

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042995**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.14

(21) Номер заявки
202090245

(22) Дата подачи заявки
2018.06.21

(51) Int. Cl. **A61K 8/24** (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

(31) PCT/CN2017/092182; 17184164.6

(32) 2017.07.07; 2017.08.01

(33) CN; EP

(43) 2020.05.06

(86) PCT/EP2018/066525

(87) WO 2019/007695 2019.01.10

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

(72) Изобретатель:
**Грин Элисон Кэтерин (GB), Ли Сяоке,
Сунь Юэкуй, Син Хуайюн, Чжоу
Хуаньцзюнь, Ван Цзиньфан (CN)**

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

(56) WO-A1-2017080687
WO-A1-2017005431
WO-A2-2012031785
WO-A2-2013034421

(57) Раскрыта композиция для ухода за полостью рта, содержащая композитный материал и физиологически приемлемый носитель, причем композитный материал состоит из материала первого компонента, содержащего агент биоминерализации; и материала второго компонента, способного взаимодействовать с фосфат-ионами с образованием продукта реакции *in situ* кальция и фосфата, который прилипает к зубной эмали, дентину или обоим и который является реагентом для образования гидроксиапатита, и где агент биоминерализации содержит аморфный фосфат кальция, α -трикальцийфосфат, β -трикальцийфосфат, гидроксиапатит с дефицитом кальция ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$), дикальцийфосфат (CaHPO_4) дигидрат дикальцийфосфат ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), октакальций фосфат ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), тетракальций фосфат ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) или их смесь, и где материал второго компонента содержит оксид кальция, карбонат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты, силикат кальция или их смесь, при этом композитный материал представляет собой соединение, содержащее материал первого компонента и материал второго компонента, которые являются микроскопически гетерогенными, но макроскопически однородными. Изобретение предлагает также способ изготовления композиции для ухода за полостью рта, который включает следующие стадии: i) смешивание материала первого компонента с растворителем с получением суспензии; ii) нагревание суспензии до температуры от 25 до 95°C в течение от 0,5 до 3 ч; iii) добавление реагента, подходящего для образования *in situ* материала второго компонента, в суспензию с образованием реакционной смеси; iv) извлечение композитного материала из реакционной смеси; и v) объединение композитного материала с физиологически приемлемым носителем. Достижимый технический результат: получение композиции для ухода за полостью рта с улучшенными свойствами, характеризующими чувствительность и/или реминерализацию зубов.

B1**042995****042995****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта, таким как зубные пасты, порошки, жевательные резинки, жидкости для полоскания рта и т.п. В частности, настоящее изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей композитный материал, который 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 места 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.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что композиция для ухода за полостью рта, содержащая композитный материал, является более эффективной для лечения гиперчувствительности зубов. Композитный материал содержит материал первого компонента, содержащий агент биоминерализации, и материал второго компонента, способного взаимодействовать с фосфат-ионами с образованием продукта реакции *in situ* кальция и фосфата, который прилипает к зубной эмали, дентину или обоим, и является реагентом для образования гидроксиапатита. Такой композитный материал, как было обнаружено, эффективно осаждается на поверхностях зубов даже во время обычных процедур гигиены ротовой полости, такой как чистка зубов. Композиция для ухода за полостью рта 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 представляет собой соль фосфат 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.

WO 2014/056713 (Unilever) раскрывает композиции для ухода за полостью рта, содержащие гидросиликат кальция, содержащий от 20 до 70% SiO_2 по массе гидросиликата кальция, и физиологически приемлемый носитель, содержащий увлажняющие вещества, поверхностно-активное вещество, загуститель или их смесь.

Ни один из источников дополнительной информации, приведенных выше, не описывает композицию для ухода за полостью рта, содержащую композитный материал, причем композитный материал содержит материал первого компонента, содержащего агент биоминерализации, и материал второго компонента, способного взаимодействовать с фосфат-ионами с образованием продукта реакции *in situ* кальция и фосфата, который прилипает к зубной эмали, дентину или обоим, и является реагентом для образования гидроксиапатита. И, в частности, такая композиция для ухода за полостью рта обладает превосходной эффективностью закупоривания канальцев и является более эффективной для лечения гиперчувствительности 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 двух минут.

Размер частиц.

"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. Размер частиц может быть измерен, например, посредством динамического рассеяния света (DLS).

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 частей по массе композиции равномерно диспергированы и/или растворены в 20 массовых частях 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 сек, 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 1,5%, и предпочтительно меньше чем 1,0%, и более предпочтительно меньше чем 0,75%, и еще более предпочтительно меньше чем 0,5%, и даже более предпочтительно меньше чем 0,1%, и наиболее предпочтительно от 0,0 до 0,01 мас.% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта, включая все поддиапазоны 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 1,5%, предпочтительно от 0,0 до 0,75% от общей массы композиции для ухода за полостью рта.

Вязкость.

Вязкость зубной пасты представляет собой величину, измеренную при комнатной температуре (25°C) с помощью вискозиметра Брукфилда, шпиндель № 4 и при скорости 5 об/мин. Результаты выражаются 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, а предпочтительно от 75 нм до 10 мкм и наиболее предпочтительно от 150 нм до 5 мкм, включая все диапазоны в указанных интервалах), 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 не обязательно являются исчерпывающими.

Предполагается, что описание изобретения, представленное в настоящем документе, охватывает все варианты осуществления, представленные в пунктах формулы изобретения как множественно зависимые друг от друга, независимо от того факта, что пункты формулы изобретения могут не иметь 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:

- а) композитный материал;
- б) физиологически приемлемый носитель; где композитный материал содержит:
 - (i) материал первого компонента, содержащий агент биоминерализации; и
 - (ii) материал второго компонента, способный взаимодействовать с фосфат-ионами с образованием продукта реакции *in situ* кальция и фосфата, который прилипает к зубной эмали, дентину или обоим и который является реагентом для образования гидроксиапатита; и

где агент биоминерализации содержит аморфный фосфат кальция, α -трикальцийфосфат, β -трикальцийфосфат, гидроксиапатит с дефицитом кальция ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$), дикальцийфосфат (CaHPO_4) дигидрат дикальцийфосфат ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), октакальцийфосфат ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), тетракальций фосфат ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) 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.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления композиции для ухода за полостью рта, включающему следующие стадии:

- i) смешивание материала первого компонента с растворителем с получением суспензии;
- ii) нагревание суспензии до температуры от 25 до 95°C в течение 0,5-3 ч;
- iii) добавление в суспензию реагента, подходящего для образования *in situ* материала второго компонента, с образованием реакционной смеси;
- iv) извлечение композитного материала из реакционной смеси; и
- v) объединение композитного материала с физиологически приемлемым носителем.

Способ по четвертому аспекту является особенно подходящим для изготовления композиции по первому аспекту. Таким образом, настоящее изобретение также обеспечивает композицию для ухода за полостью рта по первому аспекту, которая получена и/или может быть получена с помощью способа по четвертому аспекту изобретения.

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

Подробное описание изобретения

Теперь было обнаружено, что композиция для ухода за полостью рта, содержащая композитный материал, является более эффективной для лечения гиперчувствительности зубов. Единственное ограничение в отношении композитного материала, который может быть использован в настоящем изобретении, заключается в том, что он является подходящим для применения в ротовой полости. Кроме того, такая композиция может также повышать эффективность реминерализации зубов и/или отложение полезных агентов на поверхностях зубов, чтобы дополнительно приносить пользу зубам индивидуума.

Композитный материал представляет собой соединение, содержащее материал первого компонента и материал второго компонента, которые являются микроскопически гетерогенными, но макроскопически гомогенными. Материал первого компонента отличается от материала второго компонента. Как правило, материал первого компонента композитного материала содержит агент биоминерализации, который является подходящим для улучшения реминерализации зубов. Особенно подходящий агент биоминерализации представляет собой аморфный фосфат кальция, α -трикальцийфосфат, β -трикальцийфосфат, гидроксиапатит с дефицитом кальция ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$), дикальцийфосфат (CaHPO_4) дигидрат дикальцийфосфат ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), октакальций фосфат ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), тетракальций фосфат ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) или их смесь.

Предпочтительно материал первого компонента содержит гидроксиапатит. В особенно предпочтительном варианте осуществления материал первого компонента содержит по меньшей мере 50% по массе гидроксиапатита и наиболее предпочтительно от 60 до 100% по массе гидроксиапатита в расчете на общую массу материала первого компонента. В другом особенно предпочтительном варианте осуществ-

ления материал первого компонента представляет собой гидроксиапатит.

Как правило, композитный материал содержит материал первого компонента в количестве от 3 до 98%, более предпочтительно от 20 до 90% и наиболее предпочтительно от 50 до 80% по массе композитного материала в расчете на общую массу композитного материала и включая все диапазоны в указанных интервалах.

Материал второго компонента содержит материал, подходящий для прилипания к зубной эмали, дентину или обоим. В предпочтительном варианте осуществления материал второго компонента взаимодействует с фосфат-ионами с образованием продукта реакции *in situ* кальция и фосфата, который прилипает к зубной эмали, дентину или обоим, и который является реагентом для образования гидроксиапатита. "Прилипает", как используется в настоящем документе, включает присоединение и/или эффективное сцепление с поверхностями зубов в результате взаимодействия между элементами в материале второго компонента и элементами в зубах.

Как правило, материал второго компонента содержит элемент кальций и, необязательно, другие металлы, такие как калий, натрий, алюминий, магний, а также их смеси, тем самым обеспечиваются такие необязательные металлы, как, например, сульфаты, лактаты, оксиды, карбонаты или силикаты. Необязательно, материалом второго компонента может являться оксид алюминия или диоксид кремния. В предпочтительном варианте осуществления материал второго компонента является подходящим для обеспечения биологического или химического улучшения зубов, которое является длительным (например, приводит к образованию гидроксиапатита). Предпочтительно, используемый материал второго компонента 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 материале второго компонента. В особенно предпочтительном варианте осуществления металл в материале второго компонента представляет собой от 80 до 100% по массе элементарного кальция в расчете на общую массу металла в материале второго компонента и включая все диапазоны в указанных интервалах. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления материал первого компонента и материал второго компонента являются слабо растворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В особенно желательном варианте осуществления материал второго компонента может содержать, например, оксид кальция, карбонат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты, силикат кальция, их смесь или т.п. В другом желательном варианте осуществления источник кальция в материале второго компонента будет содержать силикат кальция. Эти соединения также являются пригодными для включения в качестве реагентов для источников кальция при изготовлении композитного материала по данному изобретению. Аналогичные соли с натрием, магнием, стронцием, алюминием и калием вместо кальция можно, например, использовать в качестве реагентов для обеспечения анионной части материала второго компонента во время изготовления композитного материала.

В еще одном предпочтительном варианте осуществления материал второго компонента может содержать элемент кальций, который происходит из нерастворимого силиката кальция, присутствующего в качестве материала оксида кальция-диоксида кремния (CaO-SiO_2), который описан в международных патентных заявках, опубликованных как WO 2008/015117 и WO 2008/068248.

Когда в качестве материала второго компонента используется силикат 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 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.

Предпочтительный материал, используемый в данном изобретении для доставки кальция и образования материала второго компонента композитного материала, может находиться в кристаллическом или аморфном состоянии. В часто предпочтительном варианте осуществления материал для доставки кальция для второго компонента находится в мезопористом состоянии, то есть источником является материал, имеющий поры с диаметрами от 1 нм до 1 мкм. Мезопористый силикат кальция (MCS) часто является предпочтительным.

MCS, который может быть использован в материале второго компонента в данном изобретении, может быть получен путем объединения соли кальция (например, хлорида кальция, карбоната кальция, гидроксида кальция), силикатного реагента, подобного силикату (например, силикат натрия, силикат калия, тетраэтилортосиликат или тетраэтилсиликат), и структурообразующего агента с получением твердого вещества, пригодного для кальцинирования. Более подробное описание способа, который может быть выполнен для изготовления MCS, пригодного для использования в данном изобретении, представлено в вышеупомянутой международной патентной заявке, опубликованной как WO 2008/015117.

В часто желаемом варианте осуществления материал второго компонента может быть образован из CaO-SiO_2 .

Композитный материал предпочтительно представляет собой частицы, так как это обеспечивает максимальную площадь поверхности для контакта с зубной тканью. Как правило, композитный материал

имеет размер от 10 нм до менее 50 мкм и более предпочтительно от 50 нм до 10 мкм, и наиболее предпочтительно от 100 нм до 5 мкм, включая все диапазоны в указанных интервалах.

Как правило, композитный материал содержит материал первого компонента и материал второго компонента в массовом соотношении от 1:10 до 10:1, более предпочтительно от 1:3 до 5:1 и наиболее предпочтительно от 1:1 до 3:1.

Как правило, композиция для ухода за полостью рта по настоящему изобретению содержит от 0,25 до 60% и более предпочтительно от 0,5 до 40%, и наиболее предпочтительно от 1 до 30% по массе композитного материала в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных интервалах.

В другом особенно предпочтительном варианте осуществления композитный материал может быть дополнен дополнительным источником металла, таким как источник кальция. Такой дополнительный источник металла может быть идентичным источнику, используемому в качестве материала второго компонента композитного материала, такому как силикат кальция, оксид кальция или их смесь. В случае добавления содержания дополнительного источника металла обычно составляет от 0,1 до 50%, более предпочтительно от 0,2 до 30%, наиболее предпочтительно от 1 до 20% в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта и включая все диапазоны в указанных интервалах.

В одном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта может, по существу, не содержать источник фосфата. Это является особенно предпочтительным, когда композиция представляет собой однофазную водную композицию (т.е. содержит более чем 1,5% воды, предпочтительно более чем 5% воды, более предпочтительно более чем 10% воды и наиболее предпочтительно от 20 до 90% воды по массе композиции). Присутствие композитного материала и источников фосфата в однофазной водной композиции может привести к преждевременной реакции композитного материала и фосфата, и возникновению нестабильности продукта.

Для определенных композиций, в особенности безводных композиций (т.е. композиций, по существу, не содержащих воду) или двухфазных водных композиций, предпочтительно добавлять в композицию для ухода за полостью рта источник фосфата в целях содействия образованию *in situ* фосфата кальция.

Источник фосфата, который может быть использован в данном изобретении, ограничивается только в той степени, в которой он может быть применен в композиции, подходящей для использования в ротовой полости. Иллюстративные примеры типов источника фосфата, подходящего для использования в данном изобретении, включают тринатрийфосфат, мононатрийдигидрофосфат, динатрийгидрофосфат, тринатрийфосфат, монокалийдигидрофосфат, дикалийгидрофосфат, фосфат аммония, диаммония гидрофосфат, дигидрофосфат аммония, их смеси или т.п. Источник фосфата предпочтительно является водорастворимым.

В случае использования, содержание источника фосфата обычно составляет от 0,5 до 40% и более предпочтительно от 1 до 30%, и наиболее предпочтительно от 2 до 20% по массе композиции для ухода за полостью рта в расчете на общую массу композиции для ухода за полостью рта, и включая все диапазоны в указанных интервалах. В предпочтительном варианте осуществления используемый источник фосфата представляет собой тринатрийфосфат и мононатрийдигидрофосфат при массовом соотношении между тринатрийфосфатом и мононатрийдигидрофосфатом в диапазоне от 1:4 до 4:1, предпочтительно от 1:3 до 3:1, а наиболее предпочтительно от 1:2 до 2:1, включая все соотношения в указанных пределах. В другом предпочтительном варианте осуществления используемый источник фосфата представляет собой или, по меньшей мере, содержит дигидрофосфат натрия.

Композиция для ухода за полостью рта предпочтительно характеризуется значением pH, большим чем 5,0. В случае чрезмерно низкого значения pH композиции это может уменьшить значение pH в полости рта таким образом, что образование фосфата кальция *in situ* задерживается. Поэтому предпочтительно, чтобы значение pH композиции для ухода за полостью рта находилось в диапазоне от 5,5 до 11,0, более предпочтительно от 6,0 до 10,5 и наиболее предпочтительно от 6,5 до 9,0.

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 C₈-C₁₈ алкилсульфаты (например, лаурилсульфат натрия), C₈-C₁₈ алкилсульфосукцинаты (например, диоктилсульфосукцинат натрия), C₈-C₁₈ алкилсульфоацетаты (такие как лаурилсульфоацетат натрия), C₈-C₁₈ алкилсаркозинаты (такие как лаурилсаркозинат натрия), C₈-C₁₈ алкилфосфаты (которые могут необязательно содержать до 10 звеньев этиленоксида и/или пропиленоксида) и сульфатированные моноглицириды. Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают неионогенные поверхностно-активные вещества, такие

как необязательно полиэтокселированные сорбитановые сложные эфиры жирных кислот, этокселированные 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 описанных выше 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 (поперечносшитые акрилаты) и их смеси.

Обычно ксантановая камедь и/или натрий-карбоксиметилцеллюлоза и/или карбомер являются предпочтительными. В случае использования карбомера желательными являются продукты, имеющие среднемассовую 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 приблизительно 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%, более предпочтительно от 0,1 до 9% и наиболее предпочтительно от 0,1 до 5% по массе композиции для ухода за полостью рта в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных 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 сантипуаз и предпочтительно от 60000 до 170000 сантипуаз, и наиболее предпочтительно от 65000 до 165000 сантипуаз.

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% по массе композиции для ухода за полостью рта. Более предпочтительно содержание увлажняющего вещества составляет от 25 до 80% и наиболее предпочтительно от 30 до 60% по массе композиции в расчете на общую массу композиции и включая все диапазоны в указанных 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 пригодны для применения во рту. Полезные агенты присутствуют в композиции для ухода за полостью рта дополнительно к композитному материалу, который включен 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, 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 цветного тона, h , в системе CIELAB от 220 до 320 градусов. Эти пигменты могут быть выбраны из одного или нескольких из пигментов, перечисленных в справочной базе данных Color Index International, которые приведены как от пигмента синего 1 до пигмента синего 83, и от пигмента фиолетового 1 до пигмента 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, полой сферы и оксида цинка. 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 цинка соли, включая оксид цинка, хлорид цинка, ацетат цинка, аскорбат цинка, сульфат цинка, нитрат цинка, цитрат цинка, лактат цинка, пероксид цинка, фторид цинка, сульфат цинка-аммония, бромид цинка, йодид цинка, глюконат цинка, тартрат цинка, сукцинат цинка, формиат цинка, фенолсульфонат цинка, салицилат цинка, глицерофосфат цинка или их смесь. 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 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 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 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 комбинацию в количестве по меньшей мере 50% по массе отбеливающего агента и более предпочтительно по меньшей мере 70%, еще более предпочтительно от 80 до 100%, и наиболее предпочтительно от 85 до 95%. В особенно предпочтительном варианте осуществления содержание отбеливающего агента 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 включая все диапазоны в указанных интервалах. В другом особенно предпочтительном варианте осуществления отбеливающие агенты в виде частиц являются слабо растворимыми или нерастворимыми в воде, но наиболее предпочтительно нерастворимыми в воде.

В предпочтительном варианте осуществления отбеливающие агенты в виде частиц представляют собой композитные частицы. "Композитные частицы", используемые в настоящем документе, означают частицу, содержащую сердцевину в качестве первого компонента и покрытие в качестве второго компонента, причем сердцевина и покрытие состоят из разных материалов. Показатель преломления композитной частицы, содержащей более чем один материал, может быть вычислен на основе показателей преломления и объемных фракций компонентов, используя теорию эффективной среды, как описано, например, в WO 2009/023353.

Композитная частица содержит 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 кон-

кретно 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 металла, такой как диоксид титана (TiO_2), оксид цинка (ZnO), диоксид циркония (ZrO_2) или их комбинацию. Кроме того, сердцевина композитной частицы может также содержать оксиды неметаллов, такие как титанат стронция и сульфид цинка. В особенно предпочтительном варианте осуществления сердцевина содержит по меньшей мере 50% по массе диоксида титана и наиболее предпочтительно от 60 до 100% по массе диоксида титана в расчете на общую массу сердцевины в качестве первого компонента.

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. В особенно желательном варианте осуществления покрытие в качестве второго компонента может содержать, например, фосфат кальция, оксид кальция, карбонат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, альгинат кальция, соли кальция лимонной кислоты, силикат кальция, их смесь или т.п. В другом желательном варианте осуществления источник кальция в покрытии представляет собой силикат кальция.

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 50 мкм и предпочтительно от 75 нм до менее 10 мкм. В особенно предпочтительном варианте осуществления диаметр частиц составляет от 100 нм до 5 мкм, включая все диапазоны в указанных интервалах. 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 ядро, включая все диапазоны в указанных интервалах.

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% 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 в указанных интервалах.

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% по массе композиции и предпочтительно от 0,0 до 15% по массе, и наиболее предпочтительно от 0,01 до 12% по массе композиции, включая все диапазоны в указанных интервалах.

Композицию для ухода за полостью рта по данному 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 случае, когда желателен продукт для ухода за полостью рта, содержащий источник фосфата, в одном предпочтительном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта представляет собой однофазную безводную композицию, которая по существу не содержит воду для предотвращения преждевременной реакции между композитным материалом и источником фосфата.

В другом предпочтительном варианте осуществления композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, содержащую первую фазу и вторую фазу, причем композитный материал присутствует в первой фазе, а источник фосфата присутствует во второй фазе. 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, первая фаза и вторая фаза 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 первой фазы и второй фазы 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 первой фазы и второе отделение для второй фазы, 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 первую фазу, а оболочка представляет собой вторую фазу.

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 из тубы как одну, причем такое выдавливание называется "контактным выдавливанием". 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, одна является первой фазой, а другая является второй фазой. Средства доставки могут включать ватную палочку или подложку, на которую наносят первую фазу и вторую фазу, до приведения в контакт подложки с зубами.

Композитный материал по настоящему изобретению может быть получен путем смешивания материала первого компонента с растворителем с получением суспензии. Подходящий растворитель содержит воду, низкомолекулярные спирты, такие как C_{2-6} алканола, низкомолекулярные кетоны, такие как ацетон, или их смеси. Предпочтительно растворителем является вода. Суспензию нагревают до температуры от 25 до 95°C и предпочтительно от 40 до 90°C и наиболее предпочтительно от 50 до 80°C, включая все диапазоны в указанных интервалах. Во время нагревания к нагретой суспензии добавляют реагент для анионной части материала второго компонента. После добавления реагента для анионной части суспензию инкубируют в течение от 0,5 до 3 часов и предпочтительно от 1 до 2,5 часов при щелочном pH (предпочтительно при pH от 7 до 11 и наиболее предпочтительно от 8 до 10). Подходящий реагент для анионной части материала второго компонента содержит силикат натрия, силикат калия, альгинат натрия, сульфат натрия, тетраэтилортосиликат или их смеси. Затем к суспензии добавляют реагент для катионной части материала второго компонента, такой как ионы кальция. Подходящий реагент для катионной части материала второго компонента представляет собой глюконат кальция, оксид кальция, лактат кальция, ацетат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, хлорид кальция, хлорид калия, хлорид магния, хлорид стронция, хлорид алюминия или их смеси. Полученную смесь инкубируют в течение от 0,5 до 3 часов, предпочтительно от 1 до 2,5 часов, и выдерживают в течение ночи. Полученный композитный материал может быть извлечен обычными методами, включая фильтрацию и/или центрифугирование, и затем высушен.

Композиции для ухода за полостью рта по настоящему изобретению получают обычными способами изготовления композиций для ухода за полостью рта, которые включают смешивание ингредиентов при умеренном сдвиге и атмосферном давлении.

Обычно композиция может быть упакована. В виде зубной пасты или гелевой формы композиция может быть упакована в обычную слоистую пластиковую, 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 к чувствительной зоне.

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 одной секунды до 20 часов. Более предпочтительно от 1 сек до 10 часов, еще более предпочтительно от 10 сек до 1 часа и наиболее предпочтительно от 30 сек 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 период времени, составляющий от 3 мин до 10 ч, более предпочтительно от 3 мин до 8 ч. Нанесение можно проводить ежедневно.

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

Примеры

Пример 1.

Этот пример демонстрирует улучшенную закупорку дентинных канальцев путем использования композитного материала. Все количества ингредиентов выражены в массовых процентах от общей массы композиции и как уровень активного ингредиента.

Таблица 1

Ингредиент	Образцы			
	1	2	3	4
НАР	5,0	--	3,6	--
Силикат кальция	--	--	1,4	5,0
Композитный материал НАР/силикат кальция	--	5,0	--	--
Глицерин	95,0	95,0	95,0	95,0

Способы.

Изготовление композитного материала.

5 г порошка гидроксиапатита добавляли в 100 мл дистиллированной воды с образованием суспензии. После гомогенизации со скоростью 5000 об/мин в течение 10 мин суспензию непрерывно перемешивали, поддерживая при температуре 70°C с помощью мешалки ИКА. Через 0,5 часа в суспензию по каплям добавляли 16,7 мл 1М силиката натрия, и pH суспензии поддерживали в диапазоне 8,5-9,5 с использованием 1М соляной кислоты. После добавления силиката натрия суспензию инкубировали в течение 2 часов. Затем нагревание отключали и суспензию продолжали перемешивать. В суспензию добавляли 1,24 г порошка гидроксида кальция, затем полученную смесь перемешивали в течение 2 часов и выдерживали в течение ночи. Композитный материал промывали и собирали методом центрифугирования.

Изготовление образцов.

Для оценки эффективности закупорки дентинных канальцев тестируемый образец смешивали с водой в соотношении 4 г на 8 мл воды для изготовления суспензии. Диски дентина человека эродировали 37%-ной фосфорной кислотой в течение 1 мин, затем их обрабатывали различными суспензиями посредством чистки щеткой, следуя тому же протоколу. Восемь дисков дентина человека разделяли на четыре группы (n=2). Диски дентина чистили суспензией с помощью машинки для чистки зубов, снабженной зубными щетками. Нагрузка на чистку зубов составляла $170 \text{ г} \pm 5 \text{ г}$, а 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 споласкивали деионизированной водой. Затем дентинные диски споласкивали дистиллированной водой и помещали в имитированную жидкость ротовой полости (SOF) в условиях встряхивания на водяной бане при 37°C и 60,0 об/мин в течение по меньшей мере 3 ч. 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 3 и 7 раз.

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

Таблица 2

Ингредиент	Кол-во/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 для оценки закупорки 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. Закупорку канальцев оценивают в соответствии со стандартами, описанными в табл. 3. Измерение проводят для двух дентинных дисков каждой тестируемой группы.

Таблица 3

Балл	Закупорка каналов
0	Все дентинные каналы открыты
1	<20% дентинных каналов полностью закупорено
2	20-50% дентинных каналов полностью закупорено
3	50-80% дентинных каналов полностью закупорено
4	80-100% дентинных каналов полностью закупорено
5	Все дентинные каналы полностью закупорены

Результаты.

Изображения SEM (сканирующая электронная микроскопия) дентинных дисков получали после чисток 3 и 7 раз. Изображения подвергали анализу и оценке. Результаты сведены в табл. 4 (ошибка представляет стандартное отклонение для повторных измерений).

Таблица 4

Оценка закупорки каналов	Образцы			
	1	2	3	4
3 чистки	2,0 ± 0,82	4,7 ± 0,48	2,4 ± 0,52	1,1 ± 0,32
7 чисток	3,9 ± 0,74	4,8 ± 0,42	3,6 ± 0,52	2,0 ± 0,67

Результаты показали, что образец 2, содержащий композитный материал, имел значительно лучшую ($p < 0,01$) эффективность закупорки каналов по сравнению с другими образцами после чисток 3 или 7 раз. Изображения SEM ясно показали, что почти все дентинные каналы были значительно закупорены после обработки Образцом 2.

Пример 2.

В этом примере продемонстрирована улучшенная закупорка дентинных каналов при использовании в композициях композитного материала. Все количества ингредиентов выражены в массовых процентах от общей массы композиции и как уровень активного ингредиента.

Таблица 5

Ингредиенты	Образцы	
	5	6
Глицерин	66,84	66,84
Монофторфосфат натрия	1,11	1,11
Сахарин натрия	0,25	0,25
Силикат кальция ^a	15,00	--
Композитный материал НАР/силикаткальция	--	15,00
Дигидрофосфат мононатрия	3,20	3,20
Тринатрийфосфат	3,80	3,80
Лаурилсульфат натрия	2,00	2,00
Абразив на основе диоксида кремния ^b	6,00	6,00
Абразив на основе диоксида кремния ^c	0,50	0,50
Ксантановая камедь	0,10	0,10
Ароматизатор	1,20	1,20

^a Коммерчески доступный силикат кальция (CaSiO_3) под торговым наименованием Sorbosis CA40 от фирмы PQ Corporation.

^b Коммерчески доступный диоксид кремния под торговым наименованием Sorbosis AC77 от фирмы PQ Corporation.

^c Коммерчески доступный диоксид кремния под торговым наименованием Sorbosis AC43 от фирмы PQ Corporation.

Сравнительный образец А представляет собой коммерческую зубную пасту против чувствительности, обладающую, как заявлено, удовлетворительными свойствами по восстановлению зубов, которая содержит глицерин, PEG-400, диоксид кремния, кальция натрия фосфосиликат, лаурилсульфат натрия, монофторфосфат натрия, ароматическое вещество, диоксид титана, карбомер, ацесульфам калия.

Способы.

Такой же протокол использовали для оценки эффективности закупорки дентинных каналов, как описано в примере 1. Диски дентина чистили 3 и 7 раз.

Результаты.

Изображения SEM (сканирующая электронная микроскопия) дентинных дисков получали после чисток 3 и 7 раз. Изображения подвергали анализу и оценке. Результаты сведены в табл. 6 (ошибка представляет стандартное отклонение для повторных измерений).

Таблица 6

Оценка канальцев закупорки	Образцы		
	А	5	6
3 чистки	$1,5 \pm 0,71$	$1,3 \pm 0,48$	$2,3 \pm 0,95$
7 чисток	$2,2 \pm 1,23$	$2,2 \pm 0,79$	$3,9 \pm 0,57$

После 7 чисток получали изображения SEM дентинных дисков. Образец 6, содержащий композитный материал, имел значительно лучшую ($p < 0,01$) эффективность закупорки канальцев по сравнению с другими образцами. На видах сверху на изображениях SEM видно, что образец 6 показал хорошее осаждение на поверхностях дентина, и дентинные каналы были значительно закупорены.

Пример 3.

В этом примере продемонстрировано улучшенное осаждение на поверхностях зубов при использовании композитного материала в композициях. Используемые в данном примере образцы представляли собой образцы А, 5 и 6, как описано в примере 2.

Способы.

Такой же протокол использовали для оценки эффективности закупорки дентинных канальцев, как описано в примере 1, за исключением того, что блоки бычьей эмали использовали вместо дисков дентина. Эмалевые блоки чистили 28 раз.

Результаты.

SEM-изображения поверхностей эмалевых блоков получали после 28 чисток. На виде сверху на SEM-изображениях видно, что образец 6, содержащий композитный материал, показал лучшее осаждение на поверхностях эмали, чем другие образцы. Кроме того, соответствующие SEM-изображения поперечного сечения показали, что гораздо более толстый новый слой образовался на поверхностях эмали после обработки Образцом 6 по сравнению с поверхностями эмали, обработанными Образцом 5, в то время как эмалевые блоки, обработанные Образцом А, не имели слоя, образованного на своих поверхностях. Анализ с использованием EDX позволил идентифицировать элементы Si, Ca и P в новом слое, что указывает на то, что композитный материал вызвал хорошую реминерализацию зубов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая:

а) композитный материал;

б) физиологически приемлемый носитель;

где композитный материал содержит:

(i) материал первого компонента, содержащий агент биоминерализации; и

(ii) материал второго компонента, способный взаимодействовать с фосфат-ионами с образованием продукта реакции *in situ* кальция и фосфата, который прилипает к зубной эмали, дентину или обоим, и который является реагентом для образования гидроксиапатита;

где агент биоминерализации содержит аморфный фосфат кальция, α -трикальцийфосфат, β -трикальцийфосфат, гидроксиапатит с дефицитом кальция ($\text{Ca}_9(\text{HPO}_4)(\text{PO}_4)_5\text{OH}$), дикальцийфосфат (CaHPO_4) дигидрат дикальцийфосфат ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), гидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), октакальцийфосфат ($\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), тетракальцийфосфат ($\text{Ca}_4(\text{PO}_4)_2\text{O}$) или их смесь; и

где материал второго компонента содержит оксид кальция, карбонат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, альгинат кальция, кальциевые соли лимонной кислоты, силикат кальция или их смесь;

где композитный материал представляет собой соединение, содержащее материал первого компонента и материал второго компонента, которые являются микроскопически гетерогенными, но макроскопически гомогенными.

2. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, отличающаяся тем, что агент биоминерализации представляет собой гидроксиапатит.

3. Композиция для ухода за полостью рта по п.1 или 2, отличающаяся тем, что композитный материал содержит материал первого компонента в количестве от 3 до 98%, предпочтительно от 20 до 90% по массе композитного материала.

4. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что материал второго компонента содержит силикат кальция.

5. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композитный материал имеет размер частиц в диапазоне от 50 нм до 10 мкм, предпочтительно от 100 нм до 5 мкм.

6. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композитный материал содержит материал первого компонента и материал второго компонента в массовом соотношении от 1:10 до 10:1, предпочтительно от 1:3 до 5:1.

7. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композитный материал присутствует в количестве от 0,25 до 60% по массе композиции, пред-

почтительно от 0,5 до 40% по массе композиции.

8. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит источник фосфата, выбранный из тринатрийфосфата, мононатрийдигидрофосфата, динатрийгидрофосфата, фосфата аммония, диаммония гидрофосфата, дигидрофосфата аммония, трикалийфосфата, монокалийдигидрофосфата, дикалийгидрофосфата или их смеси, предпочтительно тринатрийфосфата, мононатрий дигидрофосфата или их смеси.

9. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит источник металла, предпочтительно силикат кальция, оксид кальция или их смесь.

10. Композиция для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит полезный агент, предпочтительно диоксид титана, покрытый силикатом кальция.

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

12. Композиция для ухода за полостью рта по любому из пп.8-10, отличающаяся тем, что композиция для ухода за полостью рта представляет собой двухфазную композицию, содержащую первую фазу и вторую фазу, причем композитный материал присутствует в первой фазе и источник фосфата присутствует во второй фазе.

13. Способ изготовления композиции для ухода за полостью рта по любому из предшествующих пунктов, включающий следующие стадии:

- i) смешивание материала первого компонента с растворителем с получением суспензии;
- ii) нагревание суспензии до температуры от 25 до 95°C в течение от 0,5 до 3 ч;
- iii) добавление реагента, подходящего для образования *in situ* материала второго компонента, в суспензию с образованием реакционной смеси;
- iv) извлечение композитного материала из реакционной смеси; и
- v) объединение композитного материала с физиологически приемлемым носителем.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что реагент, подходящий для анионной части материала второго компонента, содержит силикат натрия, силикат калия, альгинат натрия, сульфат натрия, тетраэтилортосиликат или их смеси, и при этом реагент, подходящий для катионной части материала второго компонента, содержит глюконат кальция, оксид кальция, лактат кальция, ацетат кальция, гидроксид кальция, сульфат кальция, карбоксиметилцеллюлозу кальция, хлорид кальция, хлорид калия, хлорид магния, хлорид стронция, хлорид алюминия или их смеси.

15. Способ уменьшения чувствительности и/или реминерализации и/или отбеливания зубов индивидуума, включающий нанесение композиции по любому из пп.1-12 по меньшей мере на одну поверхность зубов индивидуума.

