 до 0,75% от общей массы композиции для ухода за полостью рта.

Вязкость

Вязкость зубной пасты представляет собой величину, измеренную при комнатной температуре (25°C) с помощью вискозиметра Брукфильда, шпиндель № 4, и при скорости 5 об/мин. Значения указаны в сантипуазах (сП=мПа·с), если не указано иное.

Реминерализация

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

Прочие термины

За исключением примеров или где явно указано иначе, все числа в данном описании, указывающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или применение, могут быть необязательно рассмотрены как модифицированные словом "около".

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

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

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

Раскрытие изобретения, представленное в настоящем документе, рассматривается как охватывающее все варианты осуществления, содержащиеся в формуле изобретения в качестве множества зависимых друг от друга пунктов, независимо от того, что пункты формулы могут быть найдены без множественной зависимости или избыточности.

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

Краткое описание изобретения

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

- a) силикат кальция;
 - b) от 1 до 20 мас.% калиевой соли фосфорной кислоты;
 - c) усилитель закупорки канальцев, выбранный из дигидрофосфата кальция, полугидрата сульфата кальция или их смесей; и
 - d) физиологически приемлемый носитель,
- при этом силикат кальция и калиевая соль фосфорной кислоты присутствуют в массовом соотношении от 10:1 до 1:5.

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

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

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

Подробное описание изобретения

Было обнаружено, что композиция для ухода за полостью рта, содержащая силикат кальция, калиевую соль фосфорной кислоты и усилитель блокировки канальцев, обеспечивает превосходную эффективность блокировки канальцев для снижения чувствительности зубов. Кроме того, такая композиция может также повысить эффективность реминерализации зубов и/или отложение дисперсного отбеливающего агента на поверхностях зубов, чтобы обеспечить эффект отбеливания зубов.

Силикат кальция

В предпочтительном варианте осуществления используется силикат кальция, который имеет низкую растворимость в воде и является коммерчески доступным под названием Sorbosil CA40 фирмы PQ Corporation. В другом предпочтительном варианте осуществления силикат кальция нерастворим, присутствует в качестве композиционного материала из оксида кальция-диоксида кремния (CaO-SiO₂), который описан, например, в международной заявке на патент, опубликованной как WO 2008/01517 (Unilever), которая включена в настоящий документ путем ссылки во всей своей полноте. Для композиционного материала на основе силиката кальция атомное соотношение кальция к кремнию (Ca:Si) может состав-

лять от 1:30 до 5:1. Соотношение Ca:Si предпочтительно составляет от 1:20 до 3:1 и более предпочтительно от 1:10 до 3:1, и наиболее предпочтительно от 1:7 до 3:1. Силикат кальция может содержать силикат монокальция, силикат бикальция или силикат трикальция. Силикат кальция может находиться в кристаллическом или аморфном состоянии или даже в мезопористом состоянии.

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

В другом предпочтительном варианте осуществления силикат кальция представляет собой гидрат силиката кальция. Гидрат силиката кальция для применения в настоящем изобретении содержит по меньшей мере оксид кальция (CaO), диоксид кремния (SiO₂) и воду. По сравнению с обычным силикатом кальция, который не является гидратированным, гидрат силиката кальция содержит гидратационную воду в количестве по меньшей мере 5% по массе гидрата силиката кальция, предпочтительно по меньшей мере 10%, более предпочтительно по меньшей мере 15%, даже более предпочтительно по меньшей мере 20% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 25%. Содержание воды обычно составляет не более чем 50% по массе гидрата силиката кальция, более предпочтительно не более чем 40%, еще более предпочтительно не более чем 35% и наиболее предпочтительно не более чем 30%.

Гидрат силиката кальция предпочтительно содержит по меньшей мере 20% диоксида кремния по массе гидрата силиката кальция, более предпочтительно по меньшей мере 30%, более предпочтительно по меньшей мере 40% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 55%. Содержание диоксида кремния предпочтительно составляет не более чем 70% по массе гидрата силиката кальция, более предпочтительно не более чем 65% и наиболее предпочтительно не более чем 60%.

Чтобы обеспечить кальций, необходимый для реминерализации, гидрат силиката кальция предпочтительно содержит оксид кальция в количестве по меньшей мере 5% по массе гидрата силиката кальция, более предпочтительно по меньшей мере 7%, еще более предпочтительно по меньшей мере 10%, еще более предпочтительно по меньшей мере 12% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 15%. Содержание оксида кальция, как правило, составляет не более чем 50% по массе гидрата силиката кальция, более предпочтительно не более чем 40%, еще более предпочтительно не более чем 30% и наиболее предпочтительно не более чем 25%.

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

Силикат кальция может быть аморфным или, по меньшей мере, частично, кристаллическим или мезопористым. Силикат кальция предпочтительно находится в виде частиц, так как это обеспечивает максимальную площадь поверхности для контакта с зубной тканью. Таким образом, предпочтительно композиция содержит частицы, содержащие силикат кальция. Предпочтительно от 10 до 100% и особенно от 25 до 100% и наиболее предпочтительно от 70 до 100% по массе частиц, содержащих силикат кальция, используемых в данном изобретении, имеют размер частиц от 100 нм до менее чем 50 микрон, предпочтительно от 500 нм до 30 микрон, более предпочтительно от 1 до 20 микрон, наиболее предпочтительно от 1 до 10 микрон.

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

Как правило, композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению содержит от 1 до 8% по массе силиката кальция, более предпочтительно от 3 до 50%, наиболее предпочтительно от 5 до 30% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в этих пределах.

Калиевая соль фосфорной кислоты

Калиевая соль фосфорной кислоты, пригодная для применения в данном изобретении, способна вступать в реакцию с силикатом кальция, используемым для образования гидроксиапатита *in situ*.

Калиевая соль фосфорной кислоты, которая может быть использована в данном изобретении, включает дигидрофосфат калия, дикалий гидроортофосфат или их смеси.

В одном предпочтительном варианте осуществления калиевая соль фосфорной кислоты содержит или представляет собой дигидрофосфат калия.

В другом предпочтительном варианте осуществления калиевая соль фосфорной кислоты содержит или представляет собой смесь дигидрофосфата калия и дикалий гидрофосфата. Смесь предпочтительно

содержит дигидрофосфат калия и дикалий гидрофосфат в массовом соотношении от 20:1 до 1:10, более предпочтительно от 10:1 до 1:1.

Предпочтительно калиевая соль фосфорной кислоты приводит к получению композиции для ухода за полостью рта, имеющей рН от 4,0 до 10,0, более предпочтительно от 5,0 до 8,0 и наиболее предпочтительно от 5,5 до 7,5.

Композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению содержит от 1 до 20% по массе калиевой соли фосфорной кислоты, предпочтительно от 3 до 18%, наиболее предпочтительно от 5 до 10% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в этих пределах.

Композиция для ухода за полостью рта содержит силикат кальция и калиевую соль фосфорной кислоты в массовом соотношении от 10:1 до 1:5, предпочтительно от 5:1 до 1:3, наиболее предпочтительно от 3:1 до 1:1.

Усилитель блокировки канальцев

Усилитель блокировки канальцев, пригодный для использования в настоящем изобретении, ограничивается только в той степени, в которой его можно использовать в полости рта. В предпочтительном варианте осуществления усилитель блокировки канальцев обеспечивает большое количество ионов кальция во рту и является недорогим и распространенным. В особенно предпочтительном варианте осуществления усилитель блокировки канальцев представляет собой соли кальция.

Было обнаружено, что материалы, используемые в качестве усилителей блокировки канальцев в данном изобретении, являются биосовместимыми, и подвергаются быстрой реакции с водой и полной резорбции на зубной поверхности, поэтому их можно применять для содействия осаждению на зубной поверхности активных веществ для ухода за полостью рта, таких как силикат кальция, и/или других полезных агентов.

Усилитель блокировки канальцев выбран из дигидрофосфата кальция, полугидрата сульфата кальция или их смесей.

Как правило, пероральная композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению содержит от 0,1 до 20 мас.% усилителя блокировки канальцев, более предпочтительно от 0,2 до 15 мас.%, еще более предпочтительно от 0,5 до 10 мас.%, наиболее предпочтительно от 1 до 5 мас.% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных пределах.

Композиция для ухода за полостью рта предпочтительно содержит силикат кальция и усилитель блокировки канальцев в массовом соотношении от 20:1 до 1:5, более предпочтительно от 15:1 до 1:3, наиболее предпочтительно от 10:1 до 1:1.

Носитель

Композиция согласно настоящему изобретению представляет собой композицию для ухода за полостью рта и обычно содержит физиологически приемлемый носитель. Носитель предпочтительно включает, по меньшей мере, поверхностно-активное вещество, загуститель, увлажняющий агент или их комбинацию.

Предпочтительно композиция для ухода за полостью рта содержит поверхностно-активное вещество. Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере 0,01% поверхностно-активного вещества по массе композиции, более предпочтительно по меньшей мере 0,1%, и наиболее предпочтительно от 0,5 до 7%. Подходящие поверхностно-активные вещества включают анионные поверхностно-активные вещества, такие как натриевые, магниевые, аммониевые или этаноламинные соли C₈-C₁₈ алкилсульфатов (например, лаурилсульфат натрия), C₈-C₁₈ алкилсульфосукцинатов (например, диоктилсульфосукцинат натрия), C₈-C₁₈ алкилсульфоацетатов (такие как лаурилсульфат натрия), C₈-C₁₈ алкилсаркозинатов (такие как лаурилсаркозинат натрия), C₈-C₁₈ алкилфосфатов (которые могут необязательно содержать до 10 этиленоксидных и/или пропиленоксидных звеньев) и сульфатированных моноглицеридов. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как необязательно сложные эфиры сорбитана и полиэтокселированных жирных кислот, этоксилированные жирные кислоты, сложные эфиры полиэтиленгликоля, этоксилаты моноглицеридов и диглицеридов жирных кислот, и блокполимеры этиленоксида/пропиленоксида. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как бетаины или сульфобетаины. Также, могут быть использованы смеси любых из вышеописанных материалов. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество включает или является анионным поверхностно-активным веществом. Предпочтительными анионными поверхностно-активными веществами являются лаурилсульфат натрия и/или додецилбензолсульфонат натрия. Наиболее предпочтительным поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия, кокосульфат натрия, кокамидопропилбетаин или их смеси.

Загуститель также может быть использован в данном изобретении, и ограничивается только в той степени, что то же самое может быть добавлено к композиции, пригодной для использования во рту. Иллюстративные примеры типов загустителей, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают натрий-карбоксиметилцеллюлозу (SCMC), гидроксилэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этил-

целлюлозу, трагакантовую камедь, гуммиарабик, камедь карайи, альгинат натрия, каррагинан, гуар, ксантановую камедь, ирландский мох, крахмал, модифицированный крахмал, загустители на основе диоксида кремния, включая аэрогели диоксида кремния, силикат магния и алюминия (например, Вигум/Veegum), карбомеры (сшитые акрилаты) и их смеси.

Как правило, ксантановая камедь и/или натрий-карбоксиметилцеллюлоза, и/или карбомер является/являются предпочтительными. В случае применения карбомера, желательными являются такие, которые имеют среднюю молекулярную массу по меньшей мере 700000, и предпочтительно такие, которые имеют молекулярную массу по меньшей мере 1200000, и наиболее предпочтительно такие, которые имеют молекулярную массу по меньшей мере около 250000. Смеси карбомеров также могут быть использованы в настоящем документе.

В особенно предпочтительном варианте осуществления карбомер представляет собой Synthalen PNC, Synthalen KP или их смесь. Он был описан как высокомолекулярная и сшитая полиакриловая кислота и идентифицирован под номером CAS 9063-87-0. Эти типы материалов коммерчески доступны от таких поставщиков, как Sigma.

В другом, особенно предпочтительном варианте осуществления, используемая натрий-карбоксиметилцеллюлоза (SCMC) представляет собой SCMC 9H. Соединение было описано как натриевая соль производного целлюлозы с карбоксиметильными группами, связанными с гидроксильными группами глюкопиранозных мономеров основной цепи, и идентифицированы под номером CAS 9004-32-4. Это вещество доступно от таких поставщиков, как Alfa Chem.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления загуститель представляет собой ксантановую камедь.

Загуститель обычно составляет от 0,01 до примерно 10%, более предпочтительно от 0,1 до 9%, и наиболее предпочтительно от 0,1 до 5% по массе композиции для ухода за полостью рта, в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных пределах. Когда композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению представляет собой зубную пасту или гель, она обычно имеет вязкость от около 30000 до 180000 сантипуаз и предпочтительно от 60000 до 170000 сантипуаз и наиболее предпочтительно от 65000 до 165000 сантипуаз.

Подходящие увлажняющие агенты предпочтительно используют в композиции для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению, и они включают, например, глицерин, сорбит, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, диглицерол, триацетин, минеральное масло, полиэтиленгликоль (предпочтительно, PEG-400), алкандиолы, такие как бутандиол и гександиол, этанол, пентиленгликоль или их смеси. Глицерин, полиэтиленгликоль, сорбитол или их смеси являются предпочтительными увлажняющими агентами. Увлажняющий агент может присутствовать в диапазоне от 10 до 90% по массе композиции для ухода за полостью рта. Более предпочтительно содержание увлажняющего агента в носителе составляет от 25 до 80% и наиболее предпочтительно от 30 до 60% по массе композиции в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных пределах.

Необязательные компоненты

Композиция для ухода за полостью рта может, кроме того, содержать полезные агенты, которые обычно доставляются к зубам человека и/или в полость рта, включая десны, для усиления или улучшения характеристик этих зубных тканей. Единственное ограничение в отношении полезных агентов, которые могут быть использованы в данном изобретении, заключается в том, что они должны быть пригодными для применения в полости рта. Обычно полезные агенты включают окрашивающие агенты, агенты биоминерализации, антибактериальные агенты или их смеси. Например, окрашивающий агент, такой как дисперсные отбеливающие агенты и пигменты, предпочтительно дисперсный отбеливающий агент. Предпочтительно пигмент, в случае его использования, представляет собой фиолетовый или синий, имеющий угол цветового тона, h , в системе CIELAB в диапазоне от 220 до 320°. Эти пигменты могут быть выбраны из одного или нескольких из тех пигментов, которые перечислены в Color Index International, перечисленных от пигмента синего 1 до пигмента синего 83, и от пигмента фиолетового 1 до пигмента фиолетового 56; агенты биоминерализации для реминерализации зубной эмали могут представлять собой один или несколько из аморфного фосфата кальция, α -трикальцийфосфата, β -трикальцийфосфата; карбоната кальция, гидроксиапатита с дефицитом кальция ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$), дикальцийфосфата (CaHPO_4), дегидрата дикальцийфосфата ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), монокальцийфосфата моногидрата ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), фосфата октакальция ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) и фосфата тетракальция ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$); антибактериальные агенты могут быть выбраны из одной или нескольких солей металлов, при этом металл выбран из цинка, меди, серебра или их смеси, триклозана, триклозана монофосфата, триклокарбана, куркумина, четвертичных аммониевых соединений, бисбигуанидов и длинноцепочечных третичных аминов, предпочтительно солей цинка, включая оксид цинка, хлорид цинка, ацетат цинка, аскорбат цинка, сульфат цинка, нитрат цинка, цитрат цинка, лактат цинка, пероксид цинка, фторид цинка, сульфат цинка-аммония, бромид цинка, йодид цинка, глюконат цинка, тартрат цинка, сукцинат цинка, формиат цинка, фенолсульфонат цинка, салицилат цинка, глицерофосфат цинка или их смесь.

Полезный агент предпочтительно представляет собой частицы, поскольку это обеспечивает максимальную площадь поверхности для контакта с зубной тканью.

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

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

Особенно подходящие материалы представляют собой соединения металлов, и предпочтительными являются соединения, в которых металл выбран из цинка (Zn), титана (Ti), циркония (Zr) или их комбинации. Предпочтительно соединение металла представляет собой (или, по меньшей мере, содержит) оксид металла, такой как диоксид титана (TiO_2), оксид цинка (ZnO), диоксид циркония (ZrO_2) или их комбинацию. Кроме того, дисперсный отбеливающий агент также может содержать оксиды неметаллов, такие как монооксид кремния (SiO).

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

В предпочтительном варианте осуществления дисперсные отбеливающие агенты представляют собой композитные частицы. Показатель преломления композитной частицы, содержащей более чем один материал, может быть вычислен на основе показателей преломления и объемных фракций компонентов, используя теорию эффективной среды, как описано, например, в WO 2009/023353.

Композитная частица содержит ядро на основе первого компонента и покрытие на основе второго компонента. Как правило, ядро композитной частицы содержит материал, подходящий для физического и немедленного улучшения характеристик зубов и особенно отбеливания зубов. Для того чтобы обеспечить превосходный отбеливающий эффект, материал предпочтительно должен иметь высокий показатель преломления, который составляет по меньшей мере 1,9, более предпочтительно по меньшей мере 2,0, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,2, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,4 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,5. Максимальное значение показателя преломления материала конкретно не ограничивается, но предпочтительно составляет до 4,0. Предпочтительно материал имеет показатель преломления в диапазоне от 1,9 до 4,0.

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

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

Покрытие на основе второго компонента содержит материал, подходящий для прилипания к зубной эмали, дентину или обоим. Как правило, материал покрытия содержит элемент кальций и необязательно другие металлы, такие как калий, натрий, алюминий, магний, а также их смеси, при этом такие необязательные металлы представлены, например, в виде сульфатов, лактатов, оксидов, карбонатов или силикатов. Необязательно материал покрытия может представлять собой оксид алюминия или диоксид кремния. В предпочтительном варианте осуществления материал покрытия является подходящим для обеспечения биологического или химического улучшения зубов, которое является длительным (например, приводит к образованию гидроксиапатита). Предпочтительно, используемое покрытие содержит по меньшей

мере 50 мас.% элементарного кальция и наиболее предпочтительно по меньшей мере 65 мас.% элементарного кальция в расчете на общую массу металла в покрытии. В особенно предпочтительном варианте осуществления металл в покрытии составляет от 80 до 100 мас.% элементарного кальция в расчете на общую массу металла в покрытии на основе второго компонента и включая все диапазоны в указанных пределах. В другом, особенно предпочтительном варианте осуществления, ядро и покрытие являются слабо растворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В особенно желательном варианте осуществления покрытие на основе второго компонента может содержать, например, фосфат кальция, глюконат кальция, оксид кальция, лактат кальция, карбонат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты, силикат кальция, их смесь или т.п. В другом желательном варианте осуществления источник кальция в покрытии содержит силикат кальция.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления покрытие может содержать элемент кальций, который происходит из нерастворимого силиката кальция, присутствующий в виде композитного материала на основе оксида кальция-диоксида кремния (CaO-SiO_2), как описано в международных патентных заявках, опубликованных как WO 2008/015117 и WO 2008/068248.

Когда композиционный материал на основе силиката кальция используют в качестве покрытия, соотношение кальция к кремнию (Ca:Si) может составлять от 1:10 до 3:1. Соотношение Ca:Si предпочтительно составляет от 1:5 до 3:1, и более предпочтительно от 1:3 до 3:1, и наиболее предпочтительно от 1:2 до 3:1. Силикат кальция может содержать моносиликат кальция, бисиликат кальция или трисиликат кальция, при этом соотношения кальция к кремнию (Ca:Si) следует понимать как атомные соотношения.

Как правило, по меньшей мере 30% от площади внешней поверхности ядра на основе первого компонента покрыто покрытием на основе второго компонента, предпочтительно по меньшей мере 50% ядра покрыто покрытием, наиболее предпочтительно от 70 до 100% площади внешней поверхности ядра на основе первого компонента покрыто покрытием на основе второго компонента.

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

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

Композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению может содержать один полезный агент или смесь двух или более полезных агентов. Как правило, полезный агент присутствует в количестве от 0,25 до 60% и более предпочтительно от 0,5 до 40%, и наиболее предпочтительно от 1 до 30% от общей массы композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных пределах.

Когда полезные агенты включены в композицию для ухода за полостью рта, относительное массовое соотношение силиката кальция к полезному агенту может варьироваться от 1:10 до 5:1, предпочтительно от 1:5 до 3:1, наиболее предпочтительно от 1:3 до 1:1.

Было обнаружено, что композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению является эффективной в отношении блокировки дентинных канальцев для снижения чувствительности зубов и индуцирования образования нового гидроксиапатитового слоя на поверхностях эмали. Без привязки к какой-либо теории авторы настоящего изобретения полагают, что это может быть связано с тем, что силикат кальция в композиции для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению взаимодействует с калиевой солью фосфорной кислоты с образованием фосфата кальция, и/или группы Si-OH силиката кальция могут иметь сходство к ионам Ca в зубах. Усилитель блокировки канальцев согласно настоящему изобретению может, кроме того, усилить отложение осадка силиката кальция и/или фосфата кальция на поверхностях дентина и/или эмали, что дополнительно повышает эффективность блокировки канальцев и/или эффективность реминерализации зубов. Когда полезные агенты присутствуют в композиции для ухода за полостью рта, реминерализация силиката кальция вокруг полезных агентов дополнительно помогает удерживать эти полезные агенты на поверхностях зубов путем повышения их устойчивости к усилию сдвига.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что калиевые соли фосфорной кислоты и натриевые соли фосфорной кислоты по-разному влияют на скорость нуклеации фосфата кальция. Было обнаружено, что ионы калия могут ингибировать быстрое образование фосфата кальция на поверхностях дентина, что позволяет ионам кальция и ионам фосфата глубоко проникать в дентинные канальцы, образовывать ядро и осаждаться внутри канальцев.

Композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению может содержать источник фосфата дополнительно к калиевой соли фосфорной кислоты, которая включена в композицию. Та-

кой источник фосфатов включает, например, тринатрийфосфат, мононатрия дигидрофосфат, динатрий гидрофосфат, пирофосфат натрия, пирофосфат тетранатрия, гексаметафосфат натрия, их смеси или т.п.

Композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению может содержать множество других ингредиентов, которые обычно применяют в данной области для повышения физических свойств и характеристик. Эти ингредиенты включают противомикробные агенты, противовоспалительные агенты, противокариесные агенты, буферы зубных налетов, источники фторида, витамины, экстракты растений, десенсибилизирующие агенты, антикалькулезные агенты, биомолекулы, ароматизаторы, белковые вещества, консерванты, придающие непрозрачность агенты, окрашивающие агенты, регулирующие pH агенты, подсластители, измельченные абразивные материалы, полимерные соединения, буферы и соли для создания pH и ионной силы композиций, и их смеси. Такие ингредиенты обычно и совместно составляют менее 20% по массе композиции и предпочтительно от 0,0 до 15%, и наиболее предпочтительно от 0,01 до 12% по массе композиции, включая все диапазоны в указанных пределах.

Композицию для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению можно применять в способе снижения чувствительности и/или реминерализации, и/или отбеливания зубов индивидуума, включающем нанесение композиции по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума. Композицию для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению можно дополнительно или альтернативно применять в качестве лекарственного средства и/или использовать для изготовления лекарственного средства для обеспечения эффекта по уходу за полостью рта, как описано в настоящем документе, например, для снижения чувствительности зубов у индивидуума. Альтернативно и предпочтительно, применение является нетерапевтическим.

В предпочтительном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта представляет собой однофазную безводную композицию. Композиция, по существу, не содержит воду, чтобы предотвратить преждевременную реакцию между силикатом кальция и калиевыми солями фосфорной кислоты.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, содержащую фазу кальция и фазу фосфата, при этом силикат кальция и усилитель блокировки канальцев присутствуют в фазе кальция, и фосфат калия присутствует в фазе фосфата. Две фазы физически отделены друг от друга, находясь в независимых фазах. Доставка двух независимых фаз к зубам может быть одновременной или последовательной. В предпочтительном варианте осуществления фазы доставляются одновременно.

Как правило, доставку двухфазной композиции осуществляют с помощью двойной тубы, имеющей первое отделение для фазы кальция и второе отделение для фазы фосфата, что обеспечивает совместное выдавливание двух фаз.

В предпочтительном варианте осуществления такая двойная туба имеет одно из отделений, которое окружает другое. В таких вариантах осуществления одна фаза присутствует в виде оболочки, окружающей другую фазу в ядре. В особенно предпочтительном варианте осуществления ядро представляет собой фазу кальция, а оболочка представляет собой фазу фосфата.

В другом предпочтительном варианте осуществления такая двойная туба имеет два отделения, расположенные рядом в одной и той же тубе. В таких вариантах осуществления две фазы выдавливают из трубки как одну фазу, причем такое выдавливание называется "контактной экструзией". В такой двойной тубе можно использовать насадку насоса для выдавливания двух фаз из трубки в виде одной фазы.

Двухфазная композиция для ухода за полостью рта может представлять собой гелеобразную композицию, которая содержит две независимые гелеобразные фазы, при этом первая представляет собой фазу кальция, и вторая представляет собой фазу фосфата. Средства доставки могут включать ватный стержень или ложку, на которую наносят фазу кальция и фазу фосфата до того, как ложка будет приведена в контакт с зубами.

Обычно композиция может быть упакована. В виде зубной пасты или геля композиция может быть упакована в обычную слоистую пластиковую металлическую тубу или дозатор с одним отделением. Указанную композицию можно наносить на поверхности зубов с помощью любых физических средств, таких как зубная щетка, кончик пальца или аппликатор, непосредственно на чувствительную зону.

Композиция может быть эффективной даже при ежедневном использовании для гигиены полости рта. Например, композиция может наноситься щеткой на зубы. Композиция может, например, находиться в контакте с зубами в течение периода времени, составляющего от 1 с до 20 ч. Более предпочтительно от 1 с до 10 ч, еще более предпочтительно от 10 с до 1 ч, и наиболее предпочтительно от 30 с до 5 мин. Композицию можно применять ежедневно, например, для использования индивидуумом один, два или три раза в день. Когда композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, две фазы композиции смешиваются во время нанесения. Смешанные фазы обычно оставляют на зубах на период времени, составляющий от 3 мин до 10 час, более предпочтительно от 3 мин до 8 час. Нанесение можно проводить от одного до пяти раз в месяц.

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

Примеры

Пример 1

Этот пример демонстрирует улучшенную блокировку дентинных канальцев путем использования силиката кальция, калиевой соли фосфорной кислоты и дигидрофосфата кальция в качестве усилителя блокировки канальцев. Все ингредиенты выражены в массовых процентах относительно общей массы композиции и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 1

Ингредиент	Образцы			
	1	2	3	4
Глицерин	66,84	64,84	66,84	64,84
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25	0,25	0,25
Силикат кальция ^a	15,00	15,00	15,00	15,00
Дигидрофосфат кальция	-	2,00	-	2,00
Лаурилсульфат натрия	2,00	2,00	2,00	2,00
Дигидрофосфат мононатрия	3,20	3,20	-	-
Тринатрийфосфат	3,80	3,80	-	-
Дигидрофосфат калия	-	-	6,00	6,00
Дикалий гидрофосфат	-	-	1,00	1,00
Абразив на основе диоксида кремния ^b	6,00	6,00	6,00	6,00
Абразив на основе диоксида кремния ^c	0,50	0,50	0,50	0,50
Ксантановая камедь	0,10	0,10	0,10	0,10
Вкусовая добавка	1,20	1,20	1,20	1,20

a) Коммерчески доступный силикат кальция (CaSiO_3) под торговой маркой Sorbosisl CA40 от фирмы PQ Corporation.

b) Коммерчески доступный диоксид кремния под торговой маркой Sorbosisl AC77 от фирмы PQ Corporation.

c) Коммерчески доступный диоксид кремния под торговой маркой Sorbosisl AC43 от фирмы PQ Corporation.

Способы

Для оценки эффективности блокировки дентинных канальцев тестируемый образец смешивали с водой в соотношении 4 г на 8 мл воды для приготовления суспензии.

Диски дентина человека эродировали 37%-ной фосфорной кислотой в течение 1 мин, затем их обрабатывали различными суспензиями путем чистки щеткой, следуя тому же протоколу. Диски дентина чистили суспензией с помощью машинки для чистки зубов, снабженной зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составила 170 г +/- 5 г и скорость автоматической чистки составила 150 об/мин. После чистки в течение 1 мин диски дентина пропитывали в суспензии зубной пасты в течение 1 мин. Затем диски дентина промывали дистиллированной водой и помещали в среду, имитирующую ротовую жидкость (SOF), в условиях встряхивания на водяной бане при 37°C и 60,0 об/мин. После пропитывания в течение примерно 3-4 ч диски дентина чистили суспензией с помощью машинки, используя ту же процедуру, что и на первой стадии. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем диски дентина выдерживали в SOF в течение ночи (>12 ч) на встряхиваемой водяной бане при 37°C для имитации среды полости рта. Образцы дентина чистили 7 и 14 раз.

Имитированную ротовую жидкость получали путем объединения ингредиентов, указанных в табл.2.

Таблица 2

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

Результаты

После 7 чисток получали изображения SEM (сканирующая электронная микроскопия) дисков дентина. Из вида сверху изображений SEM можно видеть, что Образцы 3, содержащие калиевые соли фосфорной кислоты, показали лучшую эффективность блокировки канальцев по сравнению с Образцом 1, содержащим натриевые соли фосфорной кислоты. Образцы 2 и 4, которые дополнительно содержали усилитель блокировки канальцев, показали даже лучшую эффективность блокировки канальцев, чем Об-

разец 3.

После 14 чисток, на виде сверху SEM-изображений можно видеть, что все образцы показали хорошее осаждение на поверхностях дентина, и дентинные каналы были сильно заблокированы. Но соответствующие SEM-изображения в поперечном сечении после 14 чисток показали, что для Образцов 3 и 4, содержащих калиевые соли фосфорной кислоты, материалы проникли глубже в дентинные каналы, чем Образцы 1 и 2. Диски дентина, обработанные Образцами 1 и 2, показали почти пустые дентинные каналы с некоторой окклюзией вблизи поверхностей дентина, в то время как диски дентина, обработанные Образцом 3, показали частичную окклюзию внутри дентинных каналов. Образец 4 показал очень глубокое проникновение, и дентинные каналы были полностью закрыты. Анализ методом EDX (энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии) выявил окклюзию внутри дентинных каналов, содержащую элементы Ca, P, O и Si, что указывает на то, что силикат кальция осаждался в дентинных каналах и индуцировал реминерализацию. Из картины SAED (электронная дифракция выбранной области), полученной с помощью ТЕМ (просвечивающий электронный микроскоп), ясно видно, что окклюзия внутри дентинных каналов представляет собой гидроксиапатит (НАР), что указывает на превращение осажденного силиката кальция в НАР.

Пример 2

Этот пример демонстрирует влияние солей калия в составах на эффективность блокировки дентинных каналов. Все ингредиенты выражены в массовых процентах относительно общей композиции и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 3

Ингредиент	Образцы	
	5	6
Глицерин	60,84	62,30
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25
Силикат кальция ^a	15,00	15,00
Дигидрофосфат кальция	2,00	2,00
Лаурилсульфат натрия	2,00	2,00
Дигидрофосфат моносодия	6,00	6,00
Нитрат калия (KNO ₃)	5,00	-
Карбонат калия (K ₂ CO ₃)	-	3,54
Абразив на основе диоксида кремния ^b	6,00	6,00
Абразив на основе диоксида кремния ^c	0,50	0,50
Ксантановая камедь	0,10	0,10
Вкусовая добавка	1,20	1,20

Способы

Для оценки эффективности блокировки дентинных каналов использовали тот же протокол, который описан в Примере 1. Образцы дентина чистили 14 раз.

Результаты

После 14 чисток получали SEM-изображения дисков дентина. Из вида сверху SEM-изображений можно видеть, что Образцы 5 и 6 показали некоторое осаждение на поверхностях дентина, но многие дентинные каналы были все еще открыты. Соответствующие SEM-изображения в поперечном сечении показали, что диски дентина, обработанные Образцами 5 и 6, имели частичную окклюзию в каналах дентина.

Пример 3

Этот пример демонстрирует, что массовое соотношение дигидрофосфата калия и дикалия гидрофосфата может влиять на эффективность блокировки каналов. Все ингредиенты выражены в массовых процентах относительно общей композиции и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 4

Ингредиент	Образцы					
	4	7	8	9	10	11
Глицерин	64,84	64,84	64,84	64,84	64,84	64,84
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11	1,11	1,11	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Силикат кальция ^a	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
Дигидрофосфат кальция	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Лаурилсульфат натрия	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Дигидрофосфат калия	6,00	7,00	4,00	2,00	-	-
Дикалий гидрофосфат	1,00	-	3,00	5,00	7,00	-
Трикалийфосфат	-	-	-	-	-	7,00
Абразив на основе диоксида кремния ^b	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Абразив на основе диоксида кремния ^c	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Ксантановая камедь	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Вкусовая добавка	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20	1,20

Способы

Для оценки эффективности блокировки дентинных канальцев использовали тот же протокол, который описан в Примере 1. Образцы дентина чистили 14 раз.

Результаты

После 14 чисток получали SEM-изображения дисков дентина. Из вида сверху SEM-изображений можно видеть, что все образцы, за исключением Образца 11, показали хорошее осаждение на поверхностях дентина, и дентинные канальцы были сильно заблокированы. Но для Образца 11, содержащего трикалийфосфат, множество дентинных канальцев было все еще открыто. Соответствующие SEM-изображения в поперечном сечении показали, что все образцы, за исключением Образца 11, показали глубокое проникновение в дентинные канальцы. В частности, Образцы 4 и 7 показали лучшую эффективность блокировки канальцев, чем другие образцы, при этом дентинные канальцы были почти полностью закрыты.

Пример 4

Этот пример демонстрирует улучшенное осаждение на поверхности зубов путем использования силиката кальция, калиевой соли фосфорной кислоты и усилителя блокировки канальцев. Все ингредиенты выражены в массовых процентах относительно общей композиции и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 5

Ингредиент	Образцы	
	12	13
Глицерин	64,94	64,94
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25
Силикат кальция	15,00	15,00
Дигидрофосфат кальция	2,00	2,00
Лаурилсульфат натрия	2,00	2,00
Дигидрофосфат мононатрия	3,20	- -
Тринатрийфосфат	3,80	- -
Дигидрофосфат калия	- -	6,00
Дикалий гидрофосфат	-	1,00
Абразив на основе диоксида кремния ^b	6,00	6,00
Абразив на основе диоксида кремния ^c	0,50	0,50
Ксантановая камедь	0,10	0,10
Вкусовая добавка	1,10	1,10

Способы

Для оценки осаждения на поверхностях зубов исследуемый образец смешивали с водой в соотношении 4 г на 8 мл воды с образованием суспензии зубной пасты.

Бычьи блоки эмали обрабатывали различными суспензиями путем чистки щеткой, следуя тому же протоколу. Эмалевые блоки чистили суспензии с помощью машинки для чистки зубов, снабженной зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составила 170 г +/- 5 г, и автоматическую чистку проводили со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 мин блоки эмали пропитывали в суспензии зубной пасты в течение 1 мин. Затем эмалевые блоки промывали дистиллированной водой и помещали в SOF в условиях встряхивания на водяной бане при 37°C и 150,0 об/мин. После пропитки в течение примерно 3-4 ч эмалевые блоки чистили суспензией с помощью машинки, используя ту же процедуру, которую использовали на первой стадии. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем блоки эмали выдерживали в SOF в течение ночи (>12 ч) в условиях встряхивания на водяной бане при 37°C для имитации среды полости рта. Блоки эмали чистили щеткой 28 раз.

Результаты

После 28 чисток получали SEM-изображения поверхностей блоков эмали. На виде сверху SEM-изображений показано, что Образец 13, содержащий калиевые соли фосфорной кислоты, продемонстрировал гораздо лучшее и более плотное осаждение на поверхностях эмали, чем Образец 12. Соответствующие изображения SEM в поперечном сечении дополнительно показали, что на поверхностях эмали, обработанных Образцом 13, образовался гораздо более толстый новый слой по сравнению с поверхностями, обработанными Образцом 12. Анализ с использованием EDX позволил выявить элементы Ca и P в новом слое, что указывает на то, что силикат кальция осаждался на поверхностях эмали и индуцировал реминерализацию.

Пример 5

Этот пример демонстрирует влияние солей кальция в составах на эффективность блокировки дентинных канальцев. Все ингредиенты выражены в массовых процентах относительно общей композиции и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 6

Ингредиент	Образцы			
	4	14	15	16
Глицерин	64,84	64,84	64,84	64,84
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25	0,25	0,25
Силикат кальция ^a	15,00	15,00	15,00	15,00
Дигидрофосфат кальция	2,00	- -	- -	- -
Гидроксиапатит	-	2,00	-	-
Моногидрофосфат фосфат	-	-	2,00	-
Полугидрат сульфата кальция	- -	-	-	2,00
Лаурилсульфат натрия	2,00	2,00	2,00	2,00
Дигидрофосфат калия	6,00	6,00	6,00	6,00
Дикалий гидрофосфат	1,00	1,00	1,00	1,00
Абразив на основе диоксида кремния ^b	6,00	6,00	6,00	6,00
Абразив на основе диоксида кремния ^c	0,50	0,50	0,50	0,50
Ксантановая камедь	0,10	0,10	0,10	0,10
Вкусовая добавка	1,20	1,20	1,20	1,20

Способы

Для оценки эффективности блокировки дентинных канальцев использовали такой же протокол, который описан в Примере 1. Образцы дентина чистили 7 и 14 раз.

Результаты

После 7 чисток получали SEM-изображения дисков дентина. На виде сверху SEM-изображений можно видеть, что Образец 4, содержащий дигидрофосфат кальция, показал лучшую эффективность блокировки канальцев по сравнению с другими образцами. Образец 16, содержащий полугидрат сульфата кальция, показал лучшую эффективность блокировки канальцев, чем Образцы 14 и 15, содержащие гидроксиапатит и моногидрофосфат кальция, соответственно. Образцы 14 и 15 показали некоторое осаждение на поверхностях дентина, но многие дентинные канальцы были все еще открыты.

Соответствующие SEM-изображения в поперечном сечении после 14 чисток показали, что для Образца 4, содержащего дигидрофосфат кальция, материалы проникали глубже в дентинные канальцы, чем другие образцы. Диски дентина, обработанные Образцами 14, 15 или 16, показали почти пустые дентинные канальцы с некоторой окклюзией вблизи дентинных поверхностей, в то время как диски дентина, обработанные Образцом 4, показали очень глубокое проникновение, и дентинные канальцы были полностью закрыты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

- Композиция для ухода за полостью рта, содержащая:
 - силикат кальция;
 - от 1 до 20 мас.% калиевой соли фосфорной кислоты;
 - усилитель блокировки канальцев дигидрофосфат кальция; и
 - физиологически приемлемый носитель,
 при этом силикат кальция и калиевая соль фосфорной кислоты присутствуют в массовом соотношении от 10:1 до 1:5.
- Композиция для ухода за полостью рта по п.1, отличающаяся тем, что калиевая соль фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия, дикалий гидрофосфат или их смеси.
- Композиция для ухода за полостью рта по п.2, отличающаяся тем, что калиевая соль фосфорной кислоты представляет собой дигидрофосфат калия.
- Композиция для ухода за полостью рта по п.2, отличающаяся тем, что калиевая соль фосфорной кислоты представляет собой смесь дигидрофосфата калия и дикалий гидрофосфата.
- Композиция для ухода за полостью рта по п.4, отличающаяся тем, что массовое соотношение дигидрофосфата калия и дикалий гидрофосфата составляет от 20:1 до 1:10, предпочтительно от 10:1 до 1:1.
- Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что калиевая соль фосфорной кислоты присутствует в количестве от 3 до 18%, предпочтительно от 5 до 10% по массе композиции.
- Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что силикат кальция присутствует в количестве от 0,1 до 50%, предпочтительно от 1 до 20% по массе композиции.
- Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что силикат кальция и усилитель блокировки канальцев присутствуют в массовом соотношении от 20:1 до 1:5, предпочтительно от 10:1 до 1:1.
- Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция содержит силикат кальция и калиевую соль фосфорной кислоты в массовом соотношении от 10:1 до 1:5.

ношении от 5:1 до 1:3.

10. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит полезный агент, предпочтительно дисперсный отбеливающий агент.

11. Композиция для ухода за полостью рта по п.10, отличающаяся тем, что дисперсный отбеливающий агент представляет композитную частицу, предпочтительно композитная частица представляет собой диоксид титана, покрытый силикатом кальция.

12. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция для ухода за полостью рта представляет собой однофазную безводную композицию.

13. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.1-11, отличающаяся тем, что композиция представляет собой двухфазную композицию, содержащую фазу кальция и фазу фосфата, при этом силикат кальция и усилитель блокировки канальцев присутствуют в фазе кальция, а калиевая соль фосфорной кислоты присутствует в фазе фосфата.

14. Композиция для ухода за полостью рта по п.13, отличающаяся тем, что фаза кальция и фаза фосфата являются физически отдельными до применения композиции.

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

