



(51) МПК

*A61K 8/34* (2006.01)*A61K 8/44* (2006.01)*A61K 8/49* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013126513/15, 12.11.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
12.11.2010

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.11.2010

(43) Дата публикации заявки: 20.12.2014 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 27.09.2015 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 2009/0202450 A1, 13.08.2009. WO2009099453 A1, 13.08.2009. US 2009/0035229 A1, 05.02.2009. US 2002/0010300 A1, 24.01.2002. US 2007/0237737 A1, 11.10.2007. US 2010/0003353 A1, 07.01.2010. EA 13501 B1, 30.06.2010. SU 1303162 A1, 15.04.1987. JP 2006137735 A, 01.06.2006. WO 2003/053430 A1, 03.07.2003. WO 2004/000245 A1, 31.12.2003. US 2009/0042986 A1, 12.02.2009. US 2010/0286218 A1, 11.11.2010. RU 2116781 C1, 10.08.1998 с. 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 13.06.2013

(86) Заявка РСТ:  
US 2010/056511 (12.11.2010)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2012/064338 (18.05.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЛЬЮУС, Кэтрин (US),

ШЕВЧИК, Грегори (US),

МЕЛЛО, Сарита (US),

СМИТ-УЭБСТЕР, Кимдра (US),

НЕСТА, Джейсон (US),

ДИЛЛОН, Рэнсл (US),

АРВАНИТИДОУ, Эванжелиа С. (US),

КУЙУЛ, Кристин (US)

(73) Патентообладатель(и):

КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

## (54) ПРОДУКТ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ И ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к жидкости для полоскания рта, содержащей основную аминокислоту совместно с консервантом, и к способу ее применения. Жидкость для полоскания рта содержит водный раствор основной аминокислоты - аргинина в свободной форме или в форме соли в количестве, соответствующем от

0,01 до 2% масс. от массы общей композиции, где масса основной аминокислоты рассчитана на форму свободного основания, и эффективное количество консерванта, выбранного из сочетаний метилизотиазолинона (MIT) с бензиловым спиртом и/или феноксиэтанолом и сочетания феноксиэтанола и бензилового спирта.

При этом консерванты используют в количестве: МПТ 0,0005-0,03% масс., бензиловый спирт 0,05-0,25% масс., феноксиэтанол 0,1-0,7% масс. Способ уменьшения или подавления образования кариеса зубов включает применение эффективного количества вышеуказанной жидкости для полоскания рта в полости рта нуждающегося в

этом субъекта. Использование приведенных выше сочетаний консервантов в комбинации с аргинином обеспечивает повышенную устойчивость к микробному загрязнению, в частности к плесневому грибку. 2 н. и 7 з.п. ф-лы, 1 пр.

R U 2 5 6 3 9 9 0 C 2

R U 2 5 6 3 9 9 0 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 8/34* (2006.01)*A61K 8/44* (2006.01)*A61K 8/49* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013126513/15, 12.11.2010**(24) Effective date for property rights:  
**12.11.2010**

Priority:

(22) Date of filing: **12.11.2010**(43) Application published: **20.12.2014** Bull. № 35(45) Date of publication: **27.09.2015** Bull. № 27(85) Commencement of national phase: **13.06.2013**(86) PCT application:  
**US 2010/056511 (12.11.2010)**(87) PCT publication:  
**WO 2012/064338 (18.05.2012)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**L'JuUS, Kehtrin (US),  
ShEVChIK, Gregori (US),  
MELLO, Sarita (US),  
SMIT-UEhBSTER, Kimdra (US),  
NESTA, Dzhejson (US),  
DILLON, RehnsI (US),  
ARVANITIDOU, Ehvanzhelia S. (US),  
KUJUL, Kristin (US)**

(73) Proprietor(s):

**KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)****(54) PRODUCT FOR ORAL CAVITY CARE AND METHODS OF APPLICATION AND OBTAINING THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to mouthwash, containing basic amino acid together with a preservative, and to a method of its application. The mouthwash contains a water solution of the basic amino acid - arginine in the free form or in the form of salt in an amount, corresponding to 0.01 to 2 wt % of the total composition weight, where the weight of the basic amino acid is calculated per a free base form, and an effective amount of the preservative, selected from combinations of methylisothiazolinone (MIT) with benzyl alcohol and/or phenoxyethanol and a combination of phenoxyethanol and benzyl alcohol.

The presevatives are applied in the following amount: MIT 0.0005-0.03 wt %, benzyl alcohol 0.05-0.25 wt %, phenoxyethanol 0.1-0.7 wt %. The method of reducing or suppressing the formation of dental caries includes the application of an effective amount of the said mouthwash in the oral cavity of the subject requiring it.

EFFECT: application of the said combinations of the preservatives in a combination with arginine provides higher resistance to microbial contamination, in particular to a mould fungus.

9 cl, 1 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к жидкости для полоскания рта, содержащей основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли и консервант, выбранный из метилизотиазолинона, бензилового спирта, феноксиэтанола и их сочетаний, а также к способам применения и получения этих композиций.

Уровень техники, предшествующий изобретению

Ввиду высокого содержания воды в жидкостях для полоскания рта существуют конкретные проблемы предотвращения микробного загрязнения. Для применения в уходе за полостью рта предложен аргинин и другие основные аминокислоты, и полагают, что они обладают значительным преимуществом в борьбе с образованием кариозной полости и чувствительности зубов, но состав в виде жидкости для полоскания рта предоставляет конкретные трудности, т.к. содержащие аргинин или основные аминокислоты жидкости для полоскания рта обладают щелочным рН, увеличивающим вероятность микробного загрязнения по сравнению с кислотными составами. Кроме того, не все консерванты являются активными при более высоком рН. Некоторые консерванты отрицательно влияют на вкус или эстетические свойства продукта. Несмотря на то, что известно, что определенные консерванты, такие как этанол или парабены, эффективны в диапазоне значений рН, эти консерванты не подходят для любых продуктов или любых рынков сбыта.

Таким образом, существует необходимость в улучшенных консервирующих средствах для применения в жидкостях для полоскания рта, содержащих основные аминокислоты.

Краткое описание сущности изобретения

В настоящее время неожиданно обнаружено, что жидкости для полоскания рта, содержащие основную аминокислоту, такую как аргинин, в свободной форме или в форме соли, и консервант, выбранный из метилизотиазолинона, бензилового спирта, феноксиэтанола и их сочетаний, являются стабильными и эффективными.

В одном из вариантов осуществления жидкость для полоскания рта дополнительно содержит анионный полимер и/или пирофосфаты.

Таким образом, изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта и способам их применения, которые эффективны в подавлении или уменьшении накопления зубного налета, уменьшении уровней кислотопродуцирующих (кариесогенных) бактерий, реминерализации зубов и в подавлении или уменьшении гингивита. Изобретение также относится к композициям и способам очищения полости рта и обеспечивает улучшенные способы поддержания здорового состояния полости рта и общего здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, посредством уменьшения вероятности общей инфекции через ткани ротовой полости.

Таким образом, изобретение относится к композиции жидкости для полоскания рта (композиции по изобретению), содержащей водный раствор:

i. эффективного количества основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли, например, аргинина;

ii. эффективного количества консерванта, выбранного из метилизотиазолинона (MIT), бензилового спирта, феноксиэтанола и их сочетаний.

Композиции по изобретению могут содержать дополнительные ингредиенты, например, выбранные из одного или более из воды, поверхностно-активных веществ, растворителей, витаминов, минеральных веществ, полимеров, ферментов, увлажнителей, загустителей, дополнительных противомикробных средств, дополнительных консервантов, ароматизаторов, красителей и/или их сочетаний. В конкретных вариантах осуществления изобретение может содержать средство против образования зубного

камня, например, полифосфат, например, пирофосфат, триполифосфат или гексаметафосфат, например, щелочного металла, например, в форме солей натрия или калия, и/или может содержать синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, такие как сополимеры от 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим  
 5 полимеризуемым этиленненасыщенным мономером, например, сополимером простого метилвинилового эфира/малеинового ангидрида.

Эффективные количества консервантов в композициях по изобретению отдельно или в сочетании, например, являются такими, как указано ниже: МПТ: менее 0,05%, например 0,0005-0,03%, например от 0,001 до 0,01%, бензилового спирта: менее 0,5%,  
 10 например 0,05-0,25%, например 0,1%, или феноксиэтанола: менее 1%, например 0,1-0,7%.

Изобретение дополнительно относится к способам, включающим применению композиций, эффективных при применении в полости рта, например, ополаскивании полости рта необязательно в сочетании с чисткой, для (i) уменьшения или подавления  
 15 образования зубного кариеса, (ii) уменьшения, восстановления или подавления прекариозных повреждений эмали, например, как диагностировано количественной светоиндуцированной флуоресценцией (QLF) или определением кариеса по электрическому сопротивлению (ЕСМ), (iii) уменьшения или подавления деминерализации и активации реминерализации зубов, (iv) уменьшения  
 20 гиперчувствительности зубов, (v) уменьшения или подавления гингивита, (vi) ускорения заживления ран или порезов полости рта, (vii) снижения уровней кислотопродуцирующих бактерий, (viii) повышения относительных уровней аргинолитических бактерий, (ix) подавления образования микробной биопленки в ротовой полости, (x) повышения и/или поддержания рН зубного налета на уровнях по меньшей мере рН 5,5 после нагрузки  
 25 сахаром, (xi) уменьшения накопления зубного налета, (xii) лечения, ослабления или уменьшения сухости во рту, (xiii) очищения зубов и ротовой полости, (xiv) уменьшения эрозии, (xv) отбеливания зубов, (xvi) иммунизации зубов против кариесогенных бактерий и/или (xvii) поддержания общего здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, посредством уменьшения вероятности общей инфекции через ткани  
 30 ротовой полости.

Подробное описание изобретения

Таким образом, в первом варианте осуществления изобретение относится к жидкости для полоскания рта (композиции 1.0), содержащей водный раствор:

i. эффективного количества основной аминокислоты в свободной форме или в форме  
 35 соли;

ii. эффективного количества консерванта, выбранного из метилизотиазолинона (МПТ), бензилового спирта, феноксиэтанола и их сочетаний;

например, любой из следующих ниже композиций:

1.0.1. Композиции 1.0, где основная аминокислота представляет собой аргинин, лизин, серин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоту,  
 40 диаминопропионовую кислоту, их соли и/или их сочетания.

1.0.2. Композиции 1.0 или 1.0.1, где основная аминокислота имеет L-конфигурацию.

1.0.3. Любая из предшествующих композиций, предоставленная в форме ди- или трипептида, содержащая основную аминокислоту или ее соли.

45 1.0.4. Любая из предшествующих композиций, где основная аминокислота представляет собой аргинин.

1.0.5. Любая из предшествующих композиций, где основная аминокислота представляет собой L-аргинин.

1.0.6. Любая из предшествующих композиций, где основная аминокислота частично или полностью находится в форме соли.

1.0.7. Композиция 1.0.6, где основная аминокислота представляет собой фосфат аргинина.

5 1.0.8. Композиция 1.0.6, где основная аминокислота представляет собой гидрохлорид аргинина.

1.0.9. Композиция 1.0.6, где основная аминокислота представляет собой бикарбонат аргинина.

10 1.0.10. Любая из предшествующих композиций, где основная аминокислота ионизирована нейтрализацией кислотой или солью кислоты.

1.0.11. Любая из предшествующих композиций, где основная аминокислота содержится в количестве, соответствующем от 0,01 до 2%, например от 0,1% масс. до 1% масс. от массы общей композиции, например 0,8% массы основной аминокислоты, рассчитанной в виде формы свободного основания.

15 1.0.12. Любая из указанных выше композиций, где консерванты содержатся в количествах, как указано ниже:

i. МГТ: менее 0,05%, например 0,0005-0,03%, например от 0,001 до 0,01%;

ii. бензиловый спирт: менее 0,5%, например 0,05-0,25%, например 0,1% и/или

iii. феноксиэтанол: менее 1%, например 0,1-0,7%.

20 1.0.13. Любая из указанных выше композиций, где консерванты содержат сочетание МГТ и бензилового спирта.

1.0.14. Указанная выше композиция, где консервант содержит 0,01% МГТ и 0,1% бензилового спирта, или где консервант содержит 0,001% МГТ и 0,1% бензилового спирта.

25 1.0.15. Любая из указанных выше композиций, дополнительно содержащая средство против образования зубного камня, например полифосфат, например пирофосфат, триполифосфат или гексаметафосфат, например, в форме соли, например в форме солей натрия или калия, например, в количестве 0,1-3%.

30 1.0.16. Указанная выше композиция, где средство против образования зубного камня представляет собой пирофосфат, выбранный из тетрапирофосфата натрия и тетрапирофосфата калия и их смесей, например, в количестве достаточном для обеспечения по меньшей мере 1% масс. ионов пирофосфата, 1-3% масс.

35 1.0.17. Указанная выше композиция, содержащая от 0,1 до 1% тетрапирофосфата натрия и 1-2% тетрапирофосфата калия, например, 0,25-0,75% тетрапирофосфата натрия и 1,0-1,5% тетрапирофосфата калия.

40 1.0.18. Любая из предшествующих композиций, содержащая полимер, например, по меньшей мере один полимер, выбранный из полиэтиленгликолей, синтетический анионный полимерный поликарбоксилат, такой как сополимеры поливинилметилового эфира малеиновой кислоты, полисахариды (например, производные целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлозы или полисахарид камеди, например, ксантановой камеди, желлановой камеди или каррагенана), акрилаты и их сочетания.

1.0.19. Любая из указанных выше композиций, содержащая синтетический анионный полимерный поликарбоксилат, например, в количестве 1-10%, например 2,5-7,5%.

45 1.0.20. Указанная выше композиция, где синтетический анионный полимерный поликарбоксилат представляет собой сополимер от 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризуемым этиленненасыщенным мономером, например, простым метилвиниловым эфиром/малеиновым ангидридом с молекулярной массой (М.М.) от 30000 до 5000000 Дальтон, например 500 кДа-3000 кДа.

1.0.21. Указанная выше композиция, содержащая сополимер простого метилвинилового эфира/малеинового ангидрида с общей структурой  $[-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}(\text{COOH})-\text{CH}(\text{COOH})-]_n$ .

5 1.0.22. Указанная выше композиция с вязкостью сП при 25°C 1-3 ксП, например  $1,7 \times 10^3$  сП, и номинальной молекулярной массой 500 кДа-3000 кДа, например  $1,98 \times 10^6$ , например, в количестве по массе 1-10%, например 5%.

1.0.23. Любая из указанных выше композиций, где композиция не содержит этанол.

10 1.0.24. Любая из указанных выше композиций, дополнительно содержащая растворимую соль кальция, например, выбранную из глицерофосфата кальция и солей растворимых карбоновых кислот и их смесей, например, где соль кальция выбрана из цитрата кальция, малата кальция, лактата кальция, формиата кальция, фумарата кальция, глюконата кальция, глюконата лактата кальция, аспартата кальция и пропионата кальция и их смесей.

15 1.0.25. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая источник фторида, например фтористую соль, например фторид натрия, или где фторид ковалентно связан с другим атомом, например монофторфосфат, например монофторфосфат натрия, фторсиликат, например фторсиликат натрия или фторсиликат аммония, или фторсульфат, например гексафторсульфат, фторид амина и их сочетания.

20 1.0.26. Предшествующая композиция, где фтористая соль содержится в количестве для обеспечения от 100 до 250 м.д. доступного фторида.

1.0.27. Любая из предшествующих композиций, содержащая фторид натрия в количестве 0,01-0,1%, например, 0,05%.

25 1.0.28. Любая из предшествующих композиций, где рН находится в диапазоне от 7 до 9, например от 8 до 8,5, например, 8,3.

1.0.29. Любая из предшествующих композиций, где рН доводят, например, с использованием слабой органической кислоты, например, лимонной кислоты.

1.0.30. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая абразивное вещество или твердые частицы.

30 1.0.31. Любая из предшествующих композиций, содержащая неионное поверхностно-активное вещество, например, в количестве 0,5-5%, например 1-2%, выбранное из полаксамеров (например, полаксамер 407), полисорбатов (например, полисорбат 20), полиоксил гидрогенизированного касторового масла (например, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла) и их смесей.

35 1.0.32. Любая из предшествующих композиций, содержащая по меньшей мере один увлажнитель.

1.0.33. Любая из предшествующих композиций, содержащая по меньшей мере один увлажнитель, выбранный из глицерина, сорбита, пропиленгликоля и их сочетаний, например, в общем количестве 10-40%.

40 1.0.34. Любая из предшествующих композиций, содержащая полимерные пленки.

1.0.35. Любая из предшествующих композиций, содержащая ароматизатор, отдушку и/или краситель.

1.0.36. Любая из предшествующих композиций, содержащая по меньшей мере 50% воды.

45 1.0.37. Любая из предшествующих композиций, содержащая дополнительное антибактериальное средство, выбранное из галогенированного простого дифенилового эфира (например, триклозана), экстрактов трав и эфирных масел (например, экстракта розмарина, экстракта чая, экстракта магнолии, тимола, ментола, эвкалипта, гераниола,

карвакрола, цитраля, хинокитола, катехола, метилсалицилата, галлата эпигаллокатехина, эпигаллокатехина, галлиевой кислоты, экстракта мисвака, экстракта облепихи), бисуанидиновых антисептиков (например, хлоргексидина, алексидина или октенидина), соединений четвертичного аммония (например, хлорида цетилпиридиния (CPC), хлорида бензалкония, хлорида тетрадецилпиридиния (TPC), хлорида N-тетрадецил-4-этилпиридиния (TDEPC)), фенольных антисептиков, гексетидина, октенидина, сангвинарина, повидон-йода, делмопинола, салифлора, ионов металлов (например, солей цинка, например, цитрата цинка, солей олова, солей меди, солей железа), сангвинарина, прополиса и окисляющих средств (например, пероксида водорода, забуференного пероксибората или пероксикарбоната натрия), фталевой кислоты и ее солей, моноперталевой кислоты и ее солей и сложных эфиров, аскорбилстеарата, олеилсаркозина, алкилсульфата, диоктилсульфосукцината, салициланилида, домифен бромида, делмопинола, октапинола и других производных пиперидино, препаратов ницина, солей хлористой кислоты и смесей любого из указанных выше соединений.

1.0.38. Любая из предшествующих композиций, содержащая антиоксидант, например, выбранный из группы, состоящей из коэнзима Q10, PQQ, витамина С, витамина Е, витамина А, ВНТ, анетол-дитиотиона и их смесей.

1.0.39. Любая из предшествующих композиций, содержащая отбеливающее средство.

1.0.40. Любая из предшествующих композиций, содержащая отбеливающее средство, выбранное из отбеливающего активного вещества, выбранного из группы, состоящей из пероксидов, хлоритов металлов, перборатов, перкарбонатов, пероксикислот, гипохлоритов и их сочетаний.

1.0.41. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая пероксид водорода или источник пероксида водорода, например пероксид мочевины или соль или комплекс пероксида (например, такой как пероксифосфат, пероксикарбонат, перборат, пероксисиликат или персульфатная соль, например, пероксифосфат кальция, перборат натрия, пероксидкарбонат натрия, пероксифосфат натрия и персульфат калия) или полимерные комплексы пероксида водорода, такие как полимерные комплексы пероксид водорода-поливинилпирролидон.

1.0.42. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая средство, которое препятствует или предотвращает прикрепление бактерий, например, ЕLА или хитозан.

1.0.43. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая физиологически приемлемую соль калия, например нитрат калия или хлорид калия, в количестве, эффективном для уменьшения чувствительности зубов.

1.0.44. Любая из предшествующих композиций, содержащая от 0,01% до 1% физиологически приемлемой соли калия, например нитрата калия и/или хлорида калия.

1.0.45. Любая из предшествующих композиций, эффективная при применении в полости рта, например, при ополаскивании необязательно в сочетании с чисткой, для (i) уменьшения или подавления образования зубного кариеса, (ii) уменьшения, восстановления или подавления прекариозных повреждений эмали, например, как диагностировано количественной светоиндуцированной флуоресценцией (QLF) или определением кариеса по электрическому сопротивлению (ЕСМ), (iii) уменьшения или подавления деминерализации и активации реминерализации зубов, (iv) уменьшения гиперчувствительности зубов, (v) уменьшения или подавления гингивита, (vi) ускорения заживления ран или порезов полости рта, (vii) снижения уровней кислотопродуцирующих бактерий, (viii) повышения относительных уровней аргинолитических бактерий, (ix) подавления образования микробной биопленки в ротовой полости, (x) повышения и/

или поддержания pH зубного налета на уровнях по меньшей мере pH 5,5 после нагрузки сахаром, (xi) уменьшения накопления зубного налета, (xii) лечения, ослабления или уменьшения сухости во рту, (xiii) очищения зубов и ротовой полости, (xiv) уменьшения эрозии, (xv) предотвращения пятен и/или отбеливания зубов, (xvi) иммунизации зубов против кариесогенных бактерий и/или (xvii) поддержания общего здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, посредством уменьшения вероятности общей инфекции через ткани ротовой полости.

1.0.46. Композиция, полученная или получаемая объединением ингредиентов, как указано выше в любой из предшествующих композиций.

Уровни активных ингредиентов варьируют в зависимости от природы системы доставки и конкретного активного вещества. Например, основная аминокислота может содержаться на уровнях, например, от 0,1 до 5% масс. (выраженных в виде массы свободного основания), например от 0,1 до 3% масс. Фторид может содержаться на уровнях, например, от 25 до 250 м.д. или до уровней в 10 раз выше для профессионального и отпускаемого по рецепту средства лечебно-профилактического назначения. Уровни антибактериального средства варьируют аналогичным образом в зависимости от используемого средства. Например, средство для ополаскивания рта на основе триклозана может содержать, например, 0,03% масс. триклозана.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения здоровья полости рта, включающему применение эффективного количества пероральной композиции по любому из вариантов осуществления, как указано выше, в полости рта нуждающегося в этом субъекта, например, способ:

- i. уменьшения или подавления образования кариеса зубов,
- ii. уменьшения, восстановления или подавления прекариозных повреждений эмали, например, как диагностировано количественной светоиндуцированной флуоресценцией (QLF) или определением кариеса по электрическому сопротивлению (ECM),
- iii. уменьшения или подавления деминерализации и активации реминерализации зубов,
- iv. уменьшения гиперчувствительности зубов,
- v. уменьшения или подавления гингивита,
- vi. ускорения заживления ран или порезов в полости рта,
- vii. снижения уровней кислотообразующих бактерий,
- viii. увеличения относительных уровней аргинолитических бактерий,
- ix. подавления образования микробной биопленки в ротовой полости,
- x. повышения и/или поддержание pH зубного налета на уровнях по меньшей мере pH 5,5 после нагрузки сахаром,
- xi. уменьшения накопления зубного налета,
- xii. лечения сухости во рту,
- xiii. усиления общего здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, уменьшение вероятности общей инфекции через ткани ротовой полости,
- xiv. отбеливания зубов,
- xv. уменьшения эрозии зубов,
- xvi. иммунизации (или защиты) зубов против кариесогенных бактерий и их действия и/или
- xvii. очищения зубов и полости рта.

Изобретение дополнительно включает использование метилизотиазолинона, бензилового спирта, феноксиэтанола и их сочетаний при получении композиции по изобретению, например, для применения в любом из приведенных выше указаний в

указанном выше способе.

#### Основные аминокислоты

Основные аминокислоты, которые можно использовать в композициях и способах по изобретению, включают не только основные аминокислоты природного происхождения, такие как аргинин, лизин и гистидин, а также любые основные аминокислоты, содержащие карбоксильную группу и аминогруппу в молекуле, которые являются водорастворимыми и обеспечивают водный раствор с рН 7 или выше.

Таким образом, основные аминокислоты включают, но не ограничиваются ими, аргинин, лизин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоту, диаминопропионовую кислоту, их соли или их сочетания. В конкретном варианте осуществления основные аминокислоты выбраны из аргинина, цитруллина и орнитина.

В определенных вариантах осуществления основная аминокислота представляет собой аргинин, например, L-аргинин или его соль.

Композиции по изобретению предназначены для местного применения в полости рта, и, таким образом, соли для применения в настоящем изобретении должны являться безопасными для такого применения в предусмотренных количествах и концентрациях. Подходящие соли включают известные в данной области соли, как фармацевтически приемлемые соли, которые обычно считают физиологически приемлемыми в предусмотренных количествах и концентрациях. Физиологически приемлемые соли включают соли, полученные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот или оснований, например, аддитивные соли кислот, образованные кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, соль гидрохлорида или бромида, и аддитивные соли оснований, образованные основаниями, которые образуют физиологически приемлемый катион, например, такой, как полученный из щелочных металлов, таких как калий и натрий, или щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний. Физиологически приемлемые соли можно получать известными в данной области общепринятыми способами, например, взаимодействием достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, предоставляющей физиологически приемлемый анион.

Источник фторид-ионов. Пероральная композиция может дополнительно содержать один или более источников фторид ионов, например, растворимых фтористых солей. В качестве источников растворимого фторида в настоящих композициях можно применять широкий спектр веществ, дающих фторид-ион. Примеры подходящих веществ, дающих фторид-ион, можно найти в патенте США № 3535421 на имя Briner et al., патенте США № 4885155 на имя Parran Jr. et al. и патенте США № 3678154 на имя Widder et al., включенных в настоящее описание посредством ссылки. Характерные источники фторид-иона включают, но не ограничиваются ими, фторид олова, фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, фторида амина, фторид аммония и их сочетания. В определенных вариантах осуществления источник фторид-иона включает фторид олова, фторид натрия, монофторфосфат натрия, а также их смеси. Если состав содержит кальциевые соли, соли фторида предпочтительно представляют собой соли, где фторид ковалентно связан с другим атомом, например, как в монофторфосфате натрия, в отличие от простой ионной связи, например, как во фториде натрия.

Поверхностно-активные вещества

В некоторых вариантах осуществления изобретение может содержать анионные поверхностно-активные вещества, например, водорастворимые соли моносulfатов моноглицеридов высших жирных кислот, таких как натриевая соль

моносульфатированного моноглицерида жирных кислот гидрогенизированного  
 кокосового масла, такая как N-метил-N-кокоилтаират натрия, кокомоноглицеридсульфат  
 натрия, сульфаты высших алкилов, такие как лаурилсульфат натрия, сульфаты простых  
 высших алкиловых эфиров, например, формулы  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ , где  
 5  $m$  равно 6-16, например 10,  $n$  равно 1-6, например 2, 3 или 4, и X представляет собой Na  
 или K, например лаурет-2 сульфат натрия ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$ ),  
 сульфонаты высших алкиларилов, такие как додецилбензолсульфонат натрия  
 (лаурилбензолсульфонат натрия), сульфоацетаты высших алкилов, такие как  
 10 лаурилсульфоацетат натрия (додецилсульфоацетат натрия), сложные эфиры высших  
 жирных кислот 1,2-дигидроксипропансульфоната, сульфоколаурат натрия (N-2-  
 этиллауратсульфоацетамид калия) и лаурилсаркозинат натрия. Под "высшим алкилом"  
 понимают, например,  $\text{C}_{6-30}$ -алкил. В конкретных вариантах осуществления анионное  
 поверхностно-активное вещество (если содержится) выбрано из лаурилсульфата натрия  
 15 и лаурилэфирсульфата натрия. Если содержится, то анионное поверхностно-активное  
 вещество содержится в количестве, которое является эффективным, например,  $>0,001\%$   
 по массе состава, а не в концентрации, которая вызывала бы раздражение тканей  
 полости рта, например,  $1\%$ , и оптимально концентрации зависят от конкретного состава  
 и конкретного поверхностно-активного вещества. В одном из вариантов осуществления  
 20 анионное поверхностно-активное вещество содержится от  $0,03\%$  до  $0,5\%$  по массе,  
 например,  $0,15\%$ .

В другом варианте осуществления пригодные в настоящем изобретении катионные  
 поверхностно-активные вещества можно широко определять как производные  
 алифатических соединений четвертичного аммония, содержащие один длинноцепочечный  
 25 алкил, содержащий от 8 до 18 атомов углерода, такие как  
 лаурилтриметиламмонийхлорид, цетилпиридинийхлорид, цетилтриметиламмонийбромид,  
 диизобутилфеноксипропандиметилбензиламмонийхлорид, алкилтриметиламмонийнитрит  
 кокосового масла, цетилпиридинийфторид их смеси. Иллюстративные примеры  
 катионных поверхностно-активных веществ представляют собой фториды  
 30 четвертичного аммония, описанные в патенте США № 3535421 на имя Briner et al.,  
 включенного в настоящее описание посредством ссылки. Определенные катионные  
 поверхностно-активные вещества в композициях также могут действовать как  
 гермициды.

Иллюстративные примеры неионных поверхностно-активных веществ, которые  
 35 можно использовать в композициях по изобретению, можно определить в широком  
 понимании как соединения, получаемые реакцией конденсации алкиленоксидных групп  
 (гидрофильных по природе) с органическим гидрофобным соединением, которое может  
 быть алифатической или алкилароматической природы. Примеры подходящих неионных  
 поверхностно-активных веществ включают, но не ограничиваются ими, плуроники,  
 40 продукты конденсации полиэтиленоксида и алкилфенолов, продукты, полученные при  
 конденсации этиленоксида и продукта реакции пропиленоксида и этилендиамина,  
 продукты конденсации этиленоксида и алифатических спиртов, оксиды  
 длинноцепочечных третичных аминов, оксиды длинноцепочечных третичных фосфинов,  
 длинноцепочечные диалкилсульфоксиды и смеси таких веществ. В конкретном варианте  
 45 осуществления композиция по изобретению содержит неионное поверхностно-активное  
 вещество, выбранное из полаксамеров (например, полаксамера 407), полисорбатов  
 (например, полисорбата 20), полиоксил гидрогенизированных касторовых масел  
 (например, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла) и их смесей.

В определенных вариантах осуществления пригодные в настоящем изобретении цвиттер-ионные синтетические поверхностно-активные вещества можно определить в широком понимании как производные алифатического четвертичного аммония, соединений фосфония и сульфония, в которых алифатический радикал может содержать неразветвленную или разветвленную цепь, и где один из алифатических заместителей содержит от 8 до 18 атомов углерода, а другой содержит анионную растворимую в воде группу, например, карбокси, сульфонатную, сульфатную, фосфатную или фосфонатную.

Иллюстративные примеры поверхностно-активных веществ, пригодных для введения в композицию, в качестве неограничивающих примеров включают, алкилсульфат натрия, лауроилсаркозинат натрия, кокоамидопропилбетаин и полисорбат 20 и их сочетания.

Поверхностно-активное вещество или смеси совместимых поверхностно-активных веществ могут содержаться в композициях по настоящему изобретению от 0,1% до 5%, в другом варианте осуществления от 0,3% до 3% и в другом варианте осуществления от 0,5% до 2% по массе от общей композиции.

#### Ароматизаторы

Композиции для ухода за полостью рта по изобретению могут также содержать ароматизатор. Ароматизаторы, которые используют в практическом осуществлении настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, эфирные масла и различные ароматизирующие альдегиды, сложные эфиры, спирты и подобные им вещества, а также подсластители, такие как сахарин натрия. Примеры эфирных масел включают масла мяты курчавой, мяты перечной, винтергрена, сассафраса, гвоздики, шалфея, эвкалипта, майорана, корицы, лимона, лайма, грейпфрута и апельсина. Также пригодными являются такие химические соединения как ментол, карвон и анетол. В определенных вариантах осуществления применяют масла мяты перечной и мяты кудрявой.

Ароматизатор содержится в пероральной композиции в концентрации от 0,01 до 1% по массе.

#### Хелатирующие средства и средства против образования кариеса

Композиции для ухода за полостью рта по изобретению также могут необязательно содержать одно или более хелатирующих средств, образующих комплексы с кальцием, содержащимся в клеточных стенках бактерий. Связывание такого кальция ослабляет клеточную стенку бактерий и увеличивает лизис бактерий.

Другая группа средств, пригодных для использования в качестве хелатирующих средств или средств против образования зубного налета в настоящем изобретении, представляет собой растворимые пирофосфаты. Используемые в настоящих композициях пирофосфатные соли могут представлять собой любые пирофосфатные соли щелочных металлов. В определенных вариантах осуществления соли включают тетрапирофосфат щелочного металла, двуокислый дипирофосфат щелочного металла, кислый трипирофосфат щелочного металла и их смеси, где щелочные металлы представляют собой натрий или калий. Соли являются пригодными как в гидратированных, так и негидратированных формах. Эффективного количества пирофосфатной соли, пригодной в настоящей композиции, как правило, достаточно для образования по меньшей мере 0,50% масс. пирофосфатных ионов, 0,9-3% масс.

Пирофосфаты также способствуют сохранению композиций посредством понижения активности воды.

#### Полимеры

Композиции для ухода за полостью рта по изобретению также необязательно содержат один или более полимеров, таких как полиэтиленгликоли, сополимеры поливинилметилового эфира малеиновой кислоты, полисахариды (например, производные целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлозы, или полисахаридные камеди, например, ксантановую камедь или каррагенан). Кислые полимеры, например полиакрилатные гели, могут содержаться в форме их свободных кислот или в форме частично или полностью нейтрализованных солей водорастворимого щелочного металла (например, калия и натрия) или аммония.

В конкретном варианте осуществления композиции по изобретению содержат синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, такие как сополимеры от 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризуемым этиленненасыщенным мономером, предпочтительно, простым метилвиниловым эфиром/малеиновым ангидридом с молекулярной массой (М.М.) от 30000 до 3000000, наиболее предпочтительно, от 30000 до 800000. Эти сополимеры доступны, например, как Gantrez, например, AN 139 (М.М. 500000), AN 119 (М.М. 250000) и S-97 фармацевтической степени чистоты (М.М. 700000), доступный от ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Если содержатся, то усиливающие средства содержатся в количествах от 1 до 10% по массе.

Другие используемые полимеры включают такие, как сополимеры 1:1 малеинового ангидрида с этилакрилатом, гидроксиэтилметакрилатом, N-винил-2-пирролидоном или этиленом, где последний доступен, например, как Monsanto ЕМА № 1103, М.М. 10000 и ЕМА класса 61, и сополимеры 1:1 акриловой кислоты с метилметакрилатом или гидроксиэтилметакрилатом, метилакрилатом или этилакрилатом, простым изобутилвиниловым эфиром или N-винил-2-пирролидоном.

Как правило, подходящими являются полимеризованные олефинненасыщенные или этиленненасыщенные карбоновые кислоты, содержащие активированную углерод-углеродную двойную олефиновую связь и по меньшей мере одну карбоксильную группу, т.е. кислоту, содержащую двойную олефиновую связь, которая легко участвует в полимеризации вследствие ее присутствия в молекуле мономера в альфа-бета-положении по отношению к карбоксильной группе или в виде части концевой метиленовой группировки. Иллюстративными примерами таких кислот являются акриловая, метакриловая, этакриловая, альфа-хлоракриловая, кротоновая, бета-акрилоксипропионовая, сорбиновая, альфа-хлорсорбиновая, коричная, бета-стирилакриловая, муконовая, итаконовая, цитраконовая, мезаконовая, глутаконовая, аконитовая, альфа-фенилакриловая, 2-бензилакриловая, 2-циклогексилакриловая, ангеликовая, умбелловая, фумаровая, малеиновая кислоты и ангидриды. Другие различные олефиновые мономеры, образующие сополимеры с такими карбоновыми мономерами, включают винилацетат, винилхлорид, диметилмалеат и т.п. Сополимеры содержат достаточно карбоксильных групп соли для растворимости в воде.

Дополнительный класс полимерных средств включает композицию, содержащую гомополимеры замещенных акриламидов и/или гомополимеры ненасыщенных сульфоновых кислот и их солей, в частности, когда полимеры основаны на ненасыщенных сульфоновых кислотах, выбранных из акриламидоалканосульфоновых кислот, таких как 2-акриламид-2-метилпропансульфоновая кислота с молекулярной массой от 1000 до 2000000, описанных в патенте США № 4842847, опубликованном 27 июня 1989 года, на имя Zahid, включенного в настоящее описание посредством ссылки.

Другой пригодный класс полимерных средств включает полиаминокислоты, в частности такие, как содержащие пропорциональные части анионного поверхностно-

активного вещества-активных аминокислот, таких как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и фосфосерин, как описано в патенте США № 4866161 на имя Sikes et al., включенном в настоящее описание посредством ссылки.

При получении композиций для ухода за полостью рта иногда необходимо добавлять  
5 некоторые сгущающие вещества для обеспечения желаемой консистенции или для стабилизации или усиления характеристик состава. В определенных вариантах осуществления сгущающие средства представляют собой карбоксивиниловые полимеры, каррагенан, гидроксиэтилцеллюлозу и водорастворимые соли простых эфиров  
10 целлюлозы, таких как карбоксиметилцеллюлоза натрия и карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза натрия. Также можно вводить природные камеди, такие как карайя, гуммиарабик и трагакантовая камедь. Коллоидальный алюмосиликат магния или мелкодисперсный диоксид кремния можно использовать в качестве компонента сгущающей композиции для дополнительного улучшения текстуры композиции. В определенных вариантах осуществления используют сгущающие средства  
15 в количестве от 0,5% до 5,0% по массе от общей композиции.

#### Ферменты

Композиции для ухода за полостью рта по изобретению также могут необязательно содержать один или более ферментов. Пригодные ферменты включают любые из  
20 доступных протеаз, глюканогидролаз, эндогликозидаз, амилаз, мутаназ, липаз и муциназ или их совместимых смесей. В определенных вариантах осуществления фермент представляет собой протеазу, декстраназу, эндогликозидазу и мутаназу. В других вариантах осуществления фермент представляет собой папаин, эндогликозидазу или смесь декстраназы и мутаназы. Дополнительные ферменты, пригодные для  
25 использования в настоящем изобретении, описаны в патенте США № 5000939 на имя Dring et al., патенте США № 4992420, патенте США № 4355022, патенте США № 4154815, патенте США № 4058595, патенте США № 3991177 и патенте США № 3696191, включенных в настоящее описание посредством ссылки. Фермент смеси нескольких совместимых ферментов в настоящем изобретении составляет от 0,002% до 2,0% в  
30 одном из вариантов осуществления или от 0,05% до 1,5% в другом варианте осуществления, или в еще одном варианте осуществления от 0,1% до 0,5%.

#### Вода

В пероральных композициях по изобретению содержится вода. Вода, применяемая при получении коммерческих пероральных композиций, должна быть деионизованной и не содержать органических примесей. Водой обычно доводят композиции до конечного  
35 объема, и она содержится от 10% до 90%, например от 40% до 70% по массе пероральных композиций. Это количество воды включает свободную воду, которую добавляют, плюс то количество, которое вводят с другими веществами, такими как с сорбитом или любыми компонентами по изобретению.

#### Увлажнители

40 В определенных вариантах осуществления пероральных композиций также желательно вводить увлажнитель для уменьшения испарения, а также он способствует сохранению, понижая активность воды. Определенные увлажнители также могут придавать желаемую сладковатость или аромат композициям. Увлажнитель на основе чистого увлажнителя, как правило, содержится от 15% до 70% в одном из вариантов  
45 осуществления или от 30% до 65% в другом варианте осуществления по массе композиции.

Подходящие увлажнители включают пищевые многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, ксилит, пропиленгликоль, а также другие полиолы и смеси таких

увлажнителей. В определенных вариантах осуществления можно использовать смеси глицерина и сорбита в качестве компонента увлажнителя композиций по настоящему описанию.

Настоящее изобретение в аспекте его способа включает применение в полости рта безопасного и эффективного количества описываемых в настоящем описании композиций.

Композиции и способы по изобретению пригодны для способа защиты зубов путем облегчения восстановления и реминерализации, в частности, для уменьшения или подавления образования кариеса зубов, уменьшения или подавления деминерализации и активации реминерализации зубов, уменьшения гиперчувствительности зубов и уменьшения, восстановления или подавления ранних повреждений эмали, например, как диагностировано количественной светоиндуцированной флуоресценцией (QLF) или определением кариеса по электрическому сопротивлению (ЕСМ).

Количественная светоиндуцированная флуоресценция представляет собой флуоресценцию в видимом свете, которой можно детектировать ранние повреждения и проводить наблюдение в течение длительного времени прогресса или регресса. Нормальные зубы флуоресцируют в видимом свете, деминерализованные зубы не флуоресцируют или флуоресцируют только в меньшей степени. Область деминерализации можно количественно определять и наблюдать за ее прогрессированием. Используют свет синего лазера, чтобы вызвать автофлуоресценцию зубов. Области, в которых существует потеря минералов, имеют более слабую флуоресценцию и выглядят более темными по сравнению с поверхностью здорового зуба. Для количественного определения флуоресценция от белого пятна или области/объема, ассоциированного с повреждением, используют программное обеспечение. Как правило, субъектов с существующими повреждениями в виде белых пятен отбирают в качестве участников испытаний. Измерения проводят *in vivo* на настоящих зубах. В начале клинического наблюдения определяют область/объем повреждения. Уменьшение (улучшение) области/объема повреждения определяют в конце 6 месяцев использования продукта. Данные обычно представляют в виде процента улучшения по сравнению с исходным уровнем.

Определение кариеса по электрическому сопротивлению представляет собой способ, применяемый для измерения содержания минерального вещества зуба на основе электрического сопротивления. При измерении электрической проводимости используют тот факт, что заполненные жидкостью каналы, открывающиеся при деминерализации и эрозии эмали, проводят электрический ток. Поскольку зуб теряет минералы, его сопротивление электрическому току уменьшается вследствие повышенной пористости. Таким образом, увеличение проводимости зубов пациента может свидетельствовать о деминерализации. Как правило, исследования проводят на поверхностях корней с существующим повреждением. Измерения проводят *in vivo* на настоящих зубах. Проводят изменения электрического сопротивления до и после 6 месяцев лечения. Кроме того, проводят классическую оценку кариеса поверхностей корней с использованием тактильной пробы. Жесткость классифицируют по трехбалльной шкале: жесткий, плотный или мягкий. В этом типе исследования результаты, как правило, представляют в виде электрического сопротивления (чем выше число, тем лучше) измерений ЕСМ и улучшения жесткости повреждения на основе балла тактильной пробы.

В способах тестирования десенсибилизирующих свойств композиций, описываемых в настоящем описании, использовали способ, описанный в патент США № 5589159, описание которого полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

В этом способе измеряют электрическую проводимость воды веществ, обеспечивающих объективное уменьшение потока жидкости, которое коррелирует с уменьшением потока жидкости в зубных канальцах. В этом способе на интактных коренных зубах человека без кариеса, и не содержащих пломбировочных материалов, металлургической пилой

5 разрезают перпендикулярно к продольной оси зуба с получением тонких срезов или дисков приблизительно от 0,4 приблизительно до 0,8 мм толщиной. Для тестирования выбирали срезы, содержащие дентин и не содержащие эмаль, а затем протравливали раствором лимонной кислоты для удаления смазанного слоя. Каждый диск погружали в фиксирующую среду в устройство с отдельными камерами, описанное в J. Dent.

10 Research, 57:187 (1978), которое представляет собой специальную герметичную камеру, соединенную с резервуаром с жидкостью под давлением, содержащим жидкость для культивирования тканей. С использованием смеси газов азота и диоксида углерода под давлением можно получать жидкость при физиологическом pH. Для обеспечения дополнительной точности диски смачивали искусственной слюной (фосфатно-солевым

15 буфером, PBS) для приближения к условиям в ротовой полости. Устройство содержало капиллярную трубку, прикрепленную к датчику расхода (FLODEC, DeMarco Engineering SA, Geneva). Воздушный пузырек вводили в стеклянную капиллярную трубку. Расход жидкости через зубной диск можно измерять, определяя положение пузырька в зависимости от времени. Расход жидкости равен проницаемости дентина.

20 Таким образом, композиции по изобретению пригодны в способе уменьшения прекариозных повреждений эмали (как измерено QLF или ECM) по сравнению с композицией, не содержащей эффективные количества фтора и/или аргинина.

Композиции по изобретению дополнительно пригодны в способах сокращения вредных бактерий в полости рта, например, способах уменьшения или подавления

25 гингивита, снижения уровней кислотообразующих бактерий, повышения относительных уровней аргинолитических бактерий, подавления образования микробной биопленки в ротовой полости, повышения и/или поддержания pH зубного налета на уровнях по меньшей мере pH 5,5 после нагрузки сахаром, уменьшения накопления зубного налета и/или очищения зубов и ротовой полости.

30 Наконец, повышением pH в ротовой полости и препятствием патогенным бактериям композиции по изобретению пригодны для ускорения заживления ран или порезов в ротовой полости.

Композиции и способы по изобретению можно включать в пероральные композиции для ухода за полостью рта и зубами, такие как зубные пасты, прозрачные пасты, гели,

35 ополаскиватели для полости рта, спреи и жевательная резинка.

Улучшение здоровья полости рта также оказывает благоприятное действие на общее состояние здоровья, т.к. ткани ротовой полости могут являться воротами для общих инфекций. Хорошее здоровье ротовой полости связано с общим состоянием здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы. Композиции и способы по изобретению

40 оказывают конкретные благоприятные действия вследствие того, что основные аминокислоты, в частности аргинин, являются источниками азота, который обеспечивает пути синтеза NO и таким образом усиливает микроциркуляцию в тканях ротовой полости. Обеспечение менее кислой среды в ротовой полости также способствует уменьшению желудочного расстройства и образует среду, менее благоприятную для

45 *Helicobacter*, который ассоциирован с язвами желудка. Аргинин, в частности, необходим для высокой экспрессии рецепторов специфических иммунных клеток, например, T-клеточных рецепторов, таким образом, аргинин может усиливать эффективность иммунного ответа. Таким образом, композиции и способы по изобретению пригодны

для повышения общего состояния здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы.

Как используют на всем протяжении, диапазоны используют в качестве краткого обозначения для описания каждого и любого входящего в диапазон значения. Любое значение в диапазоне можно выбирать в качестве конечного значения диапазона. Кроме того, все цитируемые в настоящем описании ссылки полностью включены, таким образом, посредством ссылки. В случае противоречий в описании в настоящем описании и описании, цитированной ссылке, настоящее описание имеет преимущественную силу. Следует понимать, что при описании составов, они могут быть описаны в отношении их ингредиентов, как является общепринятым в данной области, несмотря на то, что эти ингредиенты могут реагировать друг с другом в настоящем составе при его получении, хранении и применении, и подразумевают, что описываемые составы включают такие продукты.

Следующие ниже примеры дополнительно описывают и демонстрируют иллюстративные варианты осуществления в рамках объема настоящего изобретения. Примеры приведены только для иллюстрации и не следует их интерпретировать как ограничения настоящего изобретения, поскольку возможны многие изменения без отступления от сущности и объема настоящего изобретения. Различные модификации изобретения в дополнение к тем, что показаны и описаны в настоящем описании, будут очевидны специалистам в данной области и входят в прилагаемую формулу изобретения.

Пример 1 - Жидкости для полоскания рта

Составы по изобретению получают с использованием следующих ингредиентов:

Исходное вещество	Масса %
Сорбит (70% раствор)	7
Глицерин	18
Пропиленгликоль	4
L-аргинин	0,8
Gantrez S-97 (13% раствор)	5
Пирофосфатные соли	1,7
Фторид натрия	0,05
Сахарин натрия	0,02
Лимонная кислота (безводная)	0,02
Поверхностно-активные вещества	1,7
Ароматизатор	0,23
Краситель	0,0002
Бензиловый спирт	0,1
Метилизотиазолинон (MIT)	0,01
Вода	до 100
Всего	100
pH	8,3
Активность воды	<94%

Для оптимизации смеси консервантов консерванты бензиловый спирт и метилизотиазолинон (MIT) заменены другими консервантами в указанном выше составе, и свойства состава тестировали на противомикробную эффективность, влияние на вкус и влияние на эстетические свойства.

Для определения противомикробной эффективности составов продуктов на основе воды использовали тест на противомикробную эффективность консерванта, такой как тест с двойным загрязнением. Получают продукт, устойчивый к микробным загрязнениям, вводимым при обычном использовании потребителем. Тест проводили на подвергнутых старению образцах (13 недель, 40°C). В тесте использовали две совокупности микроорганизмов: бактерии/дрожжи и плесневые грибки. Продукт

загрязняли на уровне 1% на 0 сутки и на 7 сутки. За уменьшением инокулята наблюдали в течение периода 28 дней. Ниже приведены приемлемые критерии для составов жидкости для ополаскивания рта.

5 - Для бактерий и дрожжей необходимо показать 99,9% уменьшение (3 логарифма) бактериального инокулята, как определено посредством определения количества бактерий посевом на 7 сутки после каждой инокуляции. Не отмечали увеличения на 7 сутки после второй инокуляции и в течение оставшейся продолжительности теста в пределах нормальной вариации данных.

10 - Для плесневого грибка необходимо показать 90,0% уменьшение (1 логарифм) инокулята плесневых грибков, как определено посредством определения количества бактерий посевом на 14 сутки после второй инокуляции (21 сутки). Не отмечали увеличения с 14 по 21 сутки после второй инокуляции теста в пределах нормальной вариации данных.

15 Ароматизатор оценивали посредством органолептической оценки специалистами по пищевым ароматизаторам.

Эстетические свойства оценивают визуальным сравнением контрольного образца, содержащего аналогичный тип и уровни красителя и ароматизаторов.

Результаты сравнительного тестирования являются такими, как показано ниже, где "V" означает присутствие критерия, и "X" означает отсутствие критерия.

20

Консервант	Сорбат К	МІТ	Бензиловый спирт	Феноксизтанол	Полиамидопропил бигуанид
Устойчивость к микробам	X	V	V	V	X
Эффективность in vitro	V	V	V	V	V
Влияние на вкус	X	0,001% V0,01% X	незначительно	X	X
Влияние на эстетические свойства	V	V	V	V	X

30

Консервант	Оксид цинка	МІТ/бензиловый спирт	МІТ/феноксизтанол	МІТ/бензиловый спирт/феноксизтанол	Оксид цинка/МІТ
Устойчивость к микробам	X	V	V	V	X
Эффективность in vitro	V	V	V	V	V

35

Влияние на вкус	X	V	X	X	V
Влияние на эстетические свойства	V	V	V	V	V

45

Эти результаты демонстрируют, что различные смеси консервантов реагируют непредсказуемо в составах жидкости для полоскания рта. Единственными консервантами, которые обеспечивают микробиологический контроль, являются бензиловый спирт, метилизотиазолинон (МІТ) и феноксизтанол, отдельно или в сочетании. Бензиловый спирт и метилизотиазолинон (МІТ) являются предпочтительными, т.к. феноксизтанол оказывает неблагоприятное влияние на вкус, хотя это влияние можно в значительной степени замаскировать оптимизацией ароматизаторов.

#### Формула изобретения

1. Жидкость для полоскания рта, содержащая водный раствор:

а. эффективного количества основной аминокислоты в свободной форме или в

форме соли, где основная аминокислота представляет собой аргинин и аргинин содержится в количестве, соответствующем от 0,01 до 2% масс. от массы общей композиции, где масса основной аминокислоты рассчитана на форму свободного основания;

- 5 и в. эффективного количества консерванта, выбранного из сочетаний метилизотиазолинона (MIT) с бензиловым спиртом и/или феноксиэтанолом и сочетания феноксиэтанола и бензилового спирта, где консерванты содержатся в количествах, как указано ниже:
- (i) MIT: 0,0005-0,03% масс.
- 10 (ii) бензиловый спирт: 0,05-0,25% масс.
- (iii) феноксиэтанол: 0,1-0,7% масс.
2. Жидкость для полоскания рта по п. 1, дополнительно содержащая пирофосфат.
3. Жидкость для полоскания рта по п. 1, дополнительно содержащая синтетический анионный полимерный поликарбоксилат.
- 15 4. Жидкость для полоскания рта по п. 1, дополнительно содержащая источник фторид-ионов.
5. Жидкость для полоскания рта по п. 1, где жидкость для полоскания рта не содержит этанол.
6. Жидкость для полоскания рта по п. 1, дополнительно содержащая один или более
- 20 увлажнителей, ароматизаторов и поверхностно-активных веществ.
7. Жидкость для полоскания рта по п. 1, где консервант содержится в эффективном количестве для обеспечения микробиологического контроля.
8. Способ уменьшения или подавления образования кариеса зубов, включающий применение эффективного количества жидкости для полоскания рта по п. 1 в полости
- 25 рта нуждающегося в этом субъекта.
9. Жидкость для полоскания рта по любому из пп. 1-7 для применения при:
- a. уменьшении или подавлении образования кариеса зубов,
- b. уменьшении, восстановлении или подавлении ранних повреждений эмали,
- c. уменьшении или подавлении деминерализации и активации реминерализации
- 30 зубов,
- d. уменьшении гиперчувствительности зубов,
- e. уменьшении или подавлении гингивита,
- f. ускорении заживления ран или порезов в полости рта,
- g. снижении уровней кислотообразующих бактерий,
- 35 h. увеличении относительных уровней аргинолитических бактерий,
- i. подавлении образования микробной биопленки в ротовой полости,
- j. повышении и/или поддержании pH зубного налета на уровнях по меньшей мере pH 5,5 после нагрузки сахаром,
- k. уменьшении накопления зубного налета,
- 40 l. лечения, ослабления и уменьшении сухости во рту,
- m. отбеливании зубов,
- n. улучшении общего состояния здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы,
- o. уменьшении эрозии зубов и/или
- 45 p. очищении зубов и полости рта.