



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 493 812** (13) **C2**

(51) МПК  
**A61K 6/02** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01)  
**A61K 8/21** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)  
**A61P 1/02** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010137322/15, 06.02.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
06.02.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
08.02.2008 US 61/027,425

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2012 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 27.09.2013 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **JORGE L. CASTILLO et al. Evaluation of fluoride release from commercially available fluoride varnishes. JADA, 2001, vol.132, pp.1389-1392. WO 2005077326 A1, 25.08.2005. WO 2000/078270 A1, 28.12.2000. JP 2002-097125 A, 02.04.2002. RU 2238078 C1, 20.10.2004. US 6524558 B2, 25.02.2003. EP 1263347 B1, 16.05.2007. US 5369142 A, 29.11.1994. US (см. прод.)**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 08.09.2010

(86) Заявка РСТ:  
US 2009/033312 (06.02.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/100283 (13.08.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**ПРЕНСАЙП Майкл (US),  
КОХЛИ Раджниш (US),  
РОБИНСОН Ричард (US),  
САЛЛИВАН Ричард (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)**

## (54) ЗУБНОЙ ГЕРМЕТИК

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к зубным герметикам и способам их использования. Состав зубного герметика в виде лака включает аргинин в свободной форме или в форме соли, канифоль, белый пчелиный воск, мастику, шеллак и источник фторид-ионов, который присутствует в составе в

концентрации, по меньшей мере, 12 вес.% и выбран из группы, включающей фторид олова, натрия монофторфосфат, натрия фторсиликат, аммония фторсиликат, амина фторид, алюминия фторид, натрия гидрофторид, натрия фторид, кальция фторид, магния фторид и калия фторид. Предлагаются также способ лечения чувствительных зубов,

включающий нанесение указанного состава герметика в виде лака на зуб человека, нуждающегося в лечении, и применение указанного способа для улучшения состояния здоровья полости рта. Применение аргинина в вышеуказанном составе зубного герметика позволяет использовать фторид-ионы в

большем количестве, чем обычно используется в зубных лаках, без побочных эффектов, связанных с переизбытком фторид-ионов. Состав герметика способен обеспечить регулируемое непрерывное поступление лекарства. 3 н. и 9 з.п. ф-лы, 2 пр.

(56) (продолжение):

20050266380 A1, 01.12.2005. US 20070238808 A1, 11.10.2007. WO 97/32565 A1, 12.09.1997. US 5747004 A, 05.05.1998. МАШКОВСКИЙ М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей, т.2, 14-е издание. - М.: ООО "Новая Волна", 2001, с.159.

R U 2 4 9 3 8 1 2 C 2

R U 2 4 9 3 8 1 2 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 6/02* (2006.01)*A61K 8/44* (2006.01)*A61K 8/21* (2006.01)*A61K 31/198* (2006.01)*A61P 1/02* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010137322/15, 06.02.2009**

(24) Effective date for property rights:

**06.02.2009**

Priority:

(30) Convention priority:

**08.02.2008 US 61/027,425**(43) Application published: **20.03.2012 Bull. 8**(45) Date of publication: **27.09.2013 Bull. 27**(85) Commencement of national phase: **08.09.2010**

(86) PCT application:

**US 2009/033312 (06.02.2009)**

(87) PCT publication:

**WO 2009/100283 (13.08.2009)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**PRENSAJP Majkl (US),  
KOKhLI Radzhnish (US),  
ROBINSON Richard (US),  
SALLIVAN Richard (US)**

(73) Proprietor(s):

**KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)****(54) DENTAL SEAL**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to dental seals and methods of their application. Composition of dental seal in form of varnish includes arginine in free form or in form of salt, rosin, white beeswax, mastic, shellac and source of fluoride ions, which is present in composition in concentration, at least 12 wt %, and is selected from group, including tin fluoride, sodium monofluorophosphate, sodium fluorosilicate, ammonium fluorosilicate, amine fluoride, aluminium fluoride, sodium hydrofluoride, sodium fluoride, calcium fluoride, magnesium fluoride and potassium

fluoride. Also claimed is method of treating sensitive teeth, which includes application of said seal composition in form of varnish on tooth of person, requiring treatment, and application of claimed method for improvement of oral cavity health. Application of arginine in said composition of dental seal makes it possible to use fluoride-ions in a larger quantity than is usually used in dental varnishes, without side effects, associated with excess of fluoride-ions.

EFFECT: composition of seal makes it possible to ensure regulated continuous supply of medication.

12 cl, 2 ex

## Область техники

Настоящее изобретение относится к зубным герметикам, включающим основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли, которая может использоваться, чтобы предотвращать деминерализацию зубов, облегчать боль и/или чувствительность зубов пациента, и обеспечивать другие преимущества. Герметики могут включать полимерные покрытия, лаки и пены, чтобы покрывать зубы и/или стоматологические приспособления в течение длительных периодов.

## Предшествующий уровень техники

Зубной кариес заключается в деминерализации зуба, вызванной бактериями. На ранних стадиях кариеса на зубе развивается белое пятно и, если болезнь не останавливают и не лечат, поверхность эмали разрушается, образуя повреждение. Это может затем привести к гниению, и в конечном счете, к крошению зуба. Известно, что развитие зубного кариеса может быть уменьшено посредством различных факторов, таких как диета и гигиена рта, антимикробное лечение и обеспечение зуба фторидом.

Чувствительность зубов также является обычной проблемой, влияющей на детей и взрослых. Вообще, чувствительность зубов может быть вызвана рецессией десны, обнажением дентина из-за эрозии или истирания, или периодонтальной хирургией, которая включает выравнивание поверхности корней. Такие условия оставляют дентинный каналец ткани склонным к раздражению химическими, бактериальными, механическими или тепловыми стимулами. Примеры стимулов включают теплоту, холод и сладкие продукты. Считается, что чувствительность зубов происходит от нервных окончаний пульпы, возбужденных потоком текучей среды через открытые дентинные каналцы.

Лечение, направленное на облегчение боли, связанной с чувствительными зубами, обычно сосредотачивается на том, чтобы заблокировать доступ к дентинным каналцам, чтобы препятствовать тому, чтобы стимулы вызвали боль и чувствительность. Было разработано много методов лечения, которые включают применение неорганических или органических компонентов, разработанных, чтобы закупорить или иначе заблокировать дентинные каналцы на ограниченный срок. Недостатком такого лечения является то, что нормальные привычки, такие как потребление определенных продуктов (например, продуктов с высоким содержанием кислот) или чистка щеткой могут сводить на нет лечение. Недавно, тестирование показало, что повышенные уровни фторида в ротовой полости могут также использоваться для лечения зубной чувствительности (Toumba и Andreadis).

Текущие методы введения фторида для профилактики кариеса включают фторирование питьевой воды, прием фторидсодержащих таблеток, включение соединения фтора в жидкости для полоскания рта, зубные пасты и продукты, местное применение фторидсодержащих растворов, гелей и лаков, и недавно, включение фторидсодержащих соединений в зубные материалы и устройства.

Фактические данные поддерживают концепцию частых применений относительно низких концентраций фторид-ионов для профилактики кариеса и лечения чувствительных зубов. Система замедленного и регулируемого выделения могла бы помочь достигнуть этой цели.

Аргинин и другие основные аминокислоты были предложены для ухода за ротовой полостью и, как полагают, имеют значительное преимущество в борьбе с образованием полости повреждения и с чувствительностью зубов. Комбинация этих основных аминокислот с минералами, полезными в уходе за ротовой полостью, например, соединением фтора и кальцием, с получением продукта для ухода за

ротовой полостью, имеющего приемлемую долгосрочную стабильность, однако, оказалась сложной проблемой. Частично из-за безадресных трудностей с составом и частично, поскольку аргинин обычно рассматривали в технологии в качестве потенциальной альтернативы соединению фтора, а не как средство, действующее совместно, существовала слабая мотивация для того, чтобы делать продукты для ухода за ротовой полостью, включающие как аргинин, так и соединение фтора. Дополнительные трудности потенциально возникают из-за добавления бактерицидной добавки. Коммерчески доступная аргинин-содержащая зубная паста, такая как ProClude® и DenClude®, например, содержит бикарбонат аргинина и карбонат кальция, но не содержит, ни фторид, ни какую-либо бактерицидную добавку.

#### Сущность изобретения

В одном варианте изобретение обеспечивает зубной герметик, включающий основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли (ОАК). Состав герметика дополнительно может включить фторидсодержащее соединение. Предпочтительной ОАК является аргинин, в свободной форме или в форме перорально приемлемой соли.

В другом варианте настоящее изобретение относится к способу лечения чувствительных зубов основной аминокислотой в свободной форме или в форме соли (ОАК) в составе герметика, предпочтительно в присутствии фторидсодержащего соединения. Способ включает: (1) нанесение состава герметика, выделяющего ОАК, на зубы человека; и (2) обеспечение возможности ОАК медленно выделяться в течение длительного времени, чтобы уменьшить хроническую и/или острую чувствительность зубов. Предпочтительно, герметик действует также как состав, выделяющий фторидсодержащее соединение. Поскольку способ зависит от выделения ОАК в полость рта, способ также предотвращает будущую боль, связанную с зубным кариесом, предотвращая деминерализацию и поддерживая прочность эмали.

Изобретение далее обеспечивает способы улучшения состояния здоровья рта, включающие использование зубного герметика, включающего ОАК, например, субъектам, нуждающимся в этом, чтобы а) уменьшить или подавить образование зубного кариеса, б) уменьшить, восстановить или подавить ранние поражения эмали, с) уменьшить или подавить деминерализацию и вызвать реминерализацию зубов, d) уменьшить гиперчувствительность зубов, e) уменьшить или подавить гингивит, f) вызвать заживление ран или порезов во рту, g) уменьшить уровни бактерий, производящих кислоты, h) увеличить относительные уровни аргинолитических бактерий, i) подавить образование микробной биопленки в полости рта, j) поднять и/или поддержать рН бляшки на уровнях, по меньшей мере, 5,5, следуя выделению сахара, k) уменьшить накопление бляшек, l) лечить сухость во рту, m) отбеливать зубы, n) усилить системное здоровье, включая сердечно-сосудистое здоровье, например, уменьшая потенциал системной инфекции через ротовые ткани, o) уменьшить эрозию зубов, p) иммунизировать зубы против кариогенных бактерий, и/или q) чистить зубы и полость рта.

Изобретение далее обеспечивает использование ОАК в производстве зубного герметика, например, для использования в способе лечения чувствительных зубов, или в любом из способов, изложенных выше.

Составы герметика могут использоваться для облегчения боли и/или чувствительности зубов в дополнение к любому эффекту, который составы герметика, выделяющие ОАК, могут иметь в профилактике зубного кариеса. Составы могут быть нанесены на зуб, чтобы обеспечить устройства, медленно выделяющие ОАК, для

выделения ОАК в слюну человека.

Ежедневная норма растворения (ЕНР) состава в условиях рта может изменяться от приблизительно 0,1 до приблизительно 100% в сутки. Необходимая ЕНР состава герметика будет зависеть от требуемой продолжительности выделения ОАК.

5 Например, если состав требуется, чтобы выделять ОАК в течение длительного периода, такого как 1-2 года, ЕНР составляет предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5%. Однако, если ОАК должна выделяться только в течение более короткого периода, такого как несколько часов, дней, недель или месяцев, 10 может использоваться более быстро выделяющийся герметик, например, имеющий ЕНР до приблизительно 100%.

"Состав зубного герметика" означает состав, который наносится на зубы. Составы могут быть нанесены как спрей, например, используя углеводородный газ- 15 вытеснитель. Альтернативно, составы включают полимер или лак, подходящий для нанесения на зубы, Альтернативно, составы могут быть включены в зубной цемент или наполнители. Например, составы могут быть нанесены на зуб, например, нанесены на коренной зуб, используя стандартный зубной цемент или как порошок для добавления к зубным материалам, таким как зубные амальгамы, тем самым, 20 обеспечивая средства для выделения ОАК в слюну, чтобы помочь в профилактике или уменьшении зубного кариеса. Порошок может быть включен во многие другие зубные материалы, такие как смолы герметика для трещины или композитные связующие материалы, чтобы цементировать связи и скобки в ортодонтических приспособлениях. Порошок могут использовать герметики, которые имеют более 25 низкую ЕНР, чем те, которые наносятся непосредственно на зуб, например, имеющие ЕНР от приблизительно 0,1 до приблизительно 1%.

Эти и другие выгоды, преимущества и особенности настоящего изобретения станут более очевидны из следующего описания и приложенной формулы изобретения, или 30 могут быть изучены с практикой изобретения, как изложено далее.

Подробное описание предпочтительных вариантов

Способ изобретения включает нанесение состава герметика, выделяющего ОАК, на зуб человека, или зубное устройство, такое как зубной протез, и затем позволяют ОАК 35 медленно выделяться в течение длительного времени, чтобы уменьшить хроническую и/или острую чувствительность зубов. Согласно предпочтительному варианту осуществления, состав герметика, выделяющего ОАК, включает от приблизительно 5 до приблизительно 75 вес.% ОАК и от приблизительно 5 до приблизительно 30 вес.% фтора.

40 Устройства медленного выделения ОАК последовательно поднимают уровни ОАК во рту в слюне в течение периода до 2 лет или больше, и теперь также, кажется, полностью облегчают симптомы чувствительности дентина в течение двух недель, причем поддерживают эффект в течение до шести месяцев или больше у взрослых. Субъекты сообщают о полном устранении чувствительности дентина. Не сообщалось 45 и не наблюдалось каких-либо неблагоприятных событий. Есть небольшая тенденция к увеличению бляшек и десневых показателей, но она не является значительной.

Основные аминокислоты, которые могут использоваться в составах и способах по изобретению, включают не только естественные основные аминокислоты, такие как 50 аргинин, лизин и гистидин, но также и любые основные аминокислоты, имеющие карбоксильную группу и аминогруппу в молекуле, которые водорастворимы и обеспечивают рН водного раствора 7 или больше.

Соответственно, основные аминокислоты включают, но не ограничиваются ими,

аргинин, лизин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоту, диаминопропионовую кислоту, их соли или их комбинации. В определенном варианте осуществления основные аминокислоты выбирают из аргинина, цитруллина и орнитина.

5 В определенных вариантах осуществления воплощениях основной аминокислотой является аргинин, например, L-аргинин или его соль, например аргинин бикарбонат, аргинин фосфат или аргинин хлоргидрат.

10 Составы по изобретению предназначены для потребления и, таким образом, соли для использования в настоящем изобретении должны быть безопасными для такого использования в обеспеченных количествах и концентрациях. Подходящие соли включают соли, известные в технологии как фармацевтически приемлемые соли, которые, как полагают, являются физиологически приемлемыми в обеспеченных количествах и концентрациях. Физиологически приемлемые соли включают соли, 15 полученные из фармацевтически приемлемых минеральных или органических кислот или оснований, например, аддиционные соли кислот, которые образованы кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, соли хлоргидрат или бромид, и аддиционные соли оснований, которые образуют физиологически приемлемый катион, например, соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, или щёлочноземельных металлов, таких как кальций и магний. Физиологически приемлемые соли могут быть получены, используя стандартные способы, известные в технологии, например, реакцией достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, предоставляющей 25 физиологически приемлемый анион.

Концентрация ОАК будет изменяться в зависимости от состава. В одном варианте осуществления ОАК (количество соли, выраженной как вес свободного основания) составляет 1-40% от веса состава, например, 5-20%, например, приблизительно 10%.

30 Составы по изобретению могут дополнительно включать фторид. Представительные источники фторид-иона включают, но не ограничиваются ими, олова(2) дифторид, натрия фторид, калия фторид, натрия монофторфосфат, натрия фторсиликат, аммония фторсиликат, амина фторид, аммония фторид и их комбинации. В определенных вариантах осуществления источник фторид-иона включает олова(2) 35 дифторид, натрия фторид, натрия монофторфосфат, а также их смеси. В определенном варианте осуществления источником фторида является натрия фторид или натрия монофторфосфат. Фторид может присутствовать в составе в эффективном количестве, таком как используется в обычных зубных герметиках, например, выше, чем обычно используемое в зубной пасте. Фторид может присутствовать, например, в количестве 40 от приблизительно 0,25 до приблизительно 25%, выраженный как уровень фторид-иона, или в количестве 2-25%, например, по меньшей мере, 12%, например, 15-25% от веса состава.

45 Составы могут дополнительно включать бактерицидную добавку, такую как триклозан, или средство, которое ингибирует закрепление бактерий.

Как здесь используется, интервалы применяют как краткие обозначения для описания любого и каждого значения, которое находится в пределах интервала. Любое значение в пределах интервала может быть выбрано как конец интервала. 50 Кроме того, все ссылки, цитированные здесь, тем самым, включаются отсылкой во всей их полноте. В случае конфликта в формулировке настоящего изобретения и цитированной ссылки, настоящее изобретение доминирует. Подразумевается, что, когда описывают составы, они могут быть описаны с точки зрения их ингредиентов,

как распространено в технологии, несмотря на то, что эти ингредиенты могут реагировать друг с другом в фактическом составе, как это делается, хранится и используется, и такие продукты предназначены для включения в описанные составы.

5 Следующие примеры далее описывают и демонстрируют иллюстративные варианты в рамках настоящего изобретения. Примеры даны исключительно для иллюстрации и не должны быть рассмотрены как ограничения этого изобретения, так как многие изменения возможны, не отступая от сущности и объема изобретения. Различные модификации изобретения, в дополнение к показанным и описанным здесь, 10 должны быть очевидными для специалистов в данной области техники и предполагается, что они находятся в пределах объема приложенной формулы изобретения.

### Примеры

#### Пример 1

15 Составы, включающие 10 вес.% аргинин бикарбоната, приготавливают следующим образом:

Таблица 1

20	Часть 1	
	Ингредиент	%
	Вода	сколько требуется
	Натрия фторид	2,65
	Яблочная кислота	1,75
	Натрия монофосфат	1,38
25	Натрийметилкоилтаурат	1
	Ароматизатор	0,6
	Натрийсахарин	0,35
	Натрия бензоат	0,1
	Аргинина бикарбонат	10
30	Итого (часть 1)	100

#### Часть 2

	Часть 1	93
	Углеводородная смесь газа-выгалькивателя	7
35	Общее количество	100

#### Пример 2

40 Состав лака, включающий 10 вес.% аргинин хлоргидрата, получают следующим образом:

Таблица 2

	Ингредиент	%
	Канифоль	22,01
	90% Этиловый спирт	27,87
45	Шеллак	21,5
	Мастика	11,82
	Натрия фторид	4,98
	Натрийсахарин	0,68
	Малиновый ароматизатор	0,65
50	Белый пчелиный воск	0,48
	Аргинина хлоргидрат	10
	Итого	100



## Формула изобретения

1. Способ лечения чувствительных зубов, включающий:

нанесение состава герметика в виде лака, включающего аргинин в свободной форме или в форме соли,

по меньшей мере, приблизительно 12 вес.% источника фторид-ионов; и канифоль, белый пчелиный воск, мастику, шеллак;

на зуб человека, нуждающегося в лечении.

2. Способ по п.1, в котором источник фторид-ионов медленно выделяется в течение длительного времени.

3. Способ по п.2, в котором источник фторид-ионов выбирают из группы, состоящей из фторида олова, натрия монофторфосфата, натрия фторсиликата, аммония фторсиликата, амина фторида, алюминия фторида, натрия гидрофторида, натрия фторида, кальция фторида, магния фторида и калия фторида.

4. Способ по п.3, в котором источник фторид-ионов присутствует в составе в концентрации от около 15 до приблизительно 25 вес.%.

5. Способ по п.4, в котором состав имеет ежедневную норму растворения в интервале от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5%.

6. Способ по п.1, в котором состав герметика дополнительно включает источник ионов калия.

7. Способ по п.6, в котором источник ионов калия выбирают из нитрата калия и хлорида калия.

8. Состав зубного герметика в виде лака, включающий аргинин в свободной форме или в форме соли, канифоль, белый пчелиный воск, мастику, шеллак, и источник фторид-ионов,

причем состав имеет ежедневную норму растворения в интервале от приблизительно 0,1 до приблизительно 100%,

при этом источник фторид-ионов присутствует в составе в концентрации, по меньшей мере, приблизительно 12 вес.%, и выбран из группы, включающей фторид олова, натрия монофторфосфат, натрия фторсиликат, аммония фторсиликат, амина фторид, алюминия фторид, натрия гидрофторид, натрия фторид, кальция фторид, магния фторид и калия фторид.

9. Состав герметика по п.8, в котором состав имеет ежедневную норму растворения в интервале от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5%.

10. Состав герметика по п.8, в котором состав герметика дополнительно включает источник ионов калия.

11. Состав герметика по п.10, в котором источник ионов калия выбран из нитрата калия и хлорида калия.

12. Применение способа по любому из пп.1-7 для улучшения состояния здоровья полости рта.