



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011121045/15, 07.12.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.12.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.12.2008 GB 0822434.7

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2013 Бюл. № 2

(45) Опубликовано: 10.06.2015 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2003/124065 A1, 03.07.2003. WO 2006/100071 A1, 28.09.2006. RU 2311901 C2, 10.12.2007. US 20050281757 A1, 22.12.2005. WO 2006/013081 A1, 09.02.2006. WO 2007117498 A2, 18.10.2007. WO 00/13531 A2, 16.03.2000. BARBOUR M.E. et al. An investigation of some food-approved polymers as agents to inhibit hydroxyapatite dissolution. European Journal of Oral (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.07.2011

(86) Заявка РСТ:
EP 2009/066473 (07.12.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/066655 (17.06.2010)Адрес для переписки:
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ"

(72) Автор(ы):

КОРКОРАН-ХЕНРИ Рут (GB),
ДАТТАНИ Соха (GB),
ФОУЛЕР Кристабель (GB),
ПАТЕЛЬ Гита (GB)

(73) Патентообладатель(и):

Глаксо Груп Лимитед (GB)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ПО УХОДУ ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БОРЬБЕ С ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ СТИРАЕМОСТЬЮ ЗУБОВ И/ИЛИ ИЗНОСОМ ЗУБОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области средств по уходу за полостью рта. Предлагается применение композиции по уходу за полостью рта в форме жидкости для полоскания рта, содержащей источник фторид-ионов и тройную полимерную систему, состоящую из ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы и коповидона, для борьбы с патологической стираемостью зубов и/

или износом зубов. Применение фторид-ионов в комбинации с указанной тройной полимерной системой обеспечивает лучшую защиту поверхности зубов от их патологической стираемости, по сравнению с применением только фторид-иона. Такая композиция также полезна в борьбе с кариесом зубов. 6 з.п. ф-лы, 4 пр., 5 ил.

(56) (продолжение):

Sciences. 2005, vol. 113, N. 6, pp. 457-461. [он-лайн], [найдено 22.10.2012]. Найдено из PubMed, PMID: 16324134. VAN DER REIJDEN W.A. et al. Influence of Polymers for Use in Saliva Substitutes on De- and Remineralization of Enamel in vitro. Caries RESEARCH 1997, vol. 31, N. 3, pp. 216-223

R U 2 5 5 3 3 6 5 C 2

R U 2 5 5 3 3 6 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 553 365** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 8/21 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011121045/15, 07.12.2009

(24) Effective date for property rights:
07.12.2009

Priority:

(30) Convention priority:
09.12.2008 GB 0822434.7

(43) Application published: 20.01.2013 Bull. № 2

(45) Date of publication: 10.06.2015 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 11.07.2011

(86) PCT application:
EP 2009/066473 (07.12.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/066655 (17.06.2010)

Mail address:
191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT"

(72) Inventor(s):

**KORKORAN-KHENRI Rut (GB),
DATTANI Sokha (GB),
FOULER Kristabel' (GB),
PATEL' Gita (GB)**

(73) Proprietor(s):

Glakso Grup Limited (GB)

(54) **ORAL CARE COMPOSITION APPLICABLE FOR DENTAL EROSION AND/OR WEAR CONTROL**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to oral care agents. What is presented is using an oral care composition in the form of a mouthwash containing a fluoride ion source and a ternary polymer system consisting of xanthane gum, carboxymethyl cellulose and copovidone for dental erosion and/or wear control. This composition

is also effective in dental caries control.

EFFECT: using fluoride ions in a combination with the ternary polymer system provides the better protection of the dental surface against dental erosion as compared to using fluoride ion only.

7 cl, 4 dwg, 5 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к композиции по уходу за полостью рта, содержащей тройную полимерную систему и источник фторид-ионов, для борьбы с (то есть для содействия предупреждению, ингибированию и/или лечению) патологической стираемостью зубов и/или износом зубов. Такие композиции также полезны в борьбе с кариесом зубов.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Минерал зубов состоит преимущественно из гидроксиапатита кальция, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, который может быть частично замещен анионами, такими как карбонат или фторид, и катионами, такими как цинк или магний. Минерал зубов может также содержать неапатитные минеральные фазы, такие как фосфат октакальция и карбонат кальция.

Потеря зуба может происходить в результате кариеса зубов, представляющего собой многофакторное заболевание, при котором бактериальные кислоты, такие как молочная кислота, вызывают подповерхностную деминерализацию, которая полностью не реминерализуется, приводя к прогрессирующей потере ткани и в конечном итоге - к образованию полости. Присутствие биопленки зубного налета является предпосылкой для кариеса зубов, и продуцирующие кислоту бактерии, такие как *Streptococcus mutans*, могут стать патогенными, когда уровни легкоферментируемого углевода, такого как сахароза, являются повышенными в течение продолжительных периодов времени.

Даже в отсутствие заболевания может происходить потеря твердых тканей зуба в результате кислотной эрозии и/или физического износа зубов; полагают, что эти процессы действуют синергетически. Воздействие на зубные твердые ткани кислоты вызывает деминерализацию, что приводит к размягчению поверхности и уменьшению плотности минерала. В нормальных физиологических условиях деминерализованные ткани самостоятельно восстанавливаются благодаря реминерализирующим эффектам слюны. Слюна перенасыщена кальцием и фосфатом, и у здоровых людей секреция слюны служит для вымывания введенной кислоты и повышает pH так, чтобы сместить равновесие в сторону отложения минерала.

Патологическая стираемость зубов (то есть кислотная эрозия или кислотный износ) представляет собой поверхностное явление, которое включает в себя деминерализацию, и, в конечном счете, полное растворение поверхности зуба кислотами небактериального происхождения. Наиболее часто кислота имеет пищевое происхождение, например лимонная кислота - из фруктовых или газированных напитков, фосфорная кислота из напитков типа колы и уксусная кислота, например, из приправы с уксусом.

Патологическая стираемость зубов также может быть вызвана повторяющимся контактом с соляной кислотой (HCl), продуцируемой в желудке, которая может проникнуть в полость рта в результате непроизвольного ответа, такого как гастроэзофагеальный рефлюкс, или в результате индуцированного ответа, с которым можно столкнуться у страдающих булимией.

Износ зубов (то есть физический износ зубов) вызывается трением и/или истиранием. Трение происходит, когда поверхности зубов трутся одна об другую, форма истирания двух тел. Частым драматическим примером является явление, которое наблюдается у субъектов с бруксизмом, привычкой скрежетать зубами, когда приложенные усилия велики, и характеризуется ускоренным износом, особенно на окклюзионных поверхностях. Истирание обычно имеет место как результат трения трех тел и наиболее частым примером является явление, связанное с чисткой зубов зубной пастой. В случае полностью минерализованной эмали, уровни истирания, вызванного имеющимися в

продаже зубными пастами, минимальны и имеют незначительные клинические последствия или не имеют клинических последствий. Однако если эмаль была деминерализована и размягчена путем воздействия введенного эрозивного агента, эмаль становится более чувствительной к износу зубов. Дентин является более мягким, чем эмаль и, следовательно, более чувствительным к износу. Субъектам с незащищенным дентином следует избегать применения высокоабразивных зубных паст, таких как пасты на основе окиси алюминия. К тому же размягчение дентина введенным эрозирующим агентом увеличивает подверженность ткани к износу.

Дентин представляет собой жизнеспособную ткань, которая *in vivo* обычно покрыта эмалью или цементом в зависимости от положения, то есть коронка зуба против корня, соответственно. Дентин имеет более высокое содержание органических веществ, чем эмаль, и его структура характеризуется присутствием заполненных жидкостью канальцев, которые проходят от поверхности дентин-эмаль или место соединений дентин-цемент к поверхности раздела одонтобласт/пульпа. Принято считать, что происхождение гиперчувствительности дентина относится к изменениям в течение жидкости в открытых канальцах (гидродинамическая теория), что приводит к стимулированию механорецепторов, которые, как полагают, расположены близко к поверхности раздела одонтобласт/пульпа. Не весь открытый дентин является чувствительным, так как обычно его покрывает смазанный слой (*smear layer*); закрывающая смесь, состоящая преимущественно из минерала и белков, производных самого дентина, но также содержащая органические компоненты из слюны. Со временем просвет канальца постепенно может закупориваться минерализованной тканью. Образование репаративного дентина в ответ на травму или химическое раздражение пульпы также хорошо подтверждено документально. Однако эрозивный агент может удалять смазанный слой и «закупорки» канальца, вызывая течение дентинной жидкости наружу, что делает дентин гораздо более чувствительным к внешним раздражителям, таким как тепло, холод и давление. Как указывалось ранее, эрозивный агент также может сделать поверхность дентина гораздо более чувствительной к износу. Кроме того, гиперчувствительность дентина усиливается с увеличением диаметра открытых канальцев, и так как увеличения диаметра канальцев продолжаются в направлении поверхности раздела одонтобласт/пульпа, прогрессирующий износ дентина может приводить к усилению гиперчувствительности, особенно в случаях, когда износ дентина происходит быстро.

Потеря защитного слоя эмали вследствие эрозии и/или опосредованного кислотой износа обнажает нижележащий дентин, и поэтому они являются главными этиологическими факторами в развитии гиперчувствительности дентина.

Утверждается, что возрастающее потребление пищевых кислот и отход от упорядоченного времени приема пищи сопровождается ростом заболеваемости патологической стираемостью зубов и износом зубов. Ввиду этого будут полезными композиции по уходу за полостью рта, которые способствуют предупреждению патологической стираемости зубов и износу зубов.

Настоящее изобретение основано на обнаружении того, что присутствие тройной полимерной системы, состоящей из ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы и коповидона в композиции по уходу за полостью рта, содержащей источник фторид-ионов, усиливает эффективность фторид-ионов в борьбе с патологической стираемостью зубов.

Пероральные композиции, содержащие такую тройную полимерную систему, описаны в WO 2006/013081 (Glaxo Group Ltd) для применения в лечении или облегчения симптомов

сухости во рту посредством смазывания и гидратирования полости рта. Такие композиции могут содержать источник фторид-ионов в качестве противокариесного агента. Нет никакого указания на то, что такие композиции могут противодействовать патологической стираемости зубов или что тройная полимерная система может

увеличивать эффективность фторид-ионов в борьбе с патологической стираемостью зубов.

В Van der Reijden et al. (Caries Res., 1997, 31, 216-23) описан ряд экспериментов *in vitro* с композициями заменителей слюны, содержащими загустители, для исследования их свойств защиты от кариеса, включая воздействие на деминерализацию и реминерализацию эмали *in vitro*. Описано воздействие ряда полимерных веществ на растворение кристаллов гидроксиапатита в 50 мМ уксусной кислоте при pH 5,0, и эксперимент с циклическим изменением pH, в котором бычью эмаль подвергают воздействию деминерализующего буфера (pH 4,8) и реминерализующего буфера (pH 7,0), содержащего ряд растворенных полимеров. Эти эксперименты позволяют предположить, что такие полимеры, включающие ксантановую камедь и карбоксиметилцеллюлозу, могут уменьшать деминерализацию эмали *in vitro*, и предполагается, что это может быть результатом образования адсорбированного полимерного слоя на поверхности эмали, обеспечивая защиту против разъедания кислотами.

В WO 00/13531 (SmithKline Beecham) описано применение различных модифицирующих вязкость полимерных веществ в качестве ингибиторов эрозии зубов в кислотных композициях для перорального введения, таких как кислые напитки или кислотные пероральные медицинские композиции. Примеры полимеров включают ксантановую камедь, карбоксиметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Роль некоторых полимерных веществ в защите против патологической стираемости зубов описана в WO 2004/054529 (Procter & Gamble), где заявлен способ защиты против патологической стираемости зубов, включающий введение композиции по уходу за полостью рта, содержащей полимерный минеральный поверхностно-активный агент (то есть полиэлектролит, такой как полифосфат, поликарбоксилат или некоторые карбокси-замещенные полимеры), где полимерный минеральный поверхностно-активный агент является существенным для зубов и осаждает слой, который защищает зуб от эрозивного повреждения сразу после применения и в течение по меньшей мере одного часа после этого. Это означает, что такие композиции по уходу за полостью рта возможно могут содержать источник фторид-ионов, хотя нет указания, что присутствие полимерного минерального поверхностно-активного агента может усиливать эффективность фторид-ионов в защите против патологической стираемости зубов. Также предполагается, что такие пероральные композиции могут содержать различные загустители, включая ксантановую камедь и карбоксиметилцеллюлозу. Не предполагается, что такие загустители являются существенными для зубов или могут предохранять зубы против патологической стираемости зубов.

В Schaad et al. (Colloids и Surfaces A: Physicochemical и Engineering Aspects 1994; 83; 285-292) описано ингибирование растворения порошка гидроксиапатита адсорбированными анионными полимерами и предполагается, что некоторые из них могут быть действенными агентами для предупреждения растворения эмали или костных тканей.

В EP-A-691124 (Sara Lee) описаны продукты по уходу за полостью рта, содержащие сополимер N-винилпирролидона с акриловой кислотой, которые приводят к усиленному поглощению эмалевого фторида в зубной эмали. На странице 11 описывается относительная эффективность поглощения эмалью фторида из различных композиций,

содержащих различные загустители, где загустители включают карбоксиметилцеллюлозу, комбинацию ксантановой камеди и карбопола, комбинацию ксантановой камеди и сополимера N-винилпирролидона с акриловой кислотой и комбинацию ксантановой камеди и сополимера метилвинилового эфира с малеиновой кислотой или ангидридом.

Во французском патенте №2755010 (Sara Lee) описан фторидсодержащий продукт по уходу за полостью рта, который содержит комбинацию ксантановой камеди и карбоксилированного винилового полимера, установлено, что эта комбинация увеличивает эффективность фторида в борьбе с разрушением зубов.

КРАТКАЯ СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В первом аспекте настоящего изобретения предлагается композиция по уходу за полостью рта для борьбы с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов, содержащая источник фторид-ионов и тройную полимерную систему, состоящую из ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы и коповидона.

Тройная полимерная система содействует удерживанию фторида на зубной поверхности, тем самым увеличивая реминерализацию зубов и повышая устойчивость зубов к кислотам, обеспечивая таким образом лучшую защиту поверхности против эффектов патологической стираемости зубов, чем один фторид.

Соответственно, композиции по настоящему изобретению являются полезными для усиления эффективности фторид-ионов в борьбе с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов. Такие композиции могут способствовать как защите, так и повторному отверждению эмали при воздействии пищевых кислот.

Такие композиции также являются полезными в борьбе с кариесом зубов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг.1 показаны полученные посредством динамической масс-спектрометрии вторичных ионов изображения поперечного сечения эмали человека после воздействия растворов, содержащих равные концентрации фторида натрия а) в присутствии тройной полимерной системы, б) в отсутствие тройной полимерной системы.

На Фиг.2 показаны средние значения шероховатости поверхности (Sa) для эмали, подвернутой воздействию лимонной кислоты, после обработки различными растворами.

На Фиг.3 показаны средние значения высоты шага для эмали, подвернутой воздействию лимонной кислоты, после обработки различными растворами.

На Фиг.4 показано повторное отверждение искусственных эрозивных повреждений эмали человека через 48 ч после обработки композицией для ополаскивания полости рта (или зубной пастой Sensodyne Pronamel).

На Фиг.5 показаны значения относительной микротвердости для эмали человека, подвергнутой воздействию лимонной кислоты, после обработки композицией для ополаскивания полости рта (или зубной пастой Sensodyne Pronamel).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ксантановая камедь может присутствовать в количестве от 0,001 до 1,0% в расчете на общую массу композиции, например от 0,005 до 0,5% или от 0,005 до 0,1% в расчете на общую массу композиции.

Карбоксиметилцеллюлоза для применения в изобретении находится в форме натриевой соли, то есть натрий карбоксиметилцеллюлозы. Карбоксиметилцеллюлоза может присутствовать в количестве от 0,02 до 20% в расчете на общую массу композиции, например от 0,04 до 10% или от 0,1 до 1,0% в расчете на общую массу композиции.

Коповидон (который представляет собой сополимер винилпирролидона и

винилацетата, более конкретно сополимер 1-винил-2-пирролидона и винилацетата в отношении 3:2 по массе) может присутствовать в количестве от 0,1 до 20% в расчете на общую массу композиции, например от 0,2 до 10% или от 0,5 до 5% в расчете на общую массу композиции.

Примеры источника фторид-ионов для применения в настоящем изобретении включают фторид щелочного металла, такой как фторид натрия, монофторфосфат щелочного металла, такой как монофторфосфат натрия, фторид олова или аминный фторид в количестве, обеспечивающем от 25 до 3500 млн⁻¹ фторид-ионов, предпочтительно от 100 до 1500 млн⁻¹. Подходящим источником фторида является фторид щелочного металла, такой как фторид натрия, например композиция может содержать от 0,05 до 0,5% масс. Фторида натрия, например 0,1% масс. (соответствует 450 млн⁻¹ фторид-ионов), 0,205% масс. (соответствует 927 млн⁻¹ фторид ионов), 0,2542% масс. (соответствует 1150 млн⁻¹ фторид-ионов) или 0,315% масс. (соответствует 1426 млн⁻¹ фторид-ионов).

Композиции по настоящему изобретению содержат подходящие агенты для изготовления препарата, такие как абразивные вещества, поверхностно-активные вещества, загустители, увлажнители, ароматизирующие агенты, буферные агенты, подсластители, замутняющие или красящие агенты, консерванты и воду, выбранные из агентов, обычно используемых в области изготовления композиции по уходу за полостью рта для таких целей. Примеры таких агентов описаны в WO 2006/013081 (Glaxo Group Ltd) и WO 2004/054529 (Procter & Gamble), содержания которых включены в данное описание изобретения посредством ссылки.

Композиции по настоящему изобретению обычно готовят в форме зубных паст, спреев, полосканий для рта, гелей, леденцов, жевательных резинок, таблеток, пастилок, растворимых порошков, пластинок для полости рта и защечных пластырей. Предпочтительными композициями являются зубные пасты и полоскания для рта.

В композиции по настоящему изобретению могут быть включены дополнительные активные вещества по уходу за полостью рта.

Кроме того, композиции по настоящему изобретению могут содержать десенсибилизирующий агент для борьбы с гиперчувствительностью дентина. Примеры десенсибилизирующих агентов включают закупоривающий канальца агент или агент, десенсибилизирующий нерв, и их смеси, которые, например, описаны в WO 02/15809.

Подходящие десенсибилизирующие агенты включают соль стронция, такую как хлорид стронция, ацетат стронция или нитрат стронция, или соль калия, такую как цитрат калия, хлорид калия, бикарбонат калия, глюконат калия и особенно нитрат калия.

Десенсибилизирующее количество соли калия обычно составляет от 2 и до 8% в расчете на общую массу композиции, например можно использовать 5% масс. нитрата калия.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предлагается композиция для полоскания рта, содержащая источник фторид-ионов и тройную полимерную систему, как определено выше, для борьбы с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов.

Источник фторид-ионов может присутствовать в композиции для полоскания рта в количестве вплоть до максимального, разрешенного правилами для любого конкретного рынка. Например, по правилам EU полоскание для рта может содержать вплоть до 125 мг ионного фторида на один контейнер продукта. В US полоскание для рта для

ОТС (безрецептурного) применения может содержать не более 225 млн^{-1} фторида. Обычно композиция для полоскания рта содержит от 100 до 1500 млн^{-1} фторид-ионов, например от 150 до 1000 млн^{-1} или от 200 до 600 млн^{-1} , например 225 млн^{-1} или 450 млн^{-1} фторид-ионов.

В такой композиции для полоскания рта источник фторид-ионов может представлять собой фторид щелочного металла, такой как фторид натрия.

Подходящим образом композиция для полоскания рта содержит ксантановую камедь в количестве от 0,005 до 0,02% в расчете на общую массу композиции.

Подходящим образом композиция для полоскания рта содержит карбоксиметилцеллюлозу в количестве от 0,1 до 0,4% в расчете на общую массу композиции.

Подходящим образом композиция для полоскания рта содержит коповидон в количестве от 0,5 до 1,5% в расчете на общую массу композиции.

Такую композицию для полоскания рта можно преимущественно применять вместе с фторидной зубной пастой, в частности с фторидной зубной пастой, обладающей повышенной эффективностью, например такого типа, как описано в WO 2006/100071, которая включена в данное описание изобретения посредством ссылки, и подходящим образом содержит фторид щелочного металла в качестве источника фторида, амфотерное поверхностно-активное вещество или малоионное поверхностно-активное вещество, которое представляет собой метилнатрия метил кокоилтаурат, или их смесь в качестве поверхностно-активного вещества, и абразив для зубов на основе диоксида кремния в качестве абразивного вещества, композиция, имеющая значения относительной абразивности в отношении дентина (RDA) от 20 до 60 и pH в интервале от 6,5 до 7,5 и не содержащая ортофосфатный буфер, водорастворимую соль C_{10-18} алкилсульфата и соль кальция.

Таким образом, в еще одном аспекте настоящее изобретение включает схему ухода за полостью рта для борьбы с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов, включающую ежедневное применение композиции по настоящему изобретению для полоскания рта и фторидной зубной пасты. Подходящим образом каждое из полоскания для рта и фторидной зубной пасты применяют по меньшей мере два раза в сутки согласно схеме по уходу за полостью рта по настоящему изобретению.

С целью улучшения соблюдения схемы ухода потребителем в настоящем изобретении также предлагается набор по уходу за полостью рта для борьбы с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов, содержащий композицию по настоящему изобретению для полоскания рта, фторидную зубную пасту и инструкции по их применению в схеме ухода за полостью рта по настоящему изобретению.

Композиции по настоящему изобретению могут быть получены путем смешивания ингредиентов в подходящих относительных количествах в любом порядке, который является удобным, и при необходимости регулирования pH для получения желаемого значения, например от 4,0 до 9,5, например от 5,5 до 9,0, например от 6,0 до 8,0 или от 6,5 до 7,5.

В настоящем изобретении также предлагается способ борьбы с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов, который включает применение эффективного количества композиции, как определено выше, к субъекту, нуждающемуся в этом.

В настоящем изобретении также предлагается применение источника фторид-ионов и тройной полимерной системы, состоящей из ксантановой камеди,

карбоксиметилцеллюлозы и коповидона, в изготовлении композиции по уходу за полостью рта для борьбы с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов.

Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами.

Пример 1

Динамическая масс-спектрометрия вторичных ионов (DSIMS)

Динамическая масс-спектрометрия вторичных ионов представляет собой полуколичественный метод, который делает возможным быстрое элементное профилирование по глубине с разрешением по глубине в нанометровом масштабе и чувствительностью в частях на миллиард и химические карты с субмикронной детализацией. Раньше DSIMS использовали для исследования состава эмали и определения степени включения фторида в эмалевые поверхности у человека. В таком исследовании, используя DSIMS, исследовали эффект присутствия тройной полимерной системы на включение фторида в поверхности человеческой эмали, содержащей искусственные эрозивные повреждения. В данном эксперименте тройная полимерная система состояла из 0,75% коповидона, 0,2% карбоксиметилцеллюлозы и 0,01% ксантановой камеди, все в расчете на общую массу композиции.

Вставленные в акриловую смолу образцы человеческой эмали размером ~2×2 мм гладко полировали, используя бумагу с карбидом кремния зернистостью 1200 и 2400. Затем образцы распределяли в одну из четырех групп для обработки (n=5): 1) деионизированной водой, 2) тройной полимерной системой в деионизированной воде 3) раствором фторида 300 млн⁻¹ (источник фторида=фторид натрия) и 4) тройной полимерной системой с 300 млн⁻¹ фторида (источник фторида=фторид натрия), каждый раствор для обработки имеет pH, понижающийся в интервале от примерно 6,5 до 7,0. Искусственные эрозивные повреждения создавали в эмали путем погружения образцов в течение 5 минут в 1,0%-ный раствор лимонной кислоты, pH 3,8. Затем, после промывания эмали деионизированной водой, образцы помещали при перемешивании на 1 минуту в один из растворов, описанных выше. Стадию конечного промывания выполняли (используя деионизированную воду) перед анализом DSIMS. Распространение фторида, включенного в эмаль/удерживаемого на эмали, определяли используя DSIMS. Режим профилирования по глубине использовали на начальной стадии для определения относительной концентрации фторида в нескольких первых микронах поверхности. Это сопровождалось изготовлением вертикальных срезов образцов, которые затем вставляли в эпоксидную смолу и полировали. Полученные поперечные срезы покрывали золотом и распределение фторида изучали с помощью DSIMS-визуализации на эмали в глубину ~200 мкм. Данные получали из различных участков (размером 200 мкм × 160 мкм и 100 мкм × 80 мкм) каждого образца.

Типичные изображения поперечного сечения образцов эмали показаны на Фиг.1. Образцы, обработанные или только водой или тройной полимерной системой в воде, показали отсутствие фторида в образцах на любой глубине (данные не показаны). Образцы, обработанные или одним раствором фторида, или раствором фторида, содержащим тройную полимерную систему, показали фторид содержащую полосу на поверхности эмали, приблизительно на 60 мкм в глубину в обоих случаях (Фиг.1а и б). Однако эмаль, обработанная тройной полимерной системой и фторидом, содержала существенно больше фторида в верхних 6 мкм поверхности ткани (Фиг.1а и б), чем эмаль, обработанная одним фторидом. Смотри Фиг.1, где показаны полученные посредством динамической масс-спектрометрии вторичных ионов изображения поперечного сечения эмали человека после воздействия растворов, содержащих равные концентрации фторида натрия а) в присутствии тройной полимерной системы б) в

отсутствие тройной полимерной системы.

Пример 2

Интерферометрия белого света (3DP)

Способ интерферометрии белого света обеспечивает быструю визуализацию рельефа поверхности и определение параметров шероховатости бесконтактным методом, когда может быть получено разрешение по высоте в нанометровом масштабе. В данном исследовании эффекты искусственного эрозивного агента на эмаль человека наблюдали, используя интерферометрию белого света. Исследовали влияние предварительной обработки эмали раствором, содержащим только тройную полимерную систему, и систему в комбинации с фторидом. В данном эксперименте тройная полимерная система состояла из 0,75% коповидона, 0,2% карбоксиметилцеллюлозы и 0,01% ксантановой камеди, все в расчете на общую массу композиции.

Образцы эмали человека полировали и распределяли в одну из четырех групп для обработки (n=5): 1) деионизированной водой, 2) фторидом 300 млн⁻¹ (фторид натрия) 3) тройной полимерной системой с 300 млн⁻¹ фторида и 4) тройной полимерной системой в деионизированной воде, где каждый раствор для обработки имеет pH в интервале от примерно 6,5 до 7,0. Образцы инкубировали в течение 1 минуты в растворах для обработки и затем промывали деионизированной водой. Перед воздействием кислотой поверхности образцов частично маскировали лентой, чтобы получить точку отсчета, позволяющую измерить любую потерю основной ткани. Во время фазы эрозии образцы погружали в 1,0%-ный раствор лимонной кислоты, pH 3,8, на 5 минут. Рельеф поверхности образцов исследовали, используя интерферометр белого света ADE PhaseShift MicroXAM. Данные получали из множества участков (размером 200 мкм × 160 мкм и 100 мкм × 80 мкм) каждого образца. После удаления ленточной маски с образцов выполняли дополнительные измерения для определения, имела ли место какая-либо потеря основной ткани во время эксперимента.

Результаты данного исследования обобщены на Фиг.2 и 3. Измерение Sa (шероховатости поверхности) и Sz (десятибалльная высота) эмали, обработанной деионизированной водой, показало, что кислотный агент значительно увеличивал шероховатость поверхности образцов (Фиг.2). Однако анализ образцов, которые были обработаны растворами, содержащими фторид и/или тройную полимерную систему, показал, что эти растворы для предварительной обработки обеспечивали защиту против изменений поверхности, наблюдаемых после предварительной обработки только водой. Эмаль, обработанная тройной полимерной системой в комбинации с фторидом, имела самые низкие значения Sa, свидетельствуя о дополнительном защитном эффекте этих двух агентов при использовании в комбинации против любого одного из этих агентов (Фиг.2).

Профилометрические измерения, выполненные затем вдоль поверхности раздела обработанный участок/замаскированный лентой участок показали, что потеря основной ткани из образцов, обработанных различными растворами, отражала общую тенденцию в значениях шероховатости поверхности, подробно показанных выше (Фиг.3). Самое значительная средняя потеря основной ткани была измерена для образцов, обработанных только деионизированной водой, и составляло приблизительно 20 мкм. Средняя потеря ткани для образцов, обработанных раствором, содержащим только тройную полимерную систему, составляло приблизительно 2,5 мкм, и для образцов, обработанных растворами, содержащими только фторид или комбинацию фторида и тройной полимерной системы, составляло менее 1 мкм (Фиг.3).

Пример 3

Повторное отвердевание эмали, размягченной кислотой

Искусственные эрозивные повреждения получали из полированной эмали человека, вставленной в акриловую смолу. Повреждения получали путем приведения в контакт вставленных образцов в течение 30 минут с 1,0% масс./масс. раствором лимонной кислоты, pH 3,8. Исходную твердость каждого подвергнутого эрозии образца определяли, используя микроиндентор Struers Duramin Microindenter, оборудованный алмазным наконечником Виккерса. Значения твердости выражали в виде чисел твердости по Виккерсу (VHN). Нагрузку 1,961 Н прикладывали к образцам с продолжительностью выдержки 20 секунд. Затем образцы рандомизировали и разделяли на 4 группы для обработки (n=6).

Шесть образцов эмали помещали на 120 с в одну из двух композиций для ополаскивания полости рта, воду или перемешиваемую 1:3 масс./масс. суспензию, полученную из улучшенной фторидной зубной пасты (1450 млн⁻¹ F). Улучшенная фторидная зубная паста описана в W02006/100071 и продается как Sensodyne Pronamel. Две композиции для ополаскивания полости рта представляли собой Colgate Plax Sensitive (225 млн⁻¹ F) и ProRinse (450 млн⁻¹ F), то есть тестируемое полоскание для полости рта для применения в настоящем изобретении такого типа, как описано в WO 2006/013081, имеющие pH 7,0 и содержащие 0,1% фторида натрия и тройную полимерную систему, состоящую из 0,75% коповидона, 0,2% карбоксиметилцеллюлозы и 0,01% ксантановой камеди, все в расчете на общую массу композиции. Отрезок для обработки зубной пастой Sensodyne Pronamel включали в исследование в качестве эталона, чтобы обеспечить проверку достоверности во время исследования. Затем образцы извлекали и помещали в не содержащую муцин искусственную слюну. Повторное отвердевание образца определяли, используя микроиндентацию через 24 ч и 48 ч. Для каждого образца получали по шесть выемок в каждый момент времени.

Результаты исследования повторного отвердевания обобщены на Фиг.4. Значения твердости эмали были нормализованы относительно значений, полученных после размягчения эмали кислотой. Таким образом, данные в более поздние моменты времени отображают повторное отвердевание эмали. Все образцы эмали повторно отвердевали в течение периода, когда их подвергали воздействию искусственной слюны, и обработка либо композицией для ополаскивания полости рта, либо зубной пастой Sensodyne Pronamel приводила к статистически большему повторному отвердеванию, чем обработка водой и в один и в другой момент времени. Кроме того, после 24 часовой реминерализации обработка либо зубной пастой Sensodyne Pronamel, либо ProRinse приводила к статистически большему повторному отвердеванию по сравнению с ополаскиванием для полости рта Colgate Plax Sensitive. Однако через 48 ч инкубирования в искусственной слюне, не было различия между степенью реминерализации после обработки одной из двух композиций для ополаскивания полости рта или зубной пастой.

Пример 4

Защита против эффектов кислотной эрозии

Выполненное исследование включало воздействие на эмаль человека 1% лимонной кислоты (pH 3,8), затем 2-минутную обработку одной из двух указанных выше композиций для ополаскивания полости рта (используемых в исследовании повторного отвердевания), водой или зубной пастой Sensodyne Pronamel. Образцы промывали водой между обработками и воздействием кислоты. Время исследования кислотной эрозии представляло собой 10, 20 и 30 минут, и измерения микротвердости производили в каждый момент времени после тщательного промывания образцов дистиллированной водой еще раз. Во все моменты времени для каждого образца эмали получали шесть

выемок. Каждую обработку выполняли на шести отдельных образцах.

Результаты исследования размягчения обобщены на Фиг.5. Значения твердости эмали были нормализованы относительно отдельных исходных значений микротвердости, таким образом данные в более поздний момент времени отображают размягчение эмали. После 10-минутного воздействия кислотой композиция Prorinse обеспечивала статистически большую защиту против размягчения поверхности эмали, чем какая-либо из других обработок. После 20-минутного воздействия кислотой, обработки ополаскиванием для полости рта Prorinse и зубной пастой Sensodyne Pronamel приводили к статистически меньшему размягчению эмали, чем обработка водой, но однозначно меньшему размягчению, чем обработка ополаскиванием для полости рта Colgate Plax Sensitive. К моменту 30-минутной эрозии композиция для ополаскивания полости рта Prorinse обеспечивала статистически большую защиту против размягчения поверхности, чем обработка водой, и однозначно большей защите против размягчения, чем ополаскивание для полости рта Colgate Plax Sensitive.

Формула изобретения

1. Применение композиции по уходу за полостью рта в форме жидкости для полоскания рта, содержащей источник фторид-ионов и тройную полимерную систему, состоящую из ксантановой камеди, карбоксиметилцеллюлозы и коповидона, для борьбы с патологической стираемостью зубов и/или износом зубов.

2. Применение композиции по п. 1, где источник фторид-ионов представляет собой фторид щелочного металла.

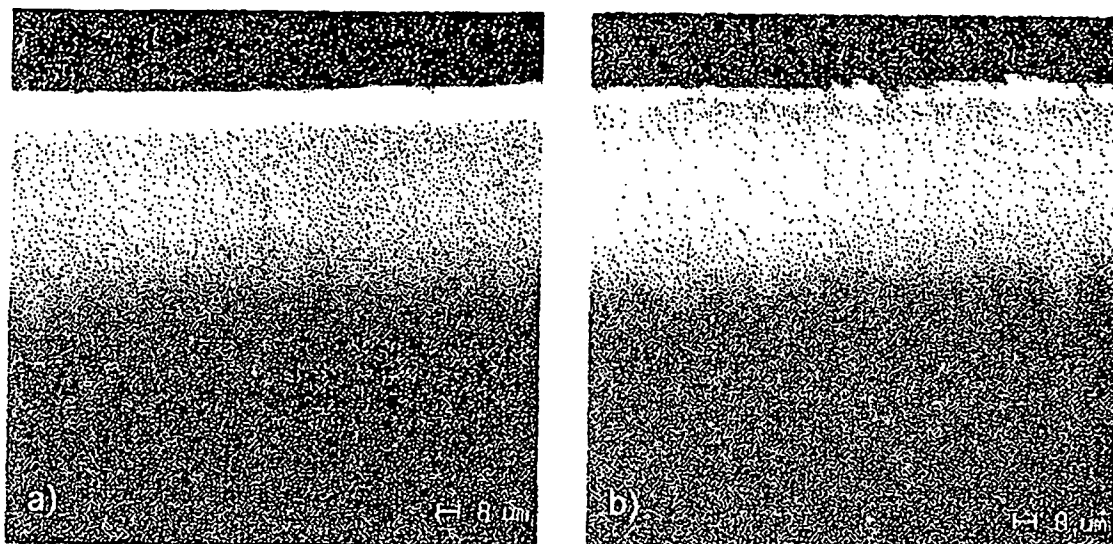
3. Применение композиции по п. 1, где ксантановая камедь присутствует в количестве от 0,001 до 1,0% в расчете на общую массу композиции.

4. Применение композиции по п. 1, где карбоксиметилцеллюлоза присутствует в количестве от 0,02 до 20% в расчете на общую массу композиции.

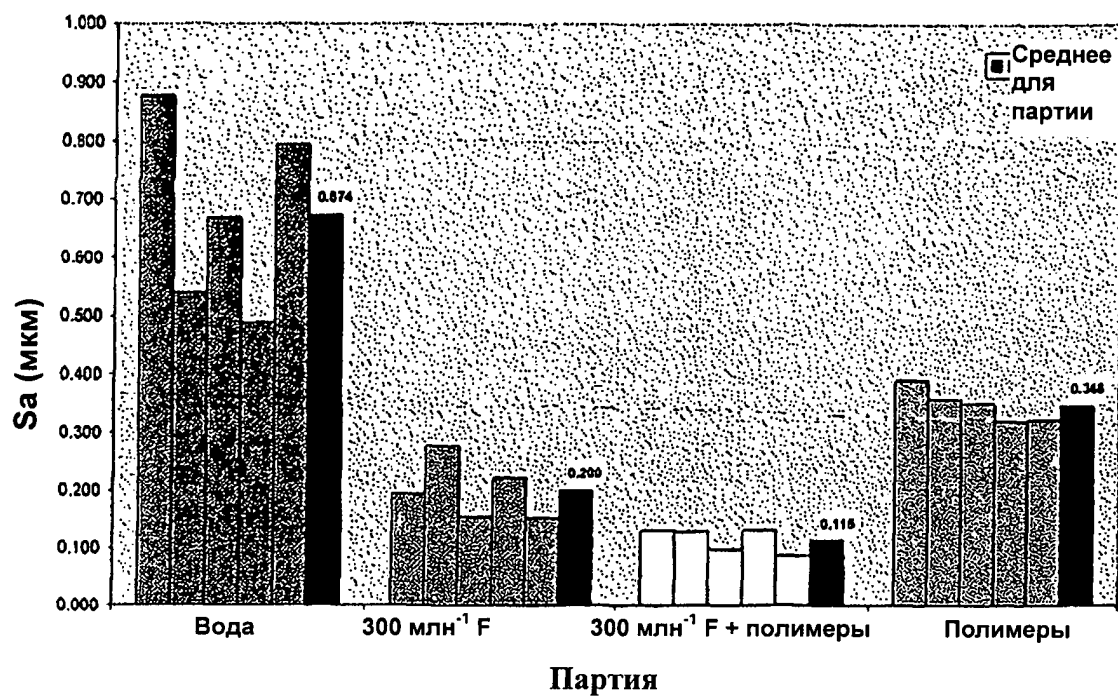
5. Применение композиции по п. 1, где коповидон присутствует в количестве от 0,1 до 20% в расчете на общую массу композиции.

6. Применение композиции по любому из пп. 1-5, содержащей десенсибилизирующий агент.

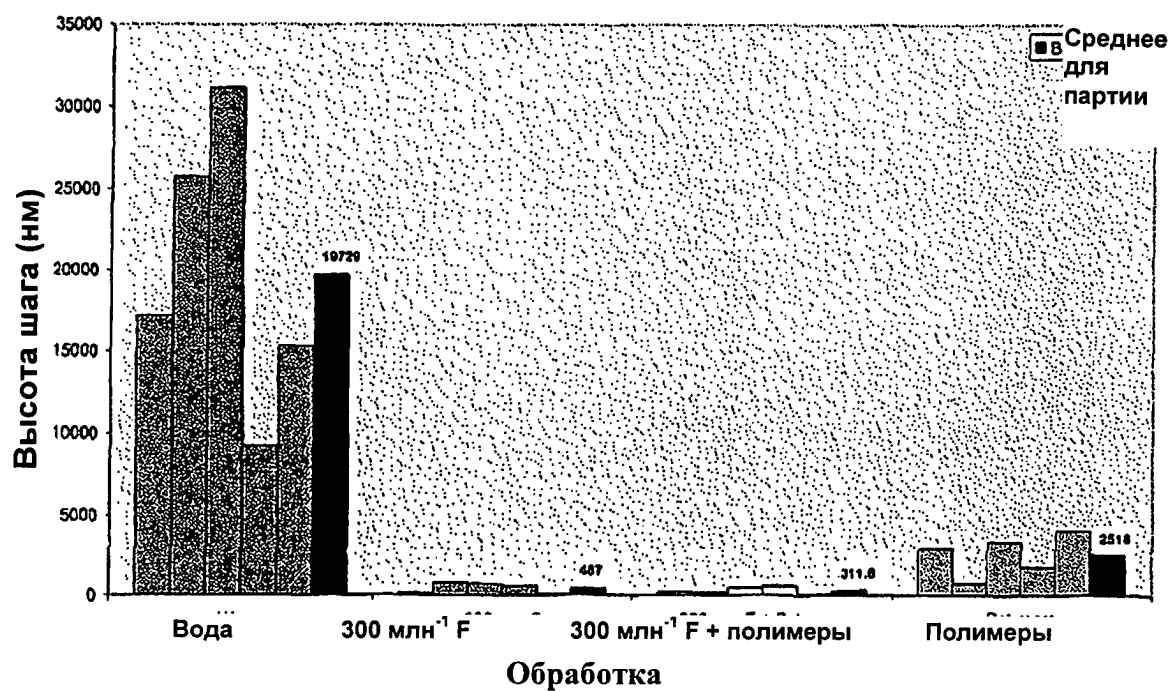
7. Применение композиции по п. 6, где десенсибилизирующий агент представляет собой соль стронция или соль калия.



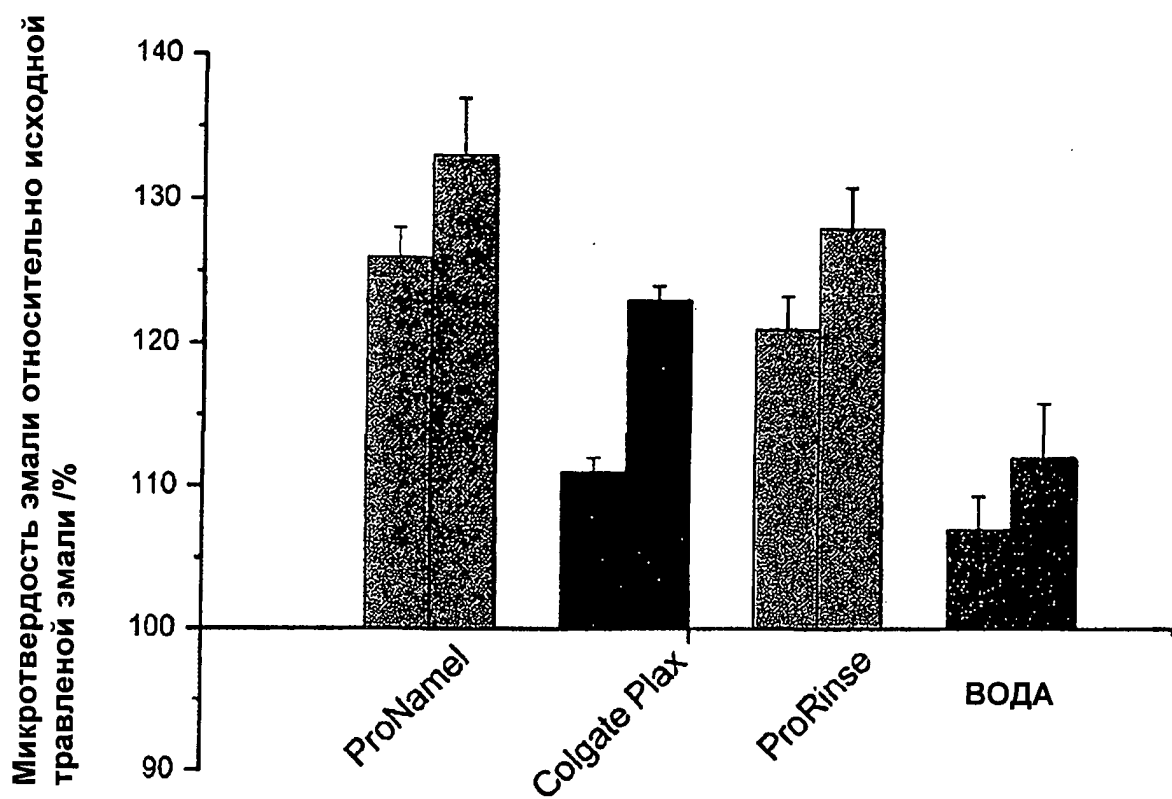
Фиг. 1



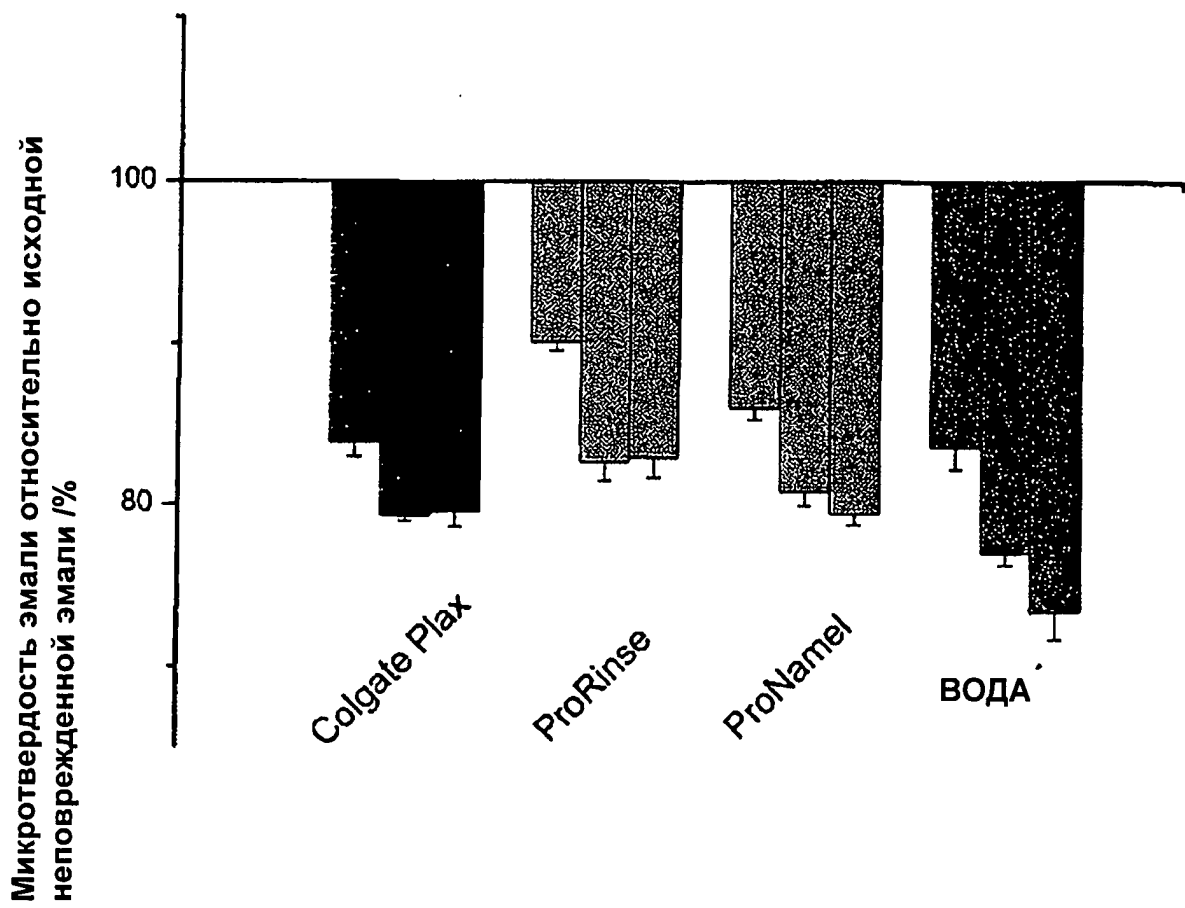
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5