

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039810

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.16

(21) Номер заявки
201992561

(22) Дата подачи заявки
2018.03.29

(51) Int. Cl. A61K 8/27 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА НА ОСНОВЕ ОКСИДА ЦИНКА И
ДИГИДРОФОСФАТА КАЛЬЦИЯ

(31) PCT/CN2017/082166; 17172173.1

(32) 2017.04.27; 2017.05.22

(33) CN; EP

(43) 2020.03.31

(86) PCT/EP2018/058038

(87) WO 2018/197148 2018.11.01

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

(72) Изобретатель:
Ли Сяоке, Ван Цзиньфан, Син
Хуайюн (CN)

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

(56) WO-A1-2011123121
WO-A1-2017005431

(57) Предлагается композиция для ухода за полостью рта, содержащая оксид цинка и дигидрофосфат кальция, и где оксид цинка и дигидрофосфат кальция присутствуют в массовом соотношении от 10:1 до 1:5.

039810 B1

039810 B1

039810

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта, таким как зубные пасты, порошки, жевательные резинки, жидкости для полоскания рта и тому подобное. В частности, настоящее изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей оксид цинка, дигидрофосфат кальция. Изобретение также относится к применению таких композиций для лечения гиперчувствительности зубов и/или улучшения состояния зубов у индивидуума.

Уровень техники

Гиперчувствительность зубов является временным болевым ощущением, которое затрагивает до 20% взрослого населения. Гиперчувствительные зубы могут быть чувствительными к температуре, давлению или химическому воздействию.

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

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

Существуют разные 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 тому подобное. Эти деполяризующие нервные 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 покрывают канальцы, такие как полистирольные шарики, апатит, полиакриловая кислота, минеральная гекторитовая глина и тому подобное. Эти агенты, блокирующие канальцы, функционируют, физически запечатывая открытые концы дентинных канальцев, тем самым уменьшая движение дентинной жидкости и уменьшая раздражение, связанное с напряжением сдвига, описанным гидродинамической теорией.

Существует постоянная потребность в лечении гиперчувствительности зубов с помощью более эффективного подхода. Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиция для ухода за полостью рта, содержащая оксид цинка и дигидрофосфат кальция, обеспечивает превосходную эффективность блокирования канальцев для снижения чувствительности зубов. Кроме того, осаждение оксида цинка на поверхностях зубов может высвобождать антибактериальный металлический цинк в слюну и/или области полости рта и обеспечивать длительное антибактериальное действие *in situ*. Кроме того, неожиданно было обнаружено, что такая композиция может улучшать доставку и отложение полезных агентов на поверхностях зубов, таким образом улучшая эффективность доставки этих полезных агентов для обеспечения улучшенных преимуществ зубов.

Дополнительная информация

В GB 1049036 (Biorex Laboratories Ltd) раскрыт зубной цемент, содержащий оксид цинка, гидрогенизированную канифоль и/или сложный эфир о-этоксibenзойной кислоты.

В US 3751391 (National Research Development Corp.) раскрыт способ приготовления хирургического цемента путем смешивания порошка оксида металла хирургического качества с водорастворимым полимером акриловой кислоты и воды для получения пластичной массы, которая быстро затвердевает.

В WO 2011/123121 A1 (Colgate) раскрыты композиции для ухода за полостью рта, содержащие орально приемлемый носитель, частицы оксида металла, имеющие средний размер частиц, не превышающий дентинный каналец, и полимерный адгезивный материал для прилипания частиц оксида металла в дентинном канальце.

В WO 2017/005431 A1 (Unilever) раскрыта композиция для ухода за полостью рта, содержащая силикат кальция, средство для осаждения, выбранное из полугидрата сульфата кальция, дигидрофосфата кальция или их смесей и физиологически приемлемый носитель, где силикат кальция и средство для осаждения присутствуют в весовом соотношении от 20: 1 до 1: 5.

Приведенная выше дополнительная информация не описывает композицию для ухода за полостью рта, содержащую оксид цинка и дигидрофосфат кальция, где оксид цинка и дигидрофосфат кальция присутствуют в весовом соотношении от 10:1 до 1:5, и, в частности, такая композиция для ухода за полостью рта может лечить гиперчувствительность зубов и/или усиливать отложение полезных веществ на поверхностях зубов.

Тесты и определения

Средство для ухода за зубами.

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

Зубная паста.

"Зубная паста" для целей настоящего изобретения означает пасту или гель для чистки зубов для использования с зубной щеткой. Особенно предпочтительными являются зубные пасты, подходящие для чистки зубов щеткой в течение примерно двух минут.

Средство для полоскания рта.

"Средство для полоскания рта" для целей настоящего изобретения означает жидкое средство для ухода за зубами для использования при полоскании рта. Особенно предпочтительными являются средства для полоскания рта, подходящие для полоскания рта путем промывания и/или прополаскивания горла в течение примерно полминуты перед выплевыванием.

Размер частицы.

"Размер частиц" для целей настоящего изобретения означает диаметр частиц, если не указано иное. Диаметр означает наибольшее измеримое расстояние на частице, если четко определенная сфера не создана. Размер частиц может быть измерен, например, с помощью динамического рассеяния света (DLS).

Композитная частица.

"Композитная частица" для целей настоящего изобретения означает частицу, содержащую ядро первого компонента и покрытие второго компонента, причем ядро и покрытие состоят из разных материалов.

Показатель преломления.

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

pH.

Показатель pH указывается при атмосферном давлении и температуре 25°C. Что касается pH композиции для ухода за полостью рта, это означает pH, измеренный, когда 5 мас.ч. композиции равномерно диспергированы и/или растворены в 20 массовых частях чистой воды при 25°C. В частности, pH можно измерить, вручную смешивая 5 г композиции для ухода за полостью рта с 20 мл воды в течение 30 с, а затем сразу же проверяя pH с помощью индикатора или pH-метра.

По существу не содержит.

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

Вязкость.

Вязкость зубной пасты является значением, полученным при комнатной температуре (25°C) с помощью вискозиметра Брукфилда (Brookfield), шпиндель № 4 и со скоростью 5 об/мин. Значения указаны в сантипуазах (cP = mPa.s), если не указано иное.

Реминерализация

"Реминерализация" для целей настоящего изобретения означает *in situ* (то есть в ротовой полости) образование фосфата кальция на зубах (включая слои на зубах от 10 нм до 20 мкм, предпочтительно от 75 нм до 10 мкм, и наиболее предпочтительно, толщиной от 150 нм до 5 мкм, включая все включенные в него диапазоны) для уменьшения вероятности чувствительности зубов, разрушения зубов, регенерации эмали и/или улучшения внешнего вида зубов путем отбеливания посредством образования такого нового фосфата кальция.

Прочие термины.

За исключением примеров или случаев, где явно указано иное, все числа в этом описании, указывающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или использования, могут необязательно пониматься как измененные словом "около".

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

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

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

Раскрытие изобретения, как обнаружено в данном документе, следует рассматривать как охватывающее все варианты осуществления, которые находятся в пунктах формулы изобретения как имеющие множественную зависимость друг от друга, независимо от того, что пункты формулы изобретения могут быть найдены без множественной зависимости или избыточности.

Если признак раскрыт в отношении конкретного аспекта изобретения (например, композиции по

изобретению), такое раскрытие также следует рассматривать как применимое к любому другому аспекту изобретения (например, способу изобретения) *mutatis mutandis*.

Сущность изобретения

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

- а) оксид цинка; а также
- б) дигидрофосфат кальция; в которой оксид цинка и дигидрофосфат кальция 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 по первому аспекту данного изобретения.

В третьем аспекте настоящее изобретение направлено на способ улучшения состояния зубов индивидуума, включающий этап нанесения композиции для ухода за полостью рта любого варианта осуществления первого аспекта, по меньшей мере, на одну поверхность зубов индивидуума. В частности, настоящее изобретение направлено на способ снижения чувствительности и/или реминерализации и/или отбеливания зубов у индивидуума.

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

Подробное описание

Теперь было обнаружено, что композиция для ухода за полостью рта, содержащая оксид цинка и дигидрофосфат кальция, обеспечивает превосходную эффективность блокирования канальцев для снижения чувствительности зубов. Кроме того, осаждение оксида цинка на поверхностях зубов может высвобождать антибактериальный металлический цинк в слюну и/или области полости рта и обеспечивать длительное антибактериальное действие *in situ*. Кроме того, неожиданно было обнаружено, что такая композиция может улучшать доставку и отложение полезных агентов на поверхностях зубов, таким образом улучшая эффективность доставки этих полезных агентов для обеспечения улучшенных преимуществ для зубов. Эффективность доставки, как используется в настоящем описании, означает способность доставить и отложить полезные агенты на поверхности зубов индивидуума.

Оксид цинка представляет собой неорганическое соединение с формулой ZnO . Предпочтительно оксид цинка в соответствии с настоящим изобретением представляет собой частицы, которые могут иметь различные размеры и формы. Частицы могут быть сферической, пластинчатой или неправильной формы. Размер частиц, используемый в настоящем описании, относится к диаметру частиц, если не указано иное. Диаметр означает наибольшее измеримое расстояние на частице, если четко определенная сфера не создана. Размер частиц может быть измерен, например, с помощью динамического рассеяния света (DLS). Диаметр частиц оксида цинка часто составляет от 10 нм до менее 50 мкм, предпочтительно от 50 нм до менее, чем 10 мкм, более предпочтительно от 75 нм до 5 мкм и наиболее предпочтительно от 100 нм до 1 мкм, включая все диапазоны, включенные в него. Подходящие частицы оксида цинка коммерчески доступны, например, от таких поставщиков, как Aladdin.

Альтернативно или дополнительно, композиция для ухода за полостью рта в соответствии с настоящим изобретением может содержать соли или оксиды других металлов. Кроме того, иллюстративные, но не ограничивающие примеры типов солей или оксидов металлов, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают, например, фторид кальция, оксиды магния, висмута, кальция, меди, стронция, бария и серебра, их смеси или тому подобное.

Как правило, композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению содержит от 0,1 до 35% и более предпочтительно от 0,5 до 20% и наиболее предпочтительно от 1 до 10% по массе оксида цинка в расчете на общую массу композиции по уходу за полостью рта и включая все диапазоны, включенные в него.

Дигидрофосфат кальция также называют безводным монокальцийфосфатом. Неожиданно было обнаружено, что дигидрофосфат кальция, который действует как усилитель запечатывания канальцев в этом изобретении, является биосовместимым и подвергается быстрой реакции в воде и полной резорбции на дентине и/или эмали зубов. Взаимодействие между оксидом цинка и дигидрофосфатом кальция помогает их осаждению на дентин и/или в дентинные канальцы, чтобы вызвать образование *in situ* цинка-кальция фосфата, который закрывает дентинные канальцы и/или их обнаженные открытые концы. Когда полезные агенты присутствуют в композиции по уходу за полостью рта, образование фосфата цинка-кальция вокруг полезных агентов дополнительно помогает удерживать эти полезные агенты на поверхностях зубов, повышая их устойчивость к сдвиговому усилию. Подходящий дигидрофосфат кальция выпускается коммерчески, например, от таких поставщиков, как Lianyungang Debang Fine Chemical Co., Ltd.

Альтернативно или дополнительно, композиция для ухода за полостью рта согласно настоящему изобретению может содержать другой усилитель запечатывания канальцев. Кроме того, иллюстративные, но не ограничивающие примеры типов усилителей запечатывания канальцев, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают, например, полугидраты сульфата кальция, алюминат кальция, их смеси или тому подобное.

Композиция для ухода за полостью рта обычно содержит от 0,01 до 20% по массе дигидрофосфата кальция, более предпочтительно от 0,05 до 10%, еще более предпочтительно от 0,1 до 8% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 5% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все включенные в нее диапазоны.

Композиция для ухода за полостью рта содержит оксид цинка и дигидрофосфат кальция в массовом соотношении от 10:1 до 1:5, предпочтительно от 5:1 до 1:3 и более предпочтительно от 3:1 до 1:2.

Композиция по настоящему изобретению представляет собой композицию для ухода за полостью рта и обычно содержит физиологически приемлемый носитель. Носитель предпочтительно содержит, по меньшей мере, поверхностно-активное вещество, загуститель, смачивающее средство 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 от массы композиции, более предпочтительно по меньшей мере 0,1% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 7%. Подходящие поверхностно-активные вещества включают анионные поверхностно-активные вещества, такие как натриевые, магниевые, аммонийные или этаноламиновые соли C_8 - C_{18} -алкилсульфатов (например, лаурилсульфат натрия), C_8 - C_{18} -алкилсульфосукцинатов (например, диоктилсульфосукцинат натрия), C_8 - C_{18} -алкилсульфоацетатов (такие как лаурилсульфоацетат натрия), C_8 - C_{18} -алкилсаркозинатов (такие как лаурилсаркозинат натрия), C_8 - C_{18} -алкилфосфатов (которые могут необязательно включать до 10 единиц этиленоксида и/или пропиленоксида) и сульфатированных моноглицеридов. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как сложные эфиры необязательно полиэтоксилированной жирной кислоты сорбитана, этоксилированные жирные кислоты, сложные эфиры полиэтиленгликоля, этоксилаты моноглицеридов и диглицеридов жирных кислот и блок-полимеры этиленоксида/пропиленоксида. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как бетаины или сульфобетаины. Смеси любых из вышеописанных материалов также могут быть использованы. Более предпочтительно, поверхностно-активное вещество включает или представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Предпочтительными анионными поверхностно-активными веществами являются лаурилсульфат натрия и/или додецилбензолсульфонат натрия. Наиболее предпочтительным поверхностно-активным веществом является лаурилсульфат натрия, кокосульфат натрия, кокаמידопропилбетаин, метилкокоилтаурат натрия или их смеси.

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

Обычно ксантановая камедь и/или карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или карбомер являются предпочтительными. Когда используют карбомер, желательны те карбомеры, которые имеют средневесовую молекулярную массу по меньшей мере 700000 и предпочтительно те, которые имеют молекулярную массу по меньшей мере 1200000, и наиболее предпочтительно, те, которые имеют молекулярную массу по меньшей мере около 2500000, являются желательными. Смеси карбомеров также могут быть использованы здесь.

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

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения, используемая карбоксиметилцеллюлоза натрия (SCMC) представляет собой SCMC 9H. Она была описана как натриевая соль производного целлюлозы с карбоксиметильными группами, связанными с гидроксигруппами мономеров основной цепи глюкопиранозы, и идентифицирована через номер CAS 9004-32-4. То же самое можно получить у таких поставщиков, как Alfa Chem.

В другом особенно предпочтительном варианте загустителем является ксантановая камедь.

Загуститель обычно составляет от 0,01 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 9% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 5% по массе композиции для ухода за полостью рта в расчете на общую массу композиции и включает все диапазоны, включенные в него.

Когда композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению представляет собой зубную пасту или гель, она обычно имеет вязкость от около 30000 до 180000 сантипуаз и предпочтительно от 60000 до 170000 сантипуаз и наиболее предпочтительно от 65000 до 165000 сантипуаз.

Подходящие увлажнители предпочтительно используются в композиции для ухода за полостью рта по настоящему изобретению, и они включают, например, глицерин, сорбит, пропиленгликоль, дипропи-

ленгликоль, диглицерин, триацетин, минеральное масло, полиэтиленгликоль (предпочтительно, ПЭГ-400), алкандиолы, как бутандиол и гександиол, этанол, пентиленгликоль или их смесь. Глицерин, полиэтиленгликоль, сорбит или их смеси являются предпочтительными увлажнителями.

Увлажнитель может присутствовать в количестве от 10 до 90% по массе композиции для ухода за полостью рта. Более предпочтительно, увлажнитель-носитель составляет от 25 до 80%, а наиболее предпочтительно, от 30 до 60% по массе композиции, в расчете на общую массу композиции и включая все входящие диапазоны.

Композиция для ухода за полостью рта может дополнительно содержать полезные агенты, которые обычно доставляются к зубам человека и/или полости рта, включая десны, чтобы усилить или улучшить характеристики этих зубных тканей. Единственное ограничение в отношении полезных агентов, которые могут быть использованы в данном изобретении, заключается в том, что они точно также пригодны для применения во рту. Полезный агент присутствует в композиции для ухода за полостью рта в дополнение к оксиду цинка и дигидрофосфату кальция, которые включены в композицию.

Обычно полезный агент выбирают из оптических агентов, агентов биоминерализации, антибактериальных агентов, агентов для здоровья десен, десенсибилизирующих агентов, агентов против зубного камня, агентов свежести или их смесей. Предпочтительно, полезный агент выбирают из оптических агентов, агентов биоминерализации, антибактериальных агентов, агентов для здоровья десен, агентов свежести или их смесей.

Например, оптические агенты, такие как красящие агенты, подобны отбеливающим агентам и пигментам. Предпочтительно пигмент, когда он используется, является фиолетовым или синим, имеющим угол цветного тона h в системе CIELAB от 220 до 320 градусов. Эти пигменты могут быть выбраны из одного или нескольких пигментов из перечисленных в Color Index International, которые перечислены как пигмент синий 1 до пигмента синего 83, и пигмент фиолетовый от 1 до пигмента фиолетового 56. В другом предпочтительном варианте осуществления, оптические агенты могут быть выбраны из одного или более из слюды, слюды с учетом интерференционных цветов, нитрида бора, полиметилметакрилатной чешуйки, композитных микросфер, стеклянной чешуйки, покрытой диоксидом титана, инверсного опала, холестерического жидкого кристалла, фотонной сферы, полый сферы и оксида цинка. Агенты биоминерализации для реминерализации зубной эмали могут быть выбраны из одного или нескольких источников фтора, биомолекул, белковых материалов, аморфного фосфата кальция, α -трикальцийфосфата, β -трикальцийфосфата; карбоната кальция, гидроксиапатита с дефицитом кальция $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 \leq x < 1$, дикальцийфосфата (CaHPO_4) дигидрата дикальцийфосфата ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), моногидрата фосфата монокальция ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), фосфата октакальция ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) и фосфата тетракальция ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$). Антибактериальные агенты могут быть выбраны из одной или нескольких солей металлов, где металл выбран из цинка, меди, серебра или их смеси, триклозана, триклозанмонофосфата, 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, аммоний-сульфат цинка, бромид цинка, йодид цинка, глюконат цинка, тартрат цинка, сукцинат цинка, формиат цинка, фенолсульфонат цинка, салицилат цинка, глицерофосфат цинка или их смесь. Агенты для здоровья десен могут быть выбраны из одного или нескольких из противовоспалительных агентов, буферов зубного налета, биомолекул, белковых материалов, витаминов, растительных экстрактов и куркумина. Агентами свежести могут быть ароматизаторы, выбранные из одного или нескольких компонентов из мяты перечной, мяты кудрявой, ментола, растительного масла, гвоздичного масла и цитрусового масла.

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

В предпочтительном варианте осуществления, полезный агент представляет собой отбеливающий агент в виде частиц для отбеливания зубов.

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

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

такие как титанат стронция и сульфид цинка.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, отбеливающий агент в виде частиц содержит оксиды металлов, оксиды неметаллов или их комбинации в количестве по меньшей мере 50% по массе отбеливающего агента и более предпочтительно по меньшей мере 70%, более предпочтительно еще от 80 до 100% и наиболее предпочтительно от 85 до 95%. В особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения, отбеливающий агент в виде частиц 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 отбеливающего агента и включает все включенные в него диапазоны. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления изобретения отбеливающие агенты в виде частиц слабо растворимы или нерастворимы в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимы в воде.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, отбеливающие агенты в виде частиц представляют собой композитные частицы. Показатель преломления композитной частицы, содержащей более, чем один материал, может быть рассчитан на основе показателей преломления и объемных долей составляющих с использованием теории эффективной среды, как описано, например, в WO 2009/023353.

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

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

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

Второй компонент покрытия содержит материал, подходящий для приклеивания к зубной эмали, дентину или обоям. Как правило, материал покрытия содержит элемент кальция и, необязательно, другие металлы, такие как калий, натрий, алюминий, магний, а также их смеси, посредством чего предоставляются такие необязательные металлы, как, например, сульфаты, лактаты, оксиды, карбонаты или силикаты. Необязательно, материал покрытия может представлять собой оксид алюминия или диоксид кремния. В предпочтительном варианте осуществления материал покрытия пригоден для обеспечения биологического или химического улучшения зубов, которое является долгосрочным (например, приводит к образованию гидроксиапатита). Предпочтительно используемое покрытие содержит по меньшей мере 50% по массе элементарного кальция и наиболее предпочтительно, по меньшей мере 65% по массе элементарного кальция в расчете на общую массу металла в покрытии. В особенно предпочтительном варианте осуществления металл в покрытии составляет от 80 до 100% по массе элементарного кальция в расчете на общую массу металла во втором компонентном покрытии и включает все включенные в него диапазоны. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления ядро и покрытие являются слаборастворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В особенно желательном варианте осуществления, второй компонент покрытие может содержать, например, фосфат кальция, глюконат кальция, оксид кальция, лактат кальция, карбонат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, альгинат кальция, соли кальция лимонной кислоты, силикат кальция, их смесь или тому подобное. В другом желательном варианте осуществления источник кальция в покрытии включает силикат кальция.

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

Когда в качестве покрытия используется композитный материал на основе силиката кальция, соотношение кальция к кремнию (Ca:Si) может составлять от 1:10 до 3:1. Соотношение Ca:Si предпочтительно составляет от 1:5 до 3:1 и более предпочтительно от 1:3 до 3:1 и наиболее предпочтительно от 1:2 до

3:1. Силикат кальция может содержать монокальция силикат, силикат бикальция или силикат трикальция, при этом соотношения кальция к кремнию (Ca:Si) следует понимать как отношения атомов.

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

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

Отбеливающий агент в виде частиц в соответствии с настоящим изобретением может иметь различные размеры и формы. Частицы могут быть сферической, пластинчатой или неправильной формы. Диаметр отбеливающего агента в виде частиц часто составляет от 10 нм до менее, чем 50 мкм и, предпочтительно от 75 нм до менее, чем 10 мкм. В особенно предпочтительном варианте осуществления, диаметр частиц составляет от 100 нм до 5 мкм, включая все диапазоны, включенные в него. Для композитных частиц в предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере 40%, а предпочтительно по меньшей мере 60% и наиболее предпочтительно от 75 до 99,5% диаметра композитной частицы составляет ядро, включая все диапазоны, включенные в него.

В другом предпочтительном варианте осуществления, полезный агент представляет собой биоминерализующий агент для реминерализации зубной эмали, выбранный из одного или нескольких источников фтора, биомолекул, белковых материалов, аморфного фосфата кальция, α -трикальцийфосфата, β -трикальцийфосфата; карбоната кальция, гидроксиапатита с дефицитом кальция $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 \leq x < 1$, дикальцийфосфата (CaHPO_4), дигидрата дикальцийфосфата ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), моногидрата фосфата монокальция ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), фосфата октакальция ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) и фосфата тетракальция ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$). Предпочтительно, агент биоминерализации представляет собой гидроксиапатит.

В особенно предпочтительном варианте осуществления, полезный агент включает или представляет собой комбинацию биоминерализующих агентов и оптических агентов. Предпочтительно, биоминерализующий агент представляет собой гидроксиапатит, а оптический агент представляет собой отбеливающий агент, в виде частиц. Авторы настоящего изобретения, не желая связывать себя теорией, полагают, что присутствие биоминерализующих агентов помогает осаждению и удерживанию оптических агентов на поверхностях зубов, чтобы обеспечить улучшенные преимущества, такие как отбеливание зубов.

Композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может содержать один полезный агент или смесь двух или более полезных агентов. Обычно полезный агент присутствует в количестве от 0,25 до 60% и более предпочтительно от 0,5 до 40% и, наиболее предпочтительно от 1 до 30% от общей массы композиции для ухода за полостью рта и включает все диапазоны, включенные в него.

Когда полезный агент включен в композицию для ухода за полостью рта, массовое отношение оксида цинка к полезному агенту может варьироваться от 1:30 до 20:1, предпочтительно от 1:20 до 10:1, наиболее предпочтительно от 1:15 до 5:1.

Композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может содержать множество других ингредиентов, которые являются общими в данной области для улучшения физических свойств и характеристик. Эти ингредиенты включают в себя консерванты, регуляторы pH, подсластители, абразивные материалы в виде частиц, полимерные соединения, буферы и соли для буферизации pH и ионной силы композиций и их смеси. Такие ингредиенты обычно и вместе составляют менее чем 20% по массе композиции, а предпочтительно от 0,0 до 15% по массе, и наиболее предпочтительно от 0,01 до 12% по массе композиции, включая все включенные в него диапазоны.

Композиция для ухода за полостью рта по данному изобретению может быть использована в способе улучшения состояния зубов индивидуума, включающем нанесение композиции на по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума, причем указанные преимущества включают в себя снижение чувствительности, реминерализацию, отбеливание и их комбинации. Композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может дополнительно или альтернативно использоваться для использования в качестве лекарственного средства и/или использоваться при производстве лекарственного средства для обеспечения пользы для ухода за полостью рта, как описано здесь, например, для уменьшения чувствительности и/или реминерализации и/или отбеливание зубов у человека. Альтернативно и предпочтительно использование не является терапевтическим.

Предпочтительно композиция для ухода за полостью рта, по существу, не содержит воду для предотвращения преждевременной реакции между оксидом цинка и дигидрофосфатом кальция. В предпочтительном варианте осуществления, композиция для ухода за полостью рта представляет собой однофазную безводную композицию.

В другом предпочтительном варианте осуществления, композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, содержащую первую фазу и вторую фазу, где оксид цинка присутствует на первой фазе, а дигидрофосфат кальция присутствует на второй фазе. Когда полезный агент включен в композицию для ухода за полостью рта, полезный агент может присутствовать в любой из

двух фаз. Доставка двух независимых фаз к зубам может быть одновременной или последовательной. В предпочтительном варианте осуществления, фазы доставляются одновременно.

Как правило, двухфазная композиция доставляется двойной трубкой, имеющей первый отсек для первой фазы и второй отсек для второй фазы, что обеспечивает совместную экструзию двух фаз.

В предпочтительном варианте осуществления такая двойная трубка имеет один из отсеков, окружающих другой. В таких вариантах осуществления одна фаза присутствует в виде оболочки, окружая другую фазу в ядре. В особенно предпочтительном варианте ядро представляет собой первую фазу, а оболочка представляет собой вторую фазу.

В другом предпочтительном варианте осуществления такая двойная трубка имеет два отсека рядом друг с другом внутри одной трубки. В таких вариантах осуществления две фазы экструзируют из трубки как одну, причем такую экструзию называют "контактной экструзией". Головка насоса может использоваться в такой двойной трубке для выдавливания двух фаз из трубки как одной.

Двухфазная композиция для ухода за полостью рта может представлять собой гелевую композицию, которая содержит две независимые гелевые фазы, одна из которых является первой фазой, а другая является второй фазой. Средства доставки могут включать в себя ватный стержень или капшу, на который наносят первую фазу и вторую фазу до того, как капша будет соприкасаться с зубами. Как правило, композиция будет упакована. В форме зубной пасты или геля, композиция может быть упакована в обычный пластиковый ламинат, металлическую трубу или дозатор с одним отсеком. То же самое можно наносить на зубные поверхности любыми физическими средствами, такими как зубная щетка, кончик пальца или аппликатор, непосредственно на чувствительную область.

Композиция может быть эффективной даже при ежедневном использовании индивидуумом в гигиене полости рта. Например, композиция может наноситься щеткой на зубы. Композиция может, например, контактировать с зубами в течение периода времени от одной секунды 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. Композиция может использоваться ежедневно, например, для применения 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 от 3 мин до 10 ч, более предпочтительно от 3 мин до 8 ч. Применение может выполняться ежедневно.

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

Примеры

Пример 1. Этот пример демонстрирует улучшенное запечатывание дентинных канальцев при использовании оксида цинка в сочетании с дигидрофосфатом кальция. Все ингредиенты выражены в массовых процентах от общего состава и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 1

Ингредиент	Образцы		
	1	2	3
Оксид цинка	2,0	--	2,0
Дигидрофосфат кальция	--	1,0	1,0
Глицерин	98,0	99,0	97,0

Методы.

Подготовка образцов.

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

Диски дентина человека протравливали 37%-ной фосфорной кислотой в течение 1 мин, затем их обрабатывали различными суспензиями посредством чистки щеткой в соответствии с тем же протоколом. Шесть дентинных дисков человека были разделены на три группы (n = 2). Диски дентина чистили с помощью суспензии под действием машины для чистки зубов, снабженной зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составляла 170 г +/- 5 г, а автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин (rpm). После чистки в течение 1 минуты диски дентина были пропитаны суспензией зубной пасты в течение 1 мин. Затем дентинные диски промывали дистиллированной водой и помещали в смоделированную ротовую жидкость (SOF) в условиях встряхивания на водяной бане при 37°C и 60,0 об/мин (rpm). После выдержки в течение примерно 3-4 ч диски дентина чистили с помощью суспензии машиной, используя ту же процедуру, что и на первом этапе. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем дентинные диски выдерживали в SOF в течение ночи (> 12 ч) на встряхиваемой водяной бане при 37°C для имитации среды полости рта. Образцы дентина чистили 14 раз.

Смоделированная ротовая жидкость была получена путем объединения ингредиентов 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

Стандарт измерений для запечатывания канальцев.

Независимо от первоначальной формы дентинных дисков выбирается квадрат (размером 4×4 мм), и одно изображение снимают при 50-кратном увеличении. В пределах этого квадрата выбираются пять пятен (каждое размером 150 мкм × 150 мкм, по одному в середине и по одному в каждом углу), которые наблюдаются при 1000-кратном увеличении. Доступ к запечатыванию канальцев осуществляется в соответствии со стандартами, описанными в табл. 3. Измерение проводится для двух дентинных дисков каждой испытуемой группы.

Таблица 3

Измерение	Запечатывание канальцев
0	Все дентинные канальцы открыты.
1	<20% дентинных канальцев полностью запечатано.
2	20 до 50% дентинных канальцев полностью запечатано.
3	50 до 80% дентинных канальцев полностью запечатано.
4	80-100% дентинных канальцев полностью запечатано.
5	Все дентинные канальцы полностью запечатаны.

Результаты.

После 14 чисток были сделаны СЭМ (сканирующая электронная микроскопия) изображения дентинных дисков. Изображения были проанализированы и оценены. Результаты суммированы в табл. 4 (ошибка представляет стандартное отклонение для дублированных измерений).

Таблица 4

Оценка блокирования канальцев	Образцы		
	1	2	3
14 чисток ^a	1,3 ^A ± 0,48	1,1 ^A ± 0,32	4,6 ^B ± 0,52

а) значения с разными буквами значительно отличаются ($p < 0,01$).

Было показано, что после 14 чисток образец 3, содержащий комбинацию оксида цинка и дигидрофосфата кальция, показал значительно лучшую эффективность запечатывания канальцев по сравнению с образцами 1 и 2, содержащими только оксид цинка или дигидрофосфат кальция, соответственно. Изображения SEM ясно показали, что все дентинные канальцы были сильно запечатаны после обработки Образцом 3, в то время как для образцов 1 или 2 много канальцев были все еще открыты.

Пример 2. Этот пример демонстрирует улучшенное осаждение отбеливающих частиц на поверхности зубов при использовании оксида цинка в сочетании с дигидрофосфатом кальция. Все ингредиенты выражены в массовых процентах от общего состава и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 5

Ингредиент	Образцы			
	4	5	6	7
Оксид цинка	--	2,0	--	2,0
Дигидрофосфат кальция	--	--	1,0	1,0
Диоксид титана, покрытый силикатом кальция ^b	15,0	15,0	15,0	15,0
Глицерин	85,0	83,0	84,0	82,0

б) коммерчески доступный диоксид титана, покрытый силикатом кальция, от KOVO Products Inc.

Методы.

Для оценки эффективности отбеливания зубов образцами был проведен следующий тест *in vitro*. Изменения белизны измеряли с помощью колориметра Konica Minolta-2600D. Индекс WIO представляет собой индекс, который был специально оптимизирован для оценки белизны зубов (как описано в Journal of Dentistry, том 36, Дополнение 1, 2008, страницы 2-7).

Испытуемый образец предварительно смешивали с использованием вихревой мешалки, а затем добавляли на поверхность эмали, добавляли воду в начале чистки. Тестовый образец добавляли в соотношении 4 г к 8 мл воды.

Блоки бычьей эмали обрабатывали различными образцами с помощью чистки зубов по тому же протоколу. Эмалевые блоки чистили образцами с использованием устройства для чистки зубов, оборудованного зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составляла 170 г +/- 5 г, а автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 мин эмалевые блоки промывали дистиллированной водой и замачивали в SOF в условиях встряхивания на водяной бане при 37°C и 60,0 об/мин. После выдержки в течение 3-4 ч эмалевые блоки очищали с помощью образцов машиной, используя ту

же процедуру, что и на первой стадии. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем блоки эмали выдерживали в SOF в течение ночи (> 12 ч) на встряхиваемой водяной бане при 37°C для имитации среды полости рта. После инкубации в течение ночи в SOF блоки эмали чистили водой с помощью машины, используя ту же процедуру, что и чистка образцов. Эти стадии рассматриваются как полный цикл обработки. Эмалевые блоки обрабатывали в течение одного и трех циклов. Изменения значений WIO (AWIO) по сравнению с исходным уровнем были рассчитаны и статистически проанализированы.

Результаты.

Результаты отбеливания зубов после одного цикла и трех циклов суммированы в табл. 6 (ошибка представляет стандартное отклонение для повторных измерений).

Таблица 6

Изменения WIO	Образцы			
	4	5	6	7
Один цикл	$1,70 \pm 1,08$	$2,41 \pm 2,09$	$0,93 \pm 1,03$	$2,51 \pm 1,40$
Три цикла ^c	$0,98^A \pm 1,57$	$1,11^A \pm 1,84$	$1,22^A \pm 2,29$	$4,21^B \pm 1,76$

c) значения с разными буквами значительно различаются ($p < 0,05$).

Образец 4 представлял собой сравнительный пример, включающий только частицы. Образцы 5 и 6, которые содержали оксид цинка или дигидрофосфат кальция, соответственно, в дополнение к частицам, показали сравнимую эффективность отбеливания зубов с образцом 4 после одного цикла и трех циклов обработки. Образец 7, содержащий комбинацию оксида цинка и дигидрофосфата кальция, показал значительно лучшую эффективность отбеливания зубов, чем другие образцы.

Пример 3. Этот пример демонстрирует улучшенное осаждение частиц гидроксиапатита на поверхности зубов при использовании оксида цинка в сочетании с дигидрофосфатом кальция. Все ингредиенты выражены в массовых процентах от общего состава и в виде уровня активного ингредиента.

Таблица 7

Ингредиент	Образцы			
	8	9	10	11
Оксид цинка	--	2,0	2,0	2,0
Дигидрофосфат кальция	--	1,0	1,0	1,0
Гидроксиапатит	10,0	10,0	--	10,0
Диоксид титана	--	--	15,0	15,0
Глицерин	90,0	87,0	82,0	72,0

Методы.

Испытуемый образец предварительно смешивали с использованием вихревой мешалки, а затем добавляли на поверхность эмали, добавляли воду в начале чистки. Тестовый образец добавляли в соотношении 4 г к 8 мл воды.

Блоки бычьей эмали обрабатывали различными образцами с помощью чистки зубов по тому же протоколу. Эмалевые блоки чистили образцами с использованием устройства для чистки зубов, оборудованного зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составляла $170 \text{ г} \pm 5 \text{ г}$, а автоматическая чистка работала со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 минуты эмалевые блоки промывали дистиллированной водой и замачивали в SOF в условиях встряхивания на водяной бане при 37°C и 60,0 об/мин. После выдержки в течение 3-4 ч эмалевые блоки очищали с помощью образцов машиной, используя ту же процедуру, что и на первой стадии. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем блоки эмали выдерживали в SOF в течение ночи (> 12 ч) на встряхиваемой водяной бане при 37°C для имитации среды полости рта. После инкубации в течение ночи в SOF блоки эмали чистили водой с помощью машины, используя ту же процедуру, что и чистка образцов. Эти стадии рассматриваются как полный цикл обработки.

Результаты.

Для образцов 8 и 9 эмалевые блоки обрабатывали в течение трех циклов, а затем получали СЭМ-изображения блоков эмали. Из соответствующих СЭМ-изображений в поперечном сечении оказалось, что новый слой был сформирован на поверхности эмалевых блоков после обработки образцом 9, тогда как обработанные образцом 8 эмалевые блоки не имели слоя, сформированного на их поверхностях.

Для образцов 10 и 11 эмалевые блоки обрабатывали в течение одного, трех, пяти и семи циклов. Изменения белизны измеряли, как описано в примере 2. Результаты отбеливания зубов после обработки суммированы в табл. 8 (ошибка представляет стандартное отклонение для повторных измерений).

Таблица 8

Изменения в WIO	Образцы	
	10	11
Один цикл	$1,73 \pm 1,17$	$3,85 \pm 2,43$
Три цикла	$3,50 \pm 1,83$	$4,66 \pm 2,65$
Пять циклов ^d	$4,24^A \pm 2,73$	$10,80^B \pm 2,20$
Семь циклов ^e	$3,35^A \pm 2,02$	$16,12^B \pm 3,79$

d) значения с разными буквами значительно различаются ($p < 0,01$);

e) значения с разными буквами значительно различаются ($p < 0,01$).

После пяти и семи циклов обработки образец 11, содержащий дополнительные частицы гидроксиапатита, показал значительно лучшую эффективность отбеливания зубов по сравнению с образцом 10, что указывало на лучшее осаждение отбеливающих частиц на поверхности зубов. После трех циклов обработки были получены СЭМ-изображения для образцов 10 и 11, которые продемонстрировали, что на поверхности эмалевых блоков образовался новый слой, и частицы TiO_2 были равномерно внедрены во вновь сформированный слой. Анализ с использованием метода рентгеновской энергодисперсионной спектроскопии (EDX) позволил идентифицировать элементы Ti, Ca, Zn и P в новом слое, что указывает на осаждение частиц TiO_2 на поверхностях зубов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая
 - а) оксид цинка и
 - б) дигидрофосфат кальция;
 где оксид цинка и дигидрофосфат кальция присутствуют в массовом соотношении от 10:1 до 1:5.
2. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, в которой оксид цинка присутствует в количестве от 0,1 до 35% от массы композиции, предпочтительно от 0,5 до 20%.
3. Композиция для ухода за полостью рта по п.1 или 2, в которой дигидрофосфат кальция присутствует в количестве от 0,01 до 20% от массы композиции, предпочтительно от 0,05 до 10%.
4. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, в которой оксид цинка и дигидрофосфат кальция присутствуют в массовом соотношении от 5:1 до 1:3, предпочтительно от 3:1 до 1:2.
5. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, которая дополнительно содержит полезный агент, выбранный из оптических агентов, агентов биоминерализации, антибактериальных агентов, агентов для лечения десен, десенсибилизирующих агентов, средств против образования камней, агентов свежести или их смесей.
6. Композиция для ухода за полостью рта по п.5, в которой полезный агент представляет собой агент биоминерализации, выбранный из одного или нескольких источников фтора, биомолекул, белковых материалов, аморфного фосфата кальция, α -трикальцийфосфата, β -трикальцийфосфата, карбоната кальция, гидроксиапатита с дефицитом кальция $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, $0 \leq x < 1$, дикальцийфосфата (CaHPO_4), дигидрата дикальцийфосфата ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), моногидрата фосфата монокальция ($\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), фосфата октакальция ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) и фосфата тетракальция ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$), предпочтительно гидроксиапатита.
7. Композиция для ухода за полостью рта по п.5, в которой полезный агент представляет собой оптический агент, предпочтительно отбеливающий агент в виде частиц.
8. Композиция для ухода за полостью рта по п.7, в которой отбеливающий агент в виде частиц представляет собой композитную частицу.
9. Композиция для ухода за полостью рта по п.8, в которой композитная частица представляет собой диоксид титана, покрытый силикатом кальция.
10. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.5-9, в которой полезный агент содержит комбинацию агентов биоминерализации и оптических агентов, предпочтительно агент биоминерализации представляет собой гидроксиапатит, а оптический агент представляет собой агент отбеливающий агент в виде частиц.
11. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.5-10, в которой полезный агент присутствует в количестве от 0,25 до 60%, предпочтительно от 0,5 до 40% от массы композиции.
12. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп. 5-11, в которой массовое отношение оксида цинка к полезному агенту составляет от 1:30 до 20:1, предпочтительно от 1:20 до 10:1.
13. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предыдущих пунктов, где композиция для ухода за полостью рта представляет собой однофазную безводную композицию.
14. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.1-12, где композиция представляет собой двухфазную композицию, содержащую первую фазу и вторую фазу, где оксид цинка присутствует в первой фазе и кальция дигидрофосфат присутствует во второй фазе.
15. Способ уменьшения чувствительности и/или реминерализации и/или отбеливания зубов индивидуума, включающий стадию нанесения композиции по любому из предыдущих пунктов по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума.

