

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042242**

(13) **B1**

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

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.01.26**

**(21)** Номер заявки  
**202090522**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.07.24**

**(51)** Int. Cl. **A61K 8/24** (2006.01)  
**A61K 8/29** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)  
**A61K 8/19** (2006.01)

---

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

---

**(31)** PCT/CN2017/098035; 17191670.3

**(32)** 2017.08.18; 2017.09.18

**(33)** CN; EP

**(43)** 2020.05.28

**(86)** PCT/EP2018/069990

**(87)** WO 2019/034377 2019.02.21

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЮНИЛЕВЕР ГЛОБАЛ АйПи  
ЛИМИТЕД (GB)**

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

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

**(56)** JP-A-H11130643  
JP-A-H09295924  
EP-B1-2349189  
WO-A1-2016082742  
WO-A1-2016180601  
WO-A1-2016180620  
WO-A1-2017080687  
EP-A1-2926797  
US-A1-2004161388

**(57)** В изобретении раскрыта композиция для ухода за полостью рта, содержащая нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция, растворимый в воде источник кальция, источник фосфата и физиологически приемлемый носитель, при этом нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция содержит карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат алюминия-кальция, оксид кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты или их смеси, при этом нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция присутствуют в массовом соотношении (a:b) от 1:3 до 20:1, при этом нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция имеет размер частиц D50 от 0,01 до 3 мкм и источник фосфата представляет собой тринатрийфосфат, моонатрийдигидрофосфат, динатрийгидрофосфат, фосфат аммония, диаммония гидрофосфат, аммония дигидрофосфат, трикалийфосфат, монокалийдигидрофосфат, дикалийгидрофосфат или их смесь.

**042242**  
**B1**

**042242**  
**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 т.п. В частности, изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция, растворимый в воде источник кальция и источник фосфата, что приводит к снижению чувствительности зубов и/или реминерализации зубов. Изобретение также относится к применению таких композиций для лечения гиперчувствительности и/или реминерализации, и/или отбеливания зубов индивидуума.

### **Предпосылки создания изобретения**

Гиперчувствительность зубов представляет собой временное болевое ощущение, 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 открытых корневых поверхностей зубов в результате заболеваний пародонта, истирания зубной щеткой или усталости при циклической нагрузке тонкой эмали вблизи соединения дентина с эмалью. Когда корневые поверхности обнажены, дентинные канальцы также являются обнаженными.

В настоящее время принятой теорией 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), 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 т.п. Эти деполяризующие нерв агенты функционируют, вмешиваясь в трансдукцию болевого стимула в нервной системе, делая нерв менее чувствительным.

Другой подход заключается в использовании "агентов, блокирующих канальцы", которые полностью или частично закупоривают канальцы, таких 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 со сдвиговым напряжением, 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 нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция, растворимый в воде источник кальция и источник фосфата, обеспечивает превосходную эффективность закупорки канальцев для уменьшения чувствительности зубов. Кроме того, такая композиция может также повышать эффективность реминерализации зубов и/или осаждение полезных агентов на поверхностях зубов, чтобы дополнительно приносить пользу зубам индивидуума.

### **Дополнительная информация**

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

Приведенная выше дополнительная информация не описывает композицию для ухода за полостью рта, содержащую нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция, растворимый в воде источник кальция, источник фосфата и физиологически приемлемый носитель, причем нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция содержит карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат кальция-алюминия, оксид кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты или их смеси, и при этом нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция присутствуют в массовом соотношении от 1:3 до 20:1, при этом нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция имеет размер частиц D50 от 0,01 до 3 мкм, и при этом источник фосфата представляет собой тринатрийфосфат, моонатрийдигидрофосфат, динатрийгидрофосфат, фосфат аммония, диаммония гидрофосфат, аммония дигидрофосфат, трикалийфосфат, монокалийдигидрофосфат, дикалийгидрофосфат или их смесь. В частности, такая композиция для ухода за полостью рта может лечить гиперчувствительность зубов и/или повышать эффективность реминерализации зубов и/или осаждение полезных агентов на поверхностях 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 гель для чистки зубов для использования с зубной щеткой. Особенно предпочтительными являются зубные пасты, пригодные для чистки зубов щеткой в течение приблизительно 2 мин.

Размер частицы.

"Размер частиц" для целей настоящего изобретения относится к размеру частиц D50. Размер частиц D50 материала в виде частиц представляет собой диаметр частицы, при котором 50 мас.% частиц имеют больший диаметр и 50 мас.% имеют меньший диаметр. Для целей настоящего изобретения размеры частиц и распределение нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция измеряют на анализаторе Sedigraph Series 51 методом седиментации. Подлежащий анализу образец вводят в виде суспензии в седиментационную камеру с помощью перистальтического насоса. Тонко коллимированный пучок рентгеновских лучей проходит через взвешенную среду. Концентрация взвешенных частиц в пучке пропорциональна интенсивности рентгеновского излучения. Программное обеспечение прибора решает закон Стокса и представляет конечный результат линейно как кумулятивное распределение массовых процентов.

Композитная частица.

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

Показатель преломления.

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

pH.

pH устанавливают при атмосферном давлении и температуре 25°C. Что касается pH композиции для ухода за полостью рта, это означает pH, измеренное, когда 5 част./мас. композиции равномерно диспергированы и/или растворены в 20 мас./ч. чистой воды при 25°C. В частности, pH можно измерить вручную при смешивании 5 г композиции для ухода за полостью рта с 20 мл воды в течение 30 с, с последующим немедленным тестированием pH с помощью индикатора или pH-метра.

Растворимость.

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

По существу не содержит.

"По существу не содержит" для целей настоящего изобретения означает меньше чем 3,0, предпочтительно меньше чем 2,0%, более предпочтительно меньше чем 1,0 и наиболее предпочтительно меньше чем 0,5 мас.% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта, включая все диапазоны в этих пределах.

Двухфазная.

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

Безводная композиция.

"Безводная композиция" для целей настоящего изобретения означает, что содержание воды в композиции составляет менее 3,0, предпочтительно менее 2,0, более предпочтительно менее 1,0 и наиболее предпочтительно менее 0,5% 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 Брукфилда, шпиндель № 4 и при скорости 5 об/мин. Результаты выражены 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 толщиной от 10 нм до 20 мкм, предпочтительно от 75 нм до 10 мкм и наиболее предпочтительно от 150 нм до 5 мкм, включая все диапазоны в указанных пределах), чтобы уменьшить вероятность чувствительности зубов, разрушения зубов, регенерировать эмаль и/или улучшить внешний вид зубов за счет отбеливания через образование такого нового

фосфата кальция.

Прочее.

За исключением примеров, или когда явно указано иное, все числа в данном описании, выражающие количества материала или условия реакции, физические свойства материалов и/или применения, необязательно должны пониматься как предваряемые 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 указанное верхнее значение может быть связано с любым указанным нижним значением.

Во избежание сомнений предполагается, что слово "содержащий" означает "включающий", но обязательно означает "состоящий из" или "составленный из". Другими словами, перечисляемые стадии или варианты необязательно должны быть исчерпывающими.

Предполагается, что описание изобретения, представленное в настоящем документе, охватывает все варианты осуществления, представленные в пунктах формулы изобретения как имеющие множественную зависимость друг от друга, независимо от того факта, что пункты формулы изобретения могут быть указаны без множественной зависимости или избыточности.

Когда какой-либо 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 по изобретению) с учетом необходимых изменений.

#### **Краткое описание изобретения**

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

- a) нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция;
- b) растворимый в воде источник кальция;
- c) источник фосфата и
- d) физиологически приемлемый носитель;

где нерастворимый и/или малорастворимый в воде источник кальция содержит карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат кальция с алюминием, оксид кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты или их смеси;

при этом нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция присутствуют в массовом соотношении (a:b) от 1:3 до 20:1;

нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция имеет размер частиц D50 от 0,01 до 3 мкм;

источником фосфата является тринатрийфосфат, мононатрийдигидрофосфат, динатрийдигидрофосфат, фосфат аммония, диаммония гидрофосфат, аммония дигидрофосфат, трикалийфосфат, монокалийдигидрофосфат, дикалийгидрофосфат или их смесь.

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

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу уменьшения чувствительности и/или реминерализации, и/или 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 будут более очевидными после рассмотрении подробного описания и примеров, которые следуют далее.

#### **Подробное описание изобретения**

В настоящее время было обнаружено, что композиция для ухода за полостью рта, содержащая нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция, растворимый в воде источник кальция и источник фосфата, обеспечивает превосходную эффективность блокирования канальцев для снижения чувствительности зубов. Кроме того, такая композиция может также повышать эффективность реминерализации зубов и/или отложение полезных агентов на поверхностях зубов, чтобы дополнительно приносить пользу зубам индивидуума.

Нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция, подходящий для использования в данном изобретении, ограничен только в той степени, в которой он может использоваться во рту. Источник кальция имеет размер частиц D50 от 0,01 до 3 мкм и предпочтительно от 0,01 до 1,5 мкм. В особенно предпочтительном варианте осуществления от 1 до 100 мас.% источника кальция, используемого в данном изобретении, имеет размер частиц D50 от 0,01 до 1,5 мкм.

Иллюстративные, но не ограничивающие примеры типов нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция, которые могут быть использованы в изобретении, включают, например, карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат кальция-алюминия, оксид кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, кальциевые соли ли-

монной кислоты или их смеси. В предпочтительном варианте осуществления нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция содержит по меньшей мере 80 мас.% карбоната кальция в расчете на общую массу источника кальция. Наиболее предпочтительно источник кальция содержит от 90 до 100 мас.% карбоната кальция или представляет собой карбонат кальция. Такой карбонат кальция, подходящий для использования в данном изобретении, коммерчески доступен, например, от компании Отуа под торговым названием ОМУАСАРЕ НР 900 ОГ.

Обычно композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению содержит от 0,1 до 80 мас.% нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция, более предпочтительно от 0,2 до 50%, наиболее предпочтительно от 1 до 30% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все нее диапазоны в указанных пределах. В предпочтительном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению содержит от 0,1 до 80 мас.% нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция, имеющего размер частиц D50, равный 5 мкм или менее, более предпочтительно от 0,2 до 50% и наиболее предпочтительно от 1 до 30% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных пределах.

Нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция, имеющий размер частиц D50 более 5 мкм, может быть использован в данном изобретении вместе с источником кальция, описанным в настоящем документе. В необязательном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может содержать от 0,01 до 45%, а предпочтительно от 0,1 до 40% и наиболее предпочтительно от 5 до 40 мас.% нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция, имеющего размер частиц более 5 мкм, и включая все диапазоны в указанных пределах. В объеме настоящего изобретения включена композиция для ухода за полостью рта, содержащая от 1 до 10 мас.% нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция, такого как карбонат кальция, имеющего размер частиц более 5 мкм, и, кроме того, в объеме настоящего изобретения включена композиция для ухода за полостью рта, не содержащая нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция, имеющего размер частиц более 5 мкм.

Растворимый в воде источник кальция, подходящий для использования в данном изобретении, ограничен только в той степени, в которой он может использоваться во рту. Растворимый в воде источник кальция представляет собой соли кальция в дополнение к нерастворимому и/или слаборастворимому в воде источнику кальция, который включен в композицию.

Иллюстративные, но не ограничивающие примеры типов растворимых в воде источников кальция, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают, например, хлорид кальция, нитрат кальция, ацетат кальция, лактат кальция, формиат кальция, малат кальция, пропионат кальция, бутират кальция, бикарбонат кальция, глицерофосфат кальция, глюконат кальция, аскорбат кальция или их смеси или т.п. В предпочтительном варианте осуществления источником кальция является хлорид кальция, нитрат кальция, глюконат кальция, глицерофосфат кальция или их смеси.

Как правило, композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению содержит от 0,1 до 20 мас.% растворимого в воде источника кальция, более предпочтительно от 1 до 15%, наиболее предпочтительно от 2 до 10% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных пределах.

Композиция для ухода за полостью рта содержит нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция в массовом соотношении от 1:3 до 20:1, предпочтительно от 1:3 до 10:1, более предпочтительно от 1:1,5 до 5:1 и наиболее предпочтительно от 1:1 до 3:1.

Источник фосфата, который можно использовать в данном изобретении, ограничен только в той степени, в которой он может быть использован в композиции, подходящей для применения во рту. Источник фосфата способен обеспечивать фосфат-ионы для взаимодействия с источником кальция с образованием продукта реакции фосфата кальция *in situ*, который является предшественником образования гидроксиапатита.

Источник фосфатов, пригодный для использования в данном изобретении, включает тринатрий-фосфат, моонатрийдигидрофосфат, динатрийгидрофосфат, фосфат аммония, диаммония гидрофосфат, аммония дигидрофосфат, трикалийфосфат, монокалийдигидрофосфат, дикалийгидрофосфат, их смеси или т.п. Источник фосфата предпочтительно является водорастворимым.

В случае использования, источник фосфата обычно вводят в количестве от 0,1 до 40% и более предпочтительно от 0,5 до 30%, и наиболее предпочтительно от 1 до 20 мас.% композиции для ухода за полостью рта в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта, и включая все диапазоны в указанных пределах. В предпочтительном варианте осуществления используемый источник фосфата представляет собой тринатрийфосфат и моонатрийдигидрофосфат в массовом соотношении тринатрийфосфата к моонатрийдигидрофосфату от 1:4 до 4:1, предпочтительно от 1:3 до 3:1 и наиболее предпочтительно от 1:2 до 2:1, включая все диапазоны в указанных пределах. В другом предпочтительном варианте осуществления используемый источник фосфата представляет собой или, по меньшей мере, содержит дигидрофосфат натрия. В другом предпочтительном варианте осуществления источником

фосфата является монокалийдигидрофосфат, дикалийгидрофосфат или их смесь.

Предпочтительно источник фосфата приводит к получению пероральной композиции, 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 предпочтительно содержит нерастворимый в воде и/или слабо растворимый в воде источник кальция и источник фосфата в массовом соотношении от 1:10 до 30:1, более предпочтительно от 1:5 до 20:1, наиболее предпочтительно от 1:3 до 15:1.

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, увлажняющее вещество или их комбинацию.

Предпочтительно композиция для ухода за полостью рта содержит поверхностно-активное вещество. Предпочтительно композиция содержит по меньшей мере 0,01% поверхностно-активного вещества по массе композиции, более предпочтительно по меньшей мере 0,1% и наиболее предпочтительно от 0,5 до 7%. Подходящие поверхностно-активные вещества включают анионные поверхностно-активные вещества, такие как натриевые, магниевые, аммониевые или этаноламиновые соли C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> алкилсульфатов (например, лаурилсульфат натрия), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> алкилсульфосукцинатов (например, диоктилсульфосукцинат натрия), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> алкилсульфоацетатов (такие как лаурилсульфоацетат натрия), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> алкилсаркозинатов (такие как лаурилсаркозинат натрия), C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> алкилфосфатов (которые могут необязательно содержать до 10 звеньев этиленоксида и/или пропиленоксида) и сульфатированных моноглицеридов. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как сложные эфиры необязательно полиэтиоксисилированных жирных кислот и сорбита, 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. Также можно применять смеси любых из вышеописанных материалов. Более предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит или представляет собой анионное поверхностно-активное вещество. Предпочтительные анионные поверхностно-активные вещества представляют собой лаурилсульфат натрия и/или додецилбензолсульфонат натрия. Наиболее предпочтительно поверхностно-активное вещество представляет собой лаурилсульфат натрия, кокосульфат натрия, кокамидопропилбетаин, метилкокоилтаурат натрия или их смеси.

В данном изобретении также может быть использован загуститель, который ограничивается только в той степени, в которой он может быть добавлен в композицию, подходящую для применения в полости рта. Иллюстративные примеры типов загустителей, которые могут быть использованы в данном изобретении, включают натрий-карбоксиметилцеллюлозу (SCMC), гидроксилэтилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, трагакантовую камедь, аравийскую камедь, камедь карайи, альгинат натрия, каррагинан, гуаровую камедь, ксантановую камедь, ирландский мох, крахмал, модифицированный крахмал, загустители на основе диоксида кремния, включая аэрогели на основе диоксида кремния, алюмосиликат магния (например, Veegum), карбомеры (поперечно сшитые акрилаты) и их смеси.

Обычно ксантановая камедь и/или натрий-карбоксиметилцеллюлоза и/или карбомер является(ются) предпочтительными. В случае использования карбомера желательными являются продукты, имеющие среднюю молекулярную массу, составляющую по меньшей мере 700000, и предпочтительно продукты, имеющие молекулярную массу, составляющую по меньшей мере 1200000, и наиболее предпочтительно продукты, имеющие молекулярную массу по меньшей мере примерно 2500000. В настоящем документе также могут быть использованы смеси карбомеров.

В особенно предпочтительном варианте осуществления карбомер представляет собой Synthalen PNC, Synthalen KP или их смесь. Он описан как высокомолекулярная и поперечносшитая полиакриловая кислота и идентифицирован по номеру CAS 9063-87-0. Данные типы материалов являются коммерчески доступными от поставщиков, таких как компания Sigma.

В еще одном особенно предпочтительном варианте осуществления используемая натрий-карбоксиметилцеллюлоза (SCMC) представляет собой продукт SCMC 9H. Она описана как натриевая соль производного целлюлозы, содержащего карбоксиметильные группы, связанные с гидроксигруппами мономеров глюкопиранозной основной цепи, и идентифицирована по номеру CAS 9004-32-4. Она является коммерчески доступной от поставщиков, таких как компания Alfa Chem.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления загустителем является ксантановая камедь.

Загуститель обычно составляет от 0,01 до около 10 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 9 мас.% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 5 мас.% композиции для ухода за полостью рта в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных интервалах.

В случае, когда композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению представлена в виде зубной пасты или геля, она обычно имеет вязкость от около 30000 до 180000 сП, предпочтительно от 60000 до 170000 сП и наиболее предпочтительно от 65000 до 165000 сП.

В композиции для ухода за полостью рта по настоящему изобретению предпочтительно применяют подходящие увлажняющие вещества и они включают, например, глицерин, сорбит, пропиленгликоль,

дипропиленгликоль, диглицерин, триацетин, минеральное масло, полиэтиленгликоль (предпочтительно PEG-400), алкандиолы, такие как бутандиол и гександиол, этанол, пентиленгликоль или их смесь. Глицерин, полиэтиленгликоль, сорбит или их смеси являются предпочтительными увлажняющими веществами.

Увлажняющее вещество может присутствовать в количестве в диапазоне от 10 до 90 мас.% композиции для ухода за полостью рта. Более предпочтительно содержание увлажняющего вещества-носителя составляет от 25 до 80% и наиболее предпочтительно от 30 до 60 мас.% композиции в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных интервалах.

Композиция для ухода за полостью рта может дополнительно содержать полезные агенты, которые обычно доставляются к зубам человека и/или в полость рта, включая десны, для усиления или улучшения характеристик этих зубных тканей. Единственное ограничение в отношении полезных агентов, которые могут быть использованы в данном изобретении, заключается в том, что они должны быть пригодны для применения во рту. Полезные агенты присутствуют в композиции для ухода за полостью рта дополнительно к нерастворимому и/или слаборастворимому в воде источнику кальция и растворимому в воде источнику кальция, которые включены в композицию.

Как правило, полезный агент выбирают из оптических агентов, агентов биоминерализации, антибактериальных агентов, агентов для здоровья десен, десенсибилизирующих агентов, средств против образования камней, агентов, придающих свежесть, или их смесей. Предпочтительно полезный агент выбирают из оптических агентов, агентов биоминерализации, антибактериальных агентов, агентов для здоровья десен, агентов, придающих свежесть, или их смесей.

Например, оптические агенты, такие как окрашивающие агенты, подобные отбеливающим агентам и пигментам. Предпочтительно пигмент, в случае его использования, представляет собой фиолетовый или синий, имеющий угол цветового тона,  $h$ , в системе CIELAB от 220 до 320°. Эти пигменты могут быть выбраны из одного или нескольких из пигментов, перечисленных в базе данных Color Index International, которые приведены как от пигмента синего 1 до пигментного синего 83, и от пигмента фиолетового 1 до пигментного фиолетового 56. В другом предпочтительном варианте осуществления оптические агенты могут быть выбраны из одного или нескольких из слюды, интерференционной слюды, нитрида бора, полиметилметакрилатной чешуйки, композитных микросфер, стеклянной чешуйки, покрытой диоксидом титана, инверсного опала, холестерического жидкого кристалла, фотонной сферы, поллой 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,  $\alpha$ -трикальцийфосфата,  $\beta$ -трикальцийфосфата, гидроксиапатита с дефицитом кальция  $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$ ,  $0 \leq x < 1$ , дикальцийфосфата ( $\text{CaHPO}_4$ ), дигидрата дикальцийфосфата ( $\text{CaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), гидроксиапатита ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), монокальцийфосфата моногидрата ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ), октакальций фосфата ( $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ), тетракальций фосфата ( $\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$ ). Антибактериальные агенты могут быть выбраны из одной или нескольких солей металлов, причем металл выбран из цинка, меди, серебра или их смеси, триклозана, триклозана монофосфата, триклокарбана, куркумина, четвертичных аммониевых соединений, бисбигуанидов и длинноцепочечных третичных аминов, предпочтительно соли цинка, включают 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 смеси. Агенты для здоровья десен могут быть выбраны из одного или нескольких из противовоспалительных агентов, противоналетных буферов, биомолекул, белковых материалов, витаминов, растительных экстрактов и куркумина. Агентами, придающими свежесть, могут являться ароматизаторы, выбранные из одного или нескольких из мяты перечной, мяты курчавой, ментола, растительного масла, гвоздичного масла и цитрусового масла.

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 (в виде частиц) отбеливающий агент для отбеливания зубов.

Как правило, отбеливающий агент в виде частиц содержит материал, подходящий для физического и немедленного улучшения характеристик зубов, и особенно отбеливания зубов. Для обеспечения превосходного отбеливающего эффекта предпочтительно, чтобы материал имел высокий показатель преломления, равный по меньшей мере 1,9, более предпочтительно по меньшей мере 2,0, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,2, еще более предпочтительно по меньшей мере 2,4 и наиболее предпочтительно по меньшей мере 2,5. Максимальный показатель преломления материала конкретно не ограничен, но предпочтительно составляет до 4,0. Предпочтительно материал имеет показатель преломления в диапазоне от 1,9 до 4,0.

Особенно подходящими материалами являются соединения металлов, и предпочтительными являются соединения, в которых металл выбран из цинка (Zn), титана (Ti), циркония (Zr) или их комбинации. Предпочтительно соединение металла представляет собой (или, по меньшей мере, содержит) оксид ме-

талла, такой как диоксид титана ( $\text{TiO}_2$ ), оксид цинка ( $\text{ZnO}$ ), диоксид циркония ( $\text{ZrO}_2$ ) или их комбинацию. Кроме того, отбеливающий агент в виде частиц также может содержать оксиды неметаллов, такие как титанат стронция и сульфид цинка.

В предпочтительном варианте осуществления отбеливающий агент в виде частиц содержит оксиды металлов, оксиды неметаллов или их комбинации в количестве по меньшей мере 50 мас.% 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 содержание отбеливающего агента в виде частиц составляет по меньшей мере 50 мас.% диоксида титана и наиболее предпочтительно от 60 до 100 мас.% диоксида титана в расчете на общую массу отбеливающего агента и включая все диапазоны в указанных интервалах. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления отбеливающие агенты в виде частиц являются слаборастворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В предпочтительном варианте осуществления отбеливающие агенты в виде частиц представляют собой композитные частицы. Показатель преломления композитной частицы, содержащей более одного материала, может быть рассчитан на основе показателей преломления и объемных долей составляющих компонентов, используя теорию эффективной среды, как описано, например, в WO 2009/023353.

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

Особенно подходящими материалами являются соединения металлов, и предпочтительными являются соединения, в которых металл выбран из цинка ( $\text{Zn}$ ), титана ( $\text{Ti}$ ), циркония ( $\text{Zr}$ ) или их комбинации. Предпочтительно соединение металла представляет собой (или, по меньшей мере, содержит) оксид металла, такой как диоксид титана ( $\text{TiO}_2$ ), оксид цинка ( $\text{ZnO}$ ), диоксид циркония ( $\text{ZrO}_2$ ) или их комбинацию. Кроме того, сердцевина композитной частицы может также содержать оксиды неметаллов, такие как титанат стронция и сульфид цинка.

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

Покрытие в качестве второго компонента содержит материал, подходящий для прилипания к зубной эмали, дентину или обоим. В предпочтительном варианте осуществления покрытие в качестве второго компонентное подходит для взаимодействия с фосфат-ионами с образованием кальциевые и фосфатные продукта реакции *in situ*, которые хорошо прилипают 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, причем такие необязательные металлы обеспечиваются, 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 в качестве второго компонента и включая все диапазоны в указанных пределах. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления сердцевина и покрытие являются слаборастворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В особенно желательном варианте осуществления покрытие в качестве второго компонента может содержать, например, фосфат кальция, оксид 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, присутствующего в качестве композитного материала оксида кальция-диоксида кремния ( $\text{CaO-SiO}_2$ ), который описан в международных патентных заявках, опубликованных как WO 2008/015117 и WO 2008/068248.

Когда в качестве покрытия используется композитный материал на основе силиката кальция, отношение 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 примерно 1:2 до 3:1. Силикат кальция может содержать силикат монокальция, силикат бикальция или силикат трикальция, при этом соотношения кальция к кремнию (Ca:Si) следует понимать как атомные соотношения.

Как правило, по меньшей мере 30% площади внешней поверхности сердцевины в качестве первого компонента имеет покрытие в качестве второго компонента, предпочтительно по меньшей мере 50% сердцевины имеет покрытие, наиболее предпочтительно от 70 до 100% площади внешней поверхности сердцевины в качестве первого компонента имеет покрытие в качестве второго компонента.

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

Отбеливающий агент в виде частиц в соответствии с настоящим изобретением может иметь различные размеры и формы. Частицы могут иметь сферическую, пластинчатую или неправильную форму. Диаметр частиц отбеливающего агента 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 в указанных пределах. Размер частиц может быть измерен, например, с помощью динамического рассеяния света (DLS). 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 сердцевина, включая все диапазоны в указанных пределах.

Композиция для ухода за полостью рта по 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%, более предпочтительно от 0,5 до 40% и наиболее предпочтительно от 1 до 30% от общей массы композиции для ухода за полостью рта и включает все диапазоны в указанных пределах.

Когда полезный агент вводят в композицию для ухода за полостью рта, относительное массовое соотношение нерастворимого и/или слабо растворимого в воде источника кальция к полезному агенту обычно находится в диапазоне от 1:10 до 30:1, более предпочтительно от 1:5 до 10:1, наиболее предпочтительно от 1:3 до 5:1.

Композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению, как было обнаружено, является эффективной в отношении блокирования дентинных канальцев для снижения чувствительности зубов. Без привязки к какой-либо теории, авторы настоящего изобретения полагают, что это может быть связано с тем, что нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция взаимодействует с источником фосфата с образованием фосфата кальция, который может обладать сродством к дентину и/или эмали зубов. Присутствие растворимого в воде источника кальция в настоящем изобретении может увеличить концентрацию ионов кальция в композиции для полости рта, чтобы усилить взаимодействие между источником кальция и источником фосфата в полости рта, чтобы вызвать образование *in situ* фосфата кальция, который закупоривает дентинные каналы и/или их открытые концы, что повышает эффективность закупорки канальцев. Когда полезные агенты включены в композицию для ухода за полостью рта, реминерализация источника кальция вокруг полезных агентов дополнительно помогает удерживать эти полезные агенты на поверхностях зубов путем повышения их устойчивости к сдвиговому усилию.

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

Композицию для ухода за полостью рта по настоящему изобретению можно применять в способе улучшения состояния зубов индивидуума, включающем нанесение композиции по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума, причем указанная польза включает снижение чувствительности, реминерализацию, отбеливание и их комбинации. Композицию для ухода за полостью рта по настоящему изобретению можно дополнительно или альтернативно применять в качестве лекарственного средства и/или использовать в изготовлении лекарственного средства для обеспечения пользы от ухода за полостью рта, как описано в настоящем документе, например, для уменьшения чувствительности зубов индивидуума. Альтернативно и предпочтительно, применение не является терапевтическим.

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 источником кальция и источником фосфата.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, содержащую фазу кальция и фазу фосфата, причем нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция присутствуют в фазе кальция, и источник фосфата 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. Когда желательна двухфазная композиция для ухода за полостью рта, вода может действовать в качестве носителя (наряду с загустителями и/или дополнительными носителями, описанными в настоящем документе) и составлять баланс каждой фазы в двухфазной композиции.

Когда используется двухфазная композиция, фаза кальция и фаза фосфата не должны вступать в контакт друг с другом до тех пор, пока не будут распределены для применения. При применении предпочтительно объединить две фазы с образованием смеси перед их нанесением на зубы. Как правило, массовое соотношение фазы кальция и фазы фосфата в этой смеси составляет от 1:3 до 10:1, более предпочтительно от 1:2 до 7:1, наиболее предпочтительно от 1:1,5 до 5:1.

Как правило, доставка двухфазной композиции осуществляется с помощью двойной тубы, имеющей первое отделение для фазы кальция и второе отделение для фазы фосфата, что позволяет совместно выдавливать две фазы.

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

В другом предпочтительном варианте осуществления такая двойная туба имеет два отделения, расположенные рядом друг с другом внутри одной тубы. В таких вариантах осуществления две фазы выдавливают (экструдировывают) из тубы как одну, причем такое выдавливание называется "контактным выдавливанием" (контактной экструзией). Насадку помпы можно использовать в такой двойной тубе для выдавливания двух фаз из тубы как одной.

Двухфазная композиция для ухода за полостью рта может представлять собой гелевую композицию, которая содержит две независимые гелевые фазы, первая представляет собой фазу кальция, а вторая представляет собой фазу фосфата. Средства доставки могут включать ватную палочку или каппу, на которую наносят кальциевую фазу и фазу фосфата, до приведения каппы в контакт с зубами.

Композицию для ухода за полостью рта по настоящему изобретению получают обычными способами изготовления композиций для ухода за полостью рта. Такие способы включают смешивание ингредиентов при умеренном сдвиге и атмосферном давлении.

Обычно композиция может быть упакована. В виде зубной пасты или геля композиция может быть упакована в обычный пластиковый ламинат, металлическую тубу или дозатор с одним отделением. Такую композицию можно наносить на поверхности зубов с помощью любых физических средств, таких как зубная щетка, кончик пальца или с помощью аппликатора непосредственно на чувствительную зону. В жидкой форме для полоскания рта композиция может быть упакована во флакон, саше или другой удобный контейнер.

Композиция может быть эффективной даже при использовании в повседневной жизни для гигиены полости рта. Например, композиция может быть нанесена щеткой на зубы. Композиция может, например, находиться в контакте с зубами в течение периода времени 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 применения индивидуумом один, два или три раза в день. Когда композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, две фазы композиции смешиваются при нанесении. Смешанные фазы обычно оставляют на зубах на время, составляющее от 3 мин до 10 ч, более предпочтительно от 3 мин до 8 ч. Нанесение можно проводить от одного до пяти раз в месяц.

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

### Примеры

#### Пример 1.

Этот пример демонстрирует улучшенную блокаду дентинных канальцев путем использования нерастворимого и/или слабо растворимого в воде источника кальция в комбинации с растворимым в воде источником кальция и источником фосфата. Все количества ингредиенты выражены в процентах от общей массы композиции и как уровень активного ингредиента.

Таблица 1

Ингредиент (Количество/г)	Образцы					
	1	2	3	4	5	6
Карбонат кальция <sup>a</sup>	0,5	0,5	--	0,5	0,5	0,5
Хлорид кальция	0,3	--	0,3	0,3	--	--
Нитрат кальция	--	--	--	--	0,3	--
Гидроксид кальция	--	--	--	--	--	0,3
Мононатрий дигидрофосфат	--	0,32	0,32	0,32	0,32	0,32
Тринатрийфосфат	--	0,38	0,38	0,38	0,38	0,38
Вода	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл	10 мл

а) Коммерчески доступный микромель ( $\text{CaCO}_3$ ) с размером частиц от 0,6 до 1,2 мкм от компании Omya (Omyacare NP 900 OG).

Способы.

Для оценки эффективности блокады дентинных канальцев свежие суспензии готовили путем смешивания порошка с водой или раствором дигидрофосфата натрия в течение 20 с и сразу же использовали.

Диски дентина человека эродировали 37%-ной фосфорной кислотой в течение 1 мин, затем их обрабатывали различными суспензиями посредством чистки щеткой, следуя одному и тому же протоколу. Двенадцать дисков дентина человека разделяли на шесть групп ( $n = 2$ ). Диски дентина чистили суспензией с помощью машинки для чистки зубов, снабженной зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составляла 170 г +/- 5 г, и автоматическая чистка происходила со скоростью 150 об/мин. После чистки в течение 1 мин диски дентина пропитывали суспензией зубной пасты в течение 1 мин. Затем дентинные диски помещали в 50 мл деионизированной (DI) воды и перемешивали на планшетном шейкере при 150 об/мин с частотой встряхивания 10 встряхиваний в 1 мин. Затем диски смачивали в имитированной жидкости ротовой полости (SOF) в течение более 3 ч на встряхиваемой водяной бане при 37°C и 60,0 об/мин. После этого диски с дентином чистили с помощью свежеприготовленных суспензий машинкой, используя ту же процедуру, что и на первой стадии. Чистку повторяли три раза в течение одного дня, затем диски с дентином выдерживали в SOF в течение ночи (> 12 ч) на встряхиваемой водяной бане при 37°C для имитации среды полости рта. Образцы дентина оценивали с помощью сканирующей электронной микроскопии (SEM, Hitachi S-4800, Япония) после 3 чисток.

Имитированную жидкость ротовой полости изготавливали путем объединения ингредиентов, представленных в табл. 2.

Таблица 2

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

Стандарт для оценки блокады канальцев.

Независимо от первоначальной формы дентинных дисков выбирают квадрат (размером 4×4 мм), и получают одно изображение при 50-кратном увеличении. В пределах этого квадрата выбирают пять пятен (каждое размером 150×150 мкм, одно в середине и по одному в каждом углу), которые наблюдают при 1000-кратном увеличении. Блокаду канальцев оценивают в соответствии со стандартами, описанными в табл. 3. Измерение проводят для двух дентинных дисков каждой испытуемой группы.

Таблица 3

Балл	Блокада канальцев
0	Все дентинные канальцы открыты
1	<20% дентинных канальцев полностью закупорено
2	20-50% дентинных канальцев полностью закупорено
3	50-80% дентинных канальцев полностью закупорено
4	80-100% дентинных канальцев полностью закупорено
5	Все дентинные канальцы полностью закупорены

Результаты.

Изображения SEM (сканирующая электронная микроскопия) дентинных дисков получали после 3 чисток. Изображения подвергали анализу и оценке. Результаты сведены в табл. 4 (ошибка представляет стандартное отклонение для повторных измерений).

Таблица 4

Оценка блокады канальцев	Образцы					
	1	2	3	4	5	6
3 чистки	2,0 ± 0,47	2,2 ± 0,63	1,4 ± 0,52	5,0 ± 0,0	5,0 ± 0,0	2,3 ± 0,48

Результаты показали, что образцы 4 и 5, содержащие комбинацию растворимого в воде источника кальция, нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция и источника фосфата, имели значительно лучшую ( $p < 0,01$ ) эффективность блокады канальцев по сравнению с другими образцами, все дентинные канальцы были блокированы.

Пример 2.

В этом примере продемонстрирована блокада дентинных канальцев путем использования нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция с разным размером частиц. Все количества ингредиентов выражены в массовых процентах от общей массы композиции и как уровень активного ингредиента.

Таблица 5

Ингредиент (Кол-во/г)	Образцы	
	7	8
Карбонат кальция <sup>а</sup>	0,5	--
Карбонат кальция <sup>б</sup>	--	0,5
Хлорид кальция	0,3	0,3
Мононатрийдигидрофосфат	0,32	0,32
Тринатрийфосфат	0,38	0,38
Вода	10 мл	10 мл

б) Коммерчески доступный карбонат кальция (CaCO<sub>3</sub>) с размером частиц от 4 до 8 мкм от компании Омуа (Omuacare S80-QY).

Способы.

Такой же протокол использовали для оценки эффективности закупорки дентинных канальцев, как описано в примере 1. Образцы дентина оценивали с помощью SEM после 3-х чисток.

Результаты.

Изображения SEM (сканирующая электронная микроскопия) дентинных дисков получали после 3-х чисток. Изображения подвергали анализу и оценке. Результаты сведены в табл. 6 (ошибка представляет стандартное отклонение для повторных измерений).

Таблица 6

Оценка блокады канальцев	Образцы	
	7	8
3 чистки	5,0 ± 0,0	1,6 ± 0,84

Из результатов видно, что образец 7 показал значительно лучшую ( $p < 0,01$ ) эффективность закупорки канальцев по сравнению с образцом 8, все дентинные каналы были заблокированы.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая:

- нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция;
- растворимый в воде источник кальция;
- источник фосфата и
- физиологически приемлемый носитель;

при этом нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция содержит карбонат кальция, алюминат кальция, оксалат кальция, силикат алюминия-кальция, оксид кальция, кальций карбоксиметилцеллюлозу, альгинат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты или их смеси;

нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция присутствуют в массовом соотношении (а:б) от 1:3 до 20:1;

нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция имеет размер частиц D50 от 0,01 до 3 мкм и

источник фосфата представляет собой тринатрийфосфат, мононатрийдигидрофосфат, динатрийдигидрофосфат, фосфат аммония, диаммония гидрофосфат, аммония дигидрофосфат, трикалийфосфат, монокалийдигидрофосфат, дикалийгидрофосфат или их смесь.

2. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, в которой нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция содержит по меньшей мере 80 мас.% карбоната кальция в расчете на общую массу нерастворимого и/или слаборастворимого в воде источника кальция.

3. Композиция для ухода за полостью рта по п.1 или 2, в которой нерастворимым и/или слаборастворимым в воде источником кальция является карбонат кальция.

4. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция имеет размер частиц D50 от 0,01 до 1,5 мкм.

5. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой нерастворимый и/или слаборастворимый в воде источник кальция присутствует в количестве от 0,1 до 80%, предпочтительно от 0,2 до 50% от массы композиции.

6. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой растворимый в воде источник кальция содержит хлорид кальция, нитрат кальция, ацетат кальция, лактат кальция, формиат кальция, малат кальция, пропионат кальция, бутират кальция, бикарбонат кальция, глицерофосфат кальция, глюконат кальция, аскорбат кальция или их смеси, предпочтительно хлорид кальция, нитрат кальция, глюконат кальция, глицерофосфат кальция или их смеси.

7. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция присутствуют в массовом соотношении от 1:3 до 10:1, предпочтительно от 1:1,5 до 5:1.

8. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой источником фосфата является тринатрийфосфат, мононатрийдигидрофосфат или их смесь.

9. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, в которой нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция и источник фосфата присутствуют в массовом соотношении от 1:10 до 30:1, предпочтительно от 1:5 до 20:1.

10. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, где композиция имеет pH от 4,0 до 10,0, предпочтительно от 5,0 до 8,0.

11. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, которая дополнительно содержит дисперсный отбеливающий агент.

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

13. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих 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 фазу кальция и фазу фосфата, при этом нерастворимый и/или слабо растворимый в воде источник кальция и растворимый в воде источник кальция присутствуют в фазе кальция, а источник фосфата присутствует в фазе фосфата.

15. Способ улучшения состояния зубов индивидуума, включающий стадию нанесения композиции по любому из предшествующих пунктов по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума, где улучшение состояния зубов представляет собой отбеливание и снижение чувствительности и/или реминерализацию зубов индивидуума.

