



(51) МПК

A61K 8/66 (2006.01)*A61K 8/21* (2006.01)*A61Q 11/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005108607/15, 26.08.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
26.08.2003(30) Конвенционный приоритет:
28.08.2002 US 10/229,622

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2005

(45) Опубликовано: 10.06.2007 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 452418 A, 01.05.1979. RU 2162319
C1, 27.01.2001. WO 0245679 A, 13.06.2002. US
4082841 A, 04.04.1978. GB 2290234 A,
20.12.1995. WO 0202128 A, 10.01.2002. US
6379654 B1, 30.04.2002.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
28.03.2005(86) Заявка РСТ:
US 03/26578 (26.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/019898 (11.03.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

БРАУН Джеймс Р. (US),
СЗЕЛЕС Лори Х. (US),
ХЕРЛЕС Сьюзан М. (US),
ПРЕНСАЙП Майкл (US),
МАСТЕРС Джеймс Г. (US)

(73) Патентообладатель(и):

КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

(54) СОДЕРЖАЩАЯ ФЕРМЕНТЫ ДВУХКОМПОНЕНТНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ПРОТИВ ЗУБНОГО НАЛЕТА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение раскрывает двухкомпонентную композицию средства для чистки зубов против зубного налета, которая включает первый и второй компоненты средства для чистки зубов, содержащие фермент, такой как

папаин, и соль металла, такую как фторид двухвалентного олова, причем первый и второй компоненты средства для чистки зубов поддерживаются отдельно друг от друга до распределения для нанесения на зубы. 2 н. и 20 з.п ф-лы, 4 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 8/66 (2006.01)*A61K 8/21* (2006.01)*A61Q 11/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005108607/15, 26.08.2003**(24) Effective date for property rights: **26.08.2003**(30) Priority:
28.08.2002 US 10/229,622(43) Application published: **10.09.2005**(45) Date of publication: **10.06.2007 Bull. 16**(85) Commencement of national phase: **28.03.2005**(86) PCT application:
US 03/26578 (26.08.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/019898 (11.03.2004)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**BRAUN Dzhejms R. (US),
SZELES Lori Kh. (US),
KherLES S'juzan M. (US),
PRENSAJP Majkl (US),
MASTERS Dzhejms G. (US)**

(73) Proprietor(s):

KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)(54) **ENZYME-CONTAINING BICOMPONENT COMPOSITION AGAINST DENTAL DEPOSIT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, stomatology.

SUBSTANCE: invention discloses a bicomponent composition of agent used in teeth cleansing against dental deposit. The composition comprises the first and the second components of agent used in teeth cleansing that contains enzyme, for

example, papain and a metal salt, for example, bivalent tin fluoride being the first and the second component of agent for teeth cleansing are separated each from other before its distribution and applying on teeth.

EFFECT: valuable properties of composition.
22 cl, 4 tbl, 1 ex

Предпосылки изобретения

1. Область изобретения

Данное изобретение относится в целом к оральным композициям для улучшения гигиены ротовой полости, конкретнее к содержащим ферменты двухкомпонентным композициям для улучшения эффективности оральных композиций против зубного налета.

2. Предшествующий уровень техники

Оральные композиции, такие как зубные пасты, гели и жидкости для полоскания ротовой полости, предназначены для ослабления и удаления зубного налета в сочетании с регулярным режимом чистки зубов щеткой. Зубной налет присутствует в некоторой степени в виде пленки по существу на всех зубных поверхностях. Он представляет собой побочный продукт роста микробов и включает плотный микробный слой, состоящий из массы микроорганизмов, внедрившихся в полисахаридную матрицу. Сам зубной налет прочно сцепляется с зубными поверхностями и лишь с трудом удаляется даже с помощью режима тщательной чистки зубной щеткой. Более того, зубной налет после его удаления быстро образуется повторно на поверхности зуба. Зубной налет может образовываться на любой части поверхности зуба, и он, в частности, обнаруживается у десневого края, в трещинах в эмали и на поверхности зубного камня. Проблема, связанная с образованием зубного налета на зубах, заключается в тенденции зубного налета накапливаться и, в конечном счете, вызывать гингивит, периодонтит и другие типы периодонтальных заболеваний, а также зубной кариес и зубной камень.

Включение в оральные композиции антимикробных средств, таких как соли металлов, включая соли двухвалентного олова, такие как фторид двухвалентного олова, известно в данной области, причем указанные средства разрушают или ингибируют бактерии ротовой полости. Другие средства также включаются в оральную композицию для улучшения эффективности антимикробных средств. Например, известно включение в оральные композиции ферментов, которые разрушают или влияют на образование зубного налета и сцепление бактерий с зубными поверхностями, как раскрыто в патентах США №№2527686, 3991177, 3194738, 4082841, 4115546, 4140759, 4152418, 4986981, 5000939, 5370831, 5431903, 5537856, 5849271.

Проблема, с которой сталкиваются при использовании ферментов в композициях для ухода за ротовой полостью, состоит в том, что часто фермент выбора несовместим с солями металлов и поверхностно-активными веществами, такими как анионные поверхностно-активные вещества, поскольку указанные средства содействуют денатурации ферментов и потере активности.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение основано на открытии того, что в двухкомпонентном средстве для чистки зубов, состоящем из отдельно размещенных компонентов средства для чистки зубов, в котором компоненты содержат фермент и антибактериальную соль металла, обычно несовместимую с ферментом, компоненты неожиданно обеспечивают улучшенную эффективность против зубного налета, когда компоненты смешиваются и комбинируются во время использования при чистке зубов щеткой, поскольку активность фермента и соли металла против зубного налета сохраняется в течение периода такого использования.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается способ комбинирования разрушающих зубной налет свойств активных ферментов и ингибирующих зубной налет свойств солей двухвалентного олова с использованием двухкомпонентного средства для чистки зубов, причем средство для чистки зубов включает отдельно размещенные компоненты, содержащие антибактериальную соль металла, такую как соль двухвалентного олова, и фермент, обычно несовместимый с солью металла, после чего комбинация компонентов во время использования обеспечивает превосходную эффективность против зубного налета без значительного снижения активности соли двухвалентного олова или фермента.

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

При получении композиции средства для чистки зубов настоящего изобретения фермент

и антибактериальную соль металла можно комбинировать в одном компоненте или в отдельных компонентах двухкомпонентного средства для чистки зубов. Два компонента предпочтительно комбинируются в примерно равных массовых долях, так что примерно половина концентрации любого конкретного ингредиента внутри любого компонента будет присутствовать, когда компоненты комбинируются и наносятся на зубы, например, зубной щеткой. Оба компонента предпочтительно готовятся в виде композиций для того, чтобы иметь сходные физические характеристики, так что оба компонента могут одновременно доставляться в желательных заданных количествах выдавливанием при отдельном размещении в многокамерном устройстве в виде насоса или тьюбика.

ПЕРВЫЙ КОМПОНЕНТ СРЕДСТВА ДЛЯ ЧИСТКИ ЗУБОВ

Ферменты

Ферменты, которые можно применять при осуществлении настоящего изобретения, включают ферменты, экстрагированные из естественных плодовых продуктов, таких как хорошо известные белковые вещества в пределах класса протеаз, которые разрушают или гидролизуют белки. Протеолитические ферменты получают из естественных источников или действием микроорганизмов, имеющих источник азота и источник углерода. Примеры протеолитических ферментов, которые можно применять при осуществлении настоящего изобретения, включают естественно встречающиеся ферменты папаин (из папайи), бромелаин (из ананаса), а также протеазы серина, такие как химотрипсин.

Дополнительные ферменты включают фицин и алкалазу.

Папаин, полученный из млечного сока дерева папайи, представляет собой протеолитический фермент, предпочтительный для применения при осуществлении настоящего изобретения, и включается в композицию для ухода за ротовой полостью настоящего изобретения в количестве от примерно 0,1 до примерно 10% масс., предпочтительно от примерно 0,2 до примерно 5% масс., причем такой папаин имеет активность от 150 до 900 ед/мг, как определено Milk Clot Assay Test of the Biddle Sawyer Group (см. J. Biol. Chem., vol. 121, pages 737-745).

Ферменты, которые можно с выгодой использовать в комбинации с протеолитическими ферментами, включают карбогидразы, такие как глюкоамилаза, альфа-амилаза, бета-амилаза, декстраназа и мутаназа, танназа, и липазы, такие как растительная липаза, желудочная липаза и панкреатическая липаза.

Глюкоамилаза представляет собой осахаривающую глюкоамилазу, происходящую из *Aspergillus niger*. Данный фермент может гидролизировать как места альфа-D-1,6-глюкозидной ветви, так и альфа-1,4-глюкозидные связи глюкозидных олигосахаридов.

Продукт данного изобретения включает примерно от 0,01 до 10% карбогидраз. Фермент липазу получают из отобранного штамма *Aspergillus niger*. Фермент имеет максимальную липолитическую активность при pH 5,0-7,0 при анализе с оливковым маслом. Фермент имеет 120000 единиц липазы на 1 г. Среди карбогидраз, которые можно использовать в соответствии с данным изобретением, находятся глюкоамилаза, альфа- и бета-амилаза, декстраназа и мутаназа.

Такие ферменты, как протеолитические ферменты, включаются в первый компонент средства для чистки зубов настоящего изобретения в концентрации от примерно 0,05 до примерно 5,0% масс., предпочтительно от примерно 0,2 до примерно 2% масс.

Дополнительные примеры ферментов, которые можно использовать при осуществлении настоящего изобретения, включают другие карбогидразы, такие как альфа-амилаза, бета-амилаза, декстраназа и мутаназа, и липазы, такие как растительная липаза, желудочная липаза, панкреатическая липаза, пектиназа, лизозим танназы и протеазы серина.

Фермент липазу получают из отобранного штамма *Aspergillus niger*, проявляющего случайное расщепление положений 1,3 жиров и масел. Фермент имеет максимальную липолитическую активность при pH 5,0-7,0 при анализе с оливковым маслом. Фермент имеет измеренную активность 120000 единиц липазы на 1 г. Липазу можно включать в композицию средства для чистки зубов в концентрации от примерно 0,010 до примерно 5,0% масс., предпочтительно от примерно 0,02 до примерно 0,10% масс.

Присутствие фермента танназы может быть, кроме того, благоприятным при содействии распаду внешнего красителя. Ферменты танназы были получены с очисткой из *Aspergillus niger* и *Aspergillus allianceus*, и их можно использовать при гидролизе танинов, которые, как известно, обесцвечивают поверхность зубов.

5 Дополнительные примеры ферментов, которые можно использовать при осуществлении настоящего изобретения, включают лизоцим, полученный из белка яиц, который содержит одну полипептидную цепь, поперечно сшитую четырьмя дисульфидными связями, имеющую молекулярную массу 14600 дальтон. Фермент может проявлять
10 антибактериальные свойства содействием гидролизу стенок бактериальных клеток, расщепляя гликозидные связи между углеродом №1 N-ацетилмурамовой кислоты и углеродом №4 N-ацетил-D-глюкозамина, которые *in vivo*, при этом два углевода полимеризуются с образованием полисахарида клеточной стенки. Кроме того, пектиназа - фермент, который присутствует в большинстве растений, содействует гидролизу пектина полисахаридов в сахара и галактуроновую кислоту. Глюканаза, которую можно
15 использовать для катализа распада сложных углеводов в гликаны и гидролиза бета-глюкана в глюкозу, можно также использовать при осуществлении настоящего изобретения.

Средства, стабилизирующие ферменты

Когда ферменты включены в компонент средства для чистки зубов настоящего изобретения, в компонент можно также включать ингредиенты, которые стабилизируют
20 ферменты в среде средства для чистки зубов. Данные стабилизаторы защищают фермент от инактивации хелатообразующими ионами металлов, которые могут присутствовать в оральных композициях посредством добавления в качестве средств против зубного налета или в качестве примесей, причем ионы металлов имеют склонность к денатурации активного участка фермента. Средства, стабилизирующие ферменты против окисления,
25 которые можно использовать при осуществлении настоящего изобретения, включают бисульфит натрия, галлаты металлов, станнат натрия, 3,5-ди-трет-бутил-4-гидрокситолуол (ВНТ), витамин Е, ацетат витамина Е и аскорбиновую кислоту в концентрациях от примерно 0,03 до примерно 1,5%, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 0,75%.

30 Дополнительные хелатообразующие средства моно- и двузаряженных катионных видов включают триполифосфат натрия и пирофосфат тетранатрия, этилендиаминтетрауксусную кислоту и глюконат натрия, и их можно включать в компонент средства для чистки зубов в концентрации от примерно 0,01 до примерно 1% масс., предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 0,5% масс.

35 Было неожиданно обнаружено, что определенные антибактериальные соли металлов, такие как высвобождающие ион двухвалентного олова соли, совместимы с ферментами и поэтому могут включаться в первый компонент средства для чистки зубов, содержащий ферменты, когда средства, стабилизирующие ионы металлов описанного выше типа, присутствуют в компоненте средства для чистки зубов.

40 Антибактериальные соли металлов

Первый компонент средства для чистки зубов настоящего изобретения, как правило, включает от примерно 0,1 до примерно 5,0%, предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 3% масс. антибактериальной соли металла, включая растворимые в воде соли, такие как цитрат цинка, глюконат цинка, сульфат меди и, в частности, соли,
45 высвобождающие ион двухвалентного олова, такие как фторид двухвалентного олова, хлорид двухвалентного олова, фосфат двухвалентного олова, цитрат двухвалентного олова и глюконат двухвалентного олова. Фторид двухвалентного олова представляет собой предпочтительную соль двухвалентного олова. При получении средств для чистки зубов, содержащих соли двухвалентного олова, такие как SnF₂, средство для чистки зубов
50 содержит от примерно 0,30 до примерно 1,5% масс. SnF₂, предпочтительно от 0,4 до 1,3% масс. Дополнительные соли двухвалентного олова, такие как хлорид двухвалентного олова, можно также добавлять для улучшения стабильности фторидов двухвалентного олова. Хлорид двухвалентного олова включается в компонент средства для чистки зубов в

концентрации в диапазоне от 0,3 до примерно 1,5% масс., предпочтительно от примерно 0,3 до примерно 1,0% масс.

Средства, стабилизирующие металлы

Производные поликарбоневой органической кислоты пищевого качества могут быть
5 включены в первый компонент средства для чистки зубов для стабилизации против окисления антибактериальных солей металлов, таких как соли двухвалентного олова, в нерастворимые содержащие четырехвалентное олово и неактивные ионы, как описано в патенте США №5578293, включенном в настоящее описание в качестве ссылки.

Термин «производное органической кислоты» включает в свое значение свободную
10 кислоту или ее растворимую в воде соль и включается в первый компонент средства для чистки зубов в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 10% масс., предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 5% масс.

Подходящие производные органических кислот, которые можно применять при
15 осуществлении настоящего изобретения, включают поликарбоневые органические кислоты пищевого качества, такие как лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, глюконовая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота и их растворимые в воде соли, такие как соли щелочных металлов, включая цитрат натрия или калия, и лактат натрия или калия.

Носитель средства для чистки зубов

Орально приемлемые носители, используемые для получения первого, а также второго
20 компонента средства для чистки зубов настоящего изобретения, включают водную фазу, содержащую увлажнитель. Увлажнитель представляет собой предпочтительно глицерин, сорбит, ксилит и/или пропиленгликоль молекулярной массы в диапазоне от 200 до 1000, но можно также использовать другие увлажнители и их смеси. Концентрация увлажнителя
25 обычно в целом составляет от примерно 5 до примерно 70% масс. оральной композиции.

Приведенная в настоящем описании ссылка на сорбит относится к материалу, обычно
30 коммерчески доступному в виде 70% водного раствора. Вода обычно присутствует в количестве, по меньшей мере, примерно 10% масс. и, как правило, примерно 25-70% масс. компонента средства для чистки зубов. Вода, используемая при получении коммерчески
30 подходящих оральных композиций, должна быть предпочтительно деионизированной и свободна от органических примесей. Данные количества воды включают свободную воду, которая добавляется, плюс вода, которая вводится с другими материалами, например с сорбитом.

Неионные поверхностно-активные вещества

Концентрации ионных поверхностно-активных веществ, обычно используемых при
35 изготовлении композиций средств для чистки зубов, не полностью совместимы с определенными классами и типами ферментов. Для получения содержащего ферменты первого компонента композиции средства для чистки зубов настоящего изобретения неионные поверхностно-активные вещества, совместимые с ферментами,
40 предпочтительно используются для получения первого компонента средства для чистки зубов, когда фермент комбинируется с антибактериальной солью металла, такой как соль двухвалентного олова, в компоненте средства для чистки зубов. Примеры подходящих
45 неионных поверхностно-активных веществ включают неанионные полиоксиэтиленовые поверхностно-активные вещества, такие как Polyoxamer 407, Steareth 30, Polysorbate 20 и касторовое масло PEG-40 (оксиэтилированное гидрированное касторовое масло) и амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как кокамидопропилбетаиновые
50 (тегобайин) и кокамидопропилбетаинлаурилглюкозидные продукты конденсации окиси этилена с различными содержащими водород соединениями, которые взаимодействуют с ними, и имеют длинные гидрофобные цепи (например, алифатические цепи из примерно 12-20 атомов углерода), причем указанные продукты конденсации («этоксамеры») содержат гидрофильные полиоксиэтиленовые фрагменты, такие как продукты конденсации поли(оксиэтилена) с жирными кислотами, жирными спиртами, жирными амидами и другими жирными фрагментами и с окисью пропилена и окисями полипропилена, например

материалами Pluronic[®], например Pluronic 127. Предпочтительные поверхностно-активные вещества включаются в композицию средства для чистки зубов в концентрации от примерно 2 до примерно 10% масс., предпочтительно от примерно 3,5 до 6,5% масс. Когда ферменты не присутствуют в первом компоненте средства для чистки зубов, ионные

5 поверхностно-активные вещества описанного в настоящем описании типа и концентрации можно использовать для получения первого компонента средства для чистки зубов.

Абразивные вещества

При получении компонентов средства для чистки зубов настоящего изобретения абразивные вещества, которые можно использовать для получения обоих компонентов

10 средства для чистки зубов настоящего изобретения, включают абразивные вещества на основе двуокиси кремния, такие как осажденные двуокиси кремния, имеющие средний размер частиц до примерно 20 мкм, такие как Zeodent 115, поставляемый J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078, или Sylodent 783, поставляемый в продажу Davison Chemical Division of W.R. Grace & Company. Другие абразивные вещества

15 средства для чистки зубов, которые можно использовать, включают метафосфат натрия, метафосфат калия, трикальцийфосфат, дигидрированный дикальцийфосфат, силикат алюминия, кальцинированную окись алюминия, бентонит или другие содержащие кремний материалы или их комбинации.

Предпочтительные абразивные материалы, которые можно использовать в практике

20 получения компонентов средства для чистки зубов в соответствии с настоящим изобретением, включают силикагели и осажденные аморфные двуокиси кремния, имеющие величину поглощения масла менее чем 100 см³/100 г двуокиси кремния, предпочтительно в диапазоне от примерно 45 см³/100 г до менее чем примерно 70 см³/100 г двуокиси кремния. Указанные двуокиси кремния представляют собой коллоидные частицы, имеющие

25 средний размер частиц в диапазоне от примерно 3 мкм до примерно 12 мкм, предпочтительно от примерно 5 до примерно 10 мкм, и диапазон pH от 4 до 10, предпочтительно от 6 до 9, при измерении в виде эмульсии 5% масс.

Величины поглощения масла измеряются с использованием способа "Rub-Out" D281 ASTM. Абразивное вещество на основе двуокиси кремния с низким поглощением масла

30 присутствует в композициях средства для чистки зубов настоящего изобретения в концентрации от примерно 5 до примерно 40% масс., предпочтительно от примерно 10 до примерно 30% масс.

Абразивные вещества на основе двуокиси кремния с низким поглощением масла, особенно полезные в практике настоящего изобретения, поставляются под торговым

35 обозначением Sylodent XWA by Davidson Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, MD 21203. Sylodent 650 XWA. Данное абразивное вещество на основе двуокиси кремния представляет собой гидрогель двуокиси кремния, состоящий из частиц коллоидной двуокиси кремния, имеющих содержание воды 29% масс. со средним диаметром в

40 диапазоне от примерно 7 до примерно 10 мкм и поглощением масла менее чем 70 см³/100 двуокиси кремния, и представляет собой предпочтительный пример абразивного вещества на основе двуокиси кремния, которое можно использовать в практике настоящего изобретения.

Компоненты средства для чистки зубов настоящего изобретения могут содержать

45 разнообразные необязательные ингредиенты. Как описано ниже, такие необязательные ингредиенты могут включать, но не ограничиваются, загустители, источник ионов фторидов, флаворанты, средства против зубного камня и красящие вещества.

Загустители

Загустители, используемые при получении компонентов средства для чистки зубов

50 настоящего изобретения, включают природные и синтетические смолы и коллоиды. Не все природно встречающиеся полимерные загустители, такие как целлюлоза или каррагенаны, совместимы с ферментами. Загустители, совместимые с ферментами, такими как протеолитические ферменты, включают ксантановую смолу, полигликоли различной молекулярной массы, продаваемые под торговым названием Polyox, и полиэтиленгликоль.

Совместимые неорганические загустители включают соединения аморфной двуокиси кремния, которые функционируют в качестве загустителей и включают соединения коллоидных двуокисей кремния, имеющих под торговым обозначением Cab-o-sil, изготавливаемые Cabot Corporation и поставляемые в продажу Lenape Chemical, Bound Brook, New Jersey; Zeodent 165 от J.M. Huber Chemicals Division, Havre de Grace, Maryland 21078; и Sylodent 15, доступны от Davison Chemical Division of W.R. Grace Corporation, Baltimore, MD 21203. Другие неорганические загустители включают природные и синтетические глины, силикат лития магния (Laponite) и силикат магния алюминия (Veegum).

Загуститель присутствует в композиции средства для чистки зубов в количествах от примерно 0,1 до примерно 10% масс., предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 4,0% масс.

Фторид и другие активные вещества

Оральная композиция настоящего изобретения может также содержать источник ионов фторидов или компонент, обеспечивающий фтор, в качестве средства против кариеса в количестве, достаточном для обеспечения от примерно 25 м.д. до 5000 м.д. ионов фторидов, и включает неорганические фториды, такие как растворимые соли щелочных металлов. Например, предпочтительные источники фторидов, которые совместимы с ферментами, присутствующими в композиции, представляют собой фторид натрия, фторид калия, фторсиликат натрия, монофторфосфат натрия (MFP), фторсиликат аммония, а также фториды олова, такие как фторид двухвалентного олова и хлорид двухвалентного олова. Предпочтительным является фторид натрия или MFP.

Кроме соединений фторидов, в оральные композиции настоящего изобретения могут быть также включены средства против зубного камня, такие как пирофосфаты, включающие пирофосфаты дищелочных или тетращелочных металлов, такие как $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ и $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$, полифосфаты, такие как триполифосфат натрия, гексаметафосфат натрия и циклические фосфаты, такие как триполифосфат натрия и триметафосфат натрия. Указанные средства против зубного камня включаются в композицию средства для чистки зубов в концентрации от примерно 1 до примерно 5% масс.

Другое активное вещество, которое можно использовать в композициях средства для чистки зубов настоящего изобретения, представляет собой антибактериальные средства, которые могут составлять от 0,2 до 1,0% масс. композиции средства для чистки зубов. Такие полезные антибактериальные средства включают некатيونные антибактериальные средства, которые основаны на фенольных или бифенольных соединениях, таких как простые галогенизированные дифениловые эфиры, такие как триклозан (простой 2,4,4'-трихлор-2'-гидроксибифениловый эфир).

Флаворанты

Компоненты средства для чистки зубов настоящего изобретения могут также содержать флаворанты. Флаворанты, которые используются в практике настоящего изобретения, включают эфирные масла, а также различные ароматизирующие альдегиды, спирты и аналогичные материалы. Примеры эфирных масел включают масла мяты курчавой, мяты перечной, винтергреновое масло, масло сассафраса, гвоздики, шалфея, эвкалипта, майорана, корицы, лимона, лайма, грейпфрута и апельсина. Также можно использовать такие химические соединения как ментол, карвон и анетол. Из них наиболее широко используемыми являются масла мяты перечной и мяты курчавой.

Флаворант включается в оральную композицию в концентрации от примерно 0,1 до примерно 5% масс., предпочтительно от примерно 0,5 до примерно 1,5% масс.

Другие ингредиенты

Различные другие материалы, которые могут быть включены в данный компонент двухкомпонентного средства для чистки зубов, включают десенсибилизирующие вещества, такие как нитрат калия; отбеливающие вещества, такие как перекись водорода, перекись кальция и перекись мочевины; консерванты; силиконы и соединения хлорофилла. Данные

добавки, в случае их присутствия, включаются в компоненты средств для чистки зубов настоящего изобретения в количествах, которые по существу не оказывают неблагоприятного воздействия на желательные свойства и характеристики.

ВТОРОЙ КОМПОНЕНТ СРЕДСТВА ДЛЯ ЧИСТКИ ЗУБОВ

5 Носитель второго компонента средства для чистки зубов составляет композицию, схожую с носителем первого компонента средства для чистки зубов, так что два компонента будут иметь по существу эквивалентные реологические свойства, которые
10 позволят им синхронно совместно выдавливаться из контейнера, в котором отдельно размещены компоненты. Для поддержания того, чтобы физические характеристики второго компонента имели реологические свойства, по существу эквивалентные первому компоненту, подбирается композиция носителя второго компонента, в частности (содержания увлажнителя и абразивного вещества).

15 Вода и увлажнитель включают жидкую часть второго компонента средства для чистки зубов. Увлажнитель представляет собой предпочтительно сорбит, но можно также использовать другие увлажнители, такие как глицерин и полиэтиленгликоль. Содержание увлажнителя находится, как правило, в диапазоне от примерно 30% до примерно 70% масс., предпочтительно от примерно 40 до примерно 65% масс. Содержание воды находится в диапазоне от примерно 5 до примерно 40% масс., предпочтительно от примерно 10 до примерно 30% масс.

20 Предпочтительными абразивными веществами являются материалы, содержащие кремний, такие как двуокись кремния, и предпочтительно осажденная аморфная гидрированная двуокись кремния, такая как Zeodent 115, поставляемая Huber Corporation. Абразивное вещество, как правило, присутствует во втором компоненте средства для чистки зубов в концентрации от примерно 10 до примерно 40% масс.,
25 предпочтительно от примерно 15 до примерно 30% масс.

Ионные поверхностно-активные вещества

Поскольку неионные поверхностно-активные вещества имеют относительно ограниченные свойства пенообразования, анионное поверхностно-активное вещество, которое обеспечивает композиции средства для чистки зубов, после смешивания
30 компонентов средства для чистки зубов, с превосходными свойствами пенообразования, включается во второй компонент средства для чистки зубов, в котором отсутствует несовместимый фермент. Примеры предпочтительных анионных поверхностно-активных веществ включают высшие алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат калия или натрия, который предпочтителен, моносulfаты моноглицеридов высших жирных кислот, такие как
35 соль моносulfатированного моноглицерида гидрированных жирных кислот кокосового масла, сульфонаты алкиларила, такие как додецилбензолсульфонат натрия, высшие жирные сульфоацетаты, сложные эфиры высших жирных кислот сульфоната дигидроксипропана и по существу насыщенные высшие алифатические ациламиды соединений низших алифатических аминокислот, такие как соединения,
40 имеющие от 12 до 16 углеродов в жирнокислотных, алкильных или ацильных радикалах, и им подобные. Примеры последних упомянутых амидов представляют собой N-лауроилсаркозин и соли N-лауроил-, N-миристоил- или N-пальмитоилсаркозина.

Анионное поверхностно-активное вещество, как правило, присутствует во втором компоненте средства для чистки зубов настоящего изобретения в концентрации от
45 примерно 0,5 до примерно 10,0% масс., предпочтительно от примерно 2 до примерно 7% масс. В случае, когда фермент включен во второй компонент средства для чистки зубов, совместимое неионное поверхностно-активное вещество, как описано выше, используется вместо ионного поверхностно-активного вещества.

Загуститель

50 Загуститель может быть включен во второй компонент средства для чистки зубов в концентрации от примерно 0,5 до примерно 10% масс., предпочтительно от примерно 1 до примерно 5% масс. Органические загустители из природных и синтетических смол того же типа, которые используются для получения первого компонента средства для чистки

зубов, можно также включать в концентрации от примерно 0,1 до примерно 3% масс., предпочтительно от примерно 0,2 до примерно 2% масс.

Дополнительные ингредиенты, такие как фторид и другие активные вещества, такие как средства против зубного камня, флаворанты и подслащивающие вещества, аналогичные тем, которые используются для получения первого компонента средства для чистки зубов, могут быть включены при получении второго компонента средства для чистки зубов в аналогичных концентрациях.

Анионные карбоксилатные полимеры, как раскрыто в патентах США №№5188821 и 5192531, могут быть включены во второй компонент средства для чистки зубов, когда ферменты не присутствуют в компоненте, для улучшения эффективности средств против зубного камня, таких как пирофосфат натрия. Примеры таких полимеров включают синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты в форме сополимеров в соотношении от 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризуемым этиленоненасыщенным мономером, предпочтительно простой метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид, имеющий молекулярную массу (ММ) от примерно 30000 до примерно 1000000, наиболее предпочтительно от примерно 30000 до примерно 800000. Указанные сополимеры доступны, например, в виде продукта Gantrez, например AN139 (ММ 500000), AN 119 (ММ 250000), и, предпочтительно, S-97 фармацевтической чистоты (ММ 700000), доступного от компании ISP Technologies, Inc., Bound Brook, New Jersey 08805.

Получение компонентов средства для чистки зубов

Для получения содержащего антибактериальную соль металла/фермент компонента средства для чистки зубов настоящего изобретения, как правило, увлажнители, такие как глицерин, сорбит, диспергируются в воде в обычном смесителе при перемешивании. В дисперсию добавляют антибактериальные соли металлов, такие как фторид двухвалентного олова, хлорид двухвалентного олова, вещества, стабилизирующие соль двухвалентного олова, такие как тринатрийцитрат и лимонная кислота, средства против зубного камня, такие как тетранатрийпирофосфат, и любые подслащивающие вещества; полученную смесь перемешивают до тех пор, пока не образуется однородная гелевая фаза. В гелевую фазу добавляют пигмент, такой как TiO_2 . Указанные ингредиенты смешивают до тех пор, пока не будет получена однородная фаза. Затем добавляют дисперсию в воде и увлажнитель ферментных соединений, таких как папаин, гликоамилаза, и смешивают с однородной фазой. Данную смесь затем переносят в высокоскоростной/вакуумный смеситель, где в смесь добавляют загуститель, такой как ксантановая смола, Zeodent 165, йота-каррагенан. Затем добавляют абразивное вещество вместе с ароматизирующими маслами, которые необходимо включать в композицию и раствор добавляют вместе с неионными поверхностно-активными веществами к смеси, которую затем смешивают при высокой скорости в течение времени от 5 до 30 мин в вакууме от примерно 20 до 50 мм рт.ст., предпочтительно примерно 30 мм рт.ст. Полученный продукт представляет собой в каждом случае продукт в виде однородной, полутвердой, выдавливаемой пасты или геля.

Для получения второго компонента средства для чистки зубов настоящего изобретения, как правило, увлажнители, например сорбит, диспергируют с любыми органическими загустителями и подслащивающим веществом. Затем в дисперсию добавляют воду и ингредиенты смешивают до тех пор, пока не будет получена однородная фаза для компонента. Затем добавляют абразив на основе двуокиси кремния, ионное поверхностно-активное вещество, анионный карбоксилат, загустители и флаворанты и ингредиенты смешивают при высокой скорости в вакууме от примерно 20 до 100 мм рт.ст. Полученный продукт, в случае каждого компонента, представляет собой однородный, выдавливаемый продукт в виде пасты.

Двухкомпонентную композицию средства для чистки зубов настоящего изобретения упаковывают в подходящий контейнер-дозатор, в котором компоненты поддерживаются физически разделенными и из которого разделенные компоненты могут распределяться

одновременно в виде комбинированной ленты для нанесения на зубную щетку. Такие контейнеры известны в данной области. Примером такого контейнера является контейнер-дозатор с двумя отсеками, такой как насос или тубик, имеющий сминаемые боковые стенки, как раскрыто в патентах США №№4487757 и 4687663, где корпус тубика изготовлен из сминаемой полимерной структуры, такой как полиэтилен или полипропилен, и снабжен перегородкой внутри корпуса контейнера, ограничивающей отдельные отсеки, в которых хранятся физически разделенные компоненты и из которых они распределяются через подходящее распределяющее выходное отверстие.

Следующий пример дополнительно иллюстрирует настоящее изобретение, но понятно, что изобретение не ограничивается им. При отсутствии других указаний, все указанные в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения количества и пропорции представлены по массе.

Пример

Получают двухкомпонентное (компонент А и В) средство для чистки зубов настоящего изобретения, содержащее антибактериальную соль двухвалентного олова/фермент, обозначенное «Композиция X», а именно получают компонент А, содержащий комбинацию соли двухвалентного олова и ферменты папаин и глюкоамилазу, и получают второй компонент В, имеющий включенное в него анионное поверхностно-активное вещество, лаурилсульфат натрия. В компоненте В соли двухвалентного олова или ферменты не присутствовали. Ингредиенты компонентов А и В перечислены в таблице I.

Таблица I		
Ингредиент	Композиция X	
	Компонент А (% масс.)	Компонент В (% масс.)
Вода	17,00	7,0
Лимонная кислота	0,531	-
Тринатрийцитрат	2,65	-
Фторид двухвалентного олова	0,908	-
Хлорид двухвалентного олова	0,60	-
Глицерин	40,29	12,0
Карбоксиметилцеллюлоза	0,80	0,80
Ксантановая смола	0,50	-
Сахарин натрия	0,40	0,45
Тетранатрийпирофосфат	0,50	1,0
Pluronic F127	2,00	-
Двуокись титана	0,50	-
Касторовое масло полиэтиленгликоля-40	6,00	-
Zeodent 165	5,50	3,00
Sylodent XWA 650	20,0	10,0
Zeodent 115	-	1,20
Флаворант	1,20	-
Папаин	0,412	-
Глюкоамилаза	0,200	-
Триполифосфат натрия	-	7,00
Сорбит	-	27,21
Гидроокись натрия - 50% раствор	-	2,00
Йота каррагенан	-	0,35
Sylodent 783	-	11,0
Лаурилсульфат натрия (30% раствор)	-	9,31
Gantrez S-97	-	7,69

Получают второе двухкомпонентное (компонент С и D) средство для чистки зубов, обозначенное «Композицией Y», имеющее ингредиенты, аналогичные композиции X, за исключением того, что фермент не присутствовал в первом компоненте, содержащем соль двухвалентного олова (компонент С), ферменты папаин и глюкоамилаза присутствуют во втором компоненте (компонент D). Ингредиенты компонентов С и D перечислены в таблице II.

Таблица II	
Композиция Y	

Ингредиент	Компонент С (% масс.)	Компонент D (% масс.)
Вода	21,45	16,00
Лимонная кислота	0,531	-
Тринатрийцитрат	2,65	0,908
Фторид двухвалентного олова	0,60	-
Хлорид двухвалентного олова	29,55	-
Глицерин	0,80	20,00
Карбоксиметилцеллюлоза	0,50	0,65
Ксантановая смола	0,40	0,55
Сахарин натрия	0,50	0,40
Тетранатрийпирофосфат	2,00	2,00
Pluronic F-127	0,50	1,50
Двуокись титана	6,00	0,40
Касторовое масло полиэтиленгликоля-40	4,50	-
Zeodent 165	10,00	2,00
Sylodent XWA 650	11,00	20,00
Zeodent 115	1,20	5,00
Флаворант	-	1,20
Папаин	-	0,412
Глюкоамилаза	-	0,20
Триполифосфат натрия	-	3,00
Сорбит	-	19,258
Лаурилсульфат натрия - 30% раствор	6,90	-
NaH ₂ PO ₄	-	0,03
NaHPO ₄	-	0,20
Бисульфит натрия	-	0,10
Полисорбат 20	-	2,00
Бетаин Тего ZP	-	2,00
PEG-600	-	3,00
Polyox	-	0,10

В целях сравнения получают двухкомпонентную композицию средства для чистки зубов, обозначенную «Композиция Z», имеющую компоненты E и F, в которой соли двухвалентного олова присутствуют в композиции, но без ферментов. Ингредиенты компонентов E и F перечислены в таблице III.

Таблица III		
Ингредиент	Композиция Z	
	Компонент E (% масс.)	Компонент F (% масс.)
Вода	21,45	12,30
Лимонная кислота	0,531	-
Тринатрийцитрат	2,65	-
Фторид двухвалентного олова	0,908	-
Хлорид двухвалентного олова	0,60	-
Глицерин	31,45	12,0
Карбоксиметилцеллюлоза	0,80	0,80
Ксантановая смола	0,50	0,35
Сахарин натрия	0,40	0,45
Тетранатрийпирофосфат	0,50	1,00
Pluronic F-127	2,0	-
Двуокись титана	0,50	-
Касторовое масло полиэтиленгликоля-40	6,0	-
Zeodent 165	4,5	3,00
Sylodent XWA 650	10,0	10,0
Zeodent 115	11,0	-
Флаворант	1,20	1,20
Триполифосфат натрия	-	7,0
Сорбит	-	27,21
Sylodent 783	-	11,0
Gantrez S-97	-	7,69
Гидроокись натрия - 50% раствор	-	2,0
Лаурилсульфат натрия (30% раствор)	5,0	4,0

Антибактериальную эффективность композиций X и Y оценивали с использованием *A. viscosus* в качестве тестовых бактерий. Оценку выполняли с использованием цельной человеческой слюны, нанесенной на 8 гидроксипатитных (НАР) дисков для образования тонкой пленки. Через 45 мин после образования пленки начинается подача сред и образующие бляшки бактерии прокачивают через диски. Затем слюну вместе с бактериальной средой, состоящей из протеазы пептона, триптиказы пептона, хлорида калия, гидрохлорида цистеина, дрожжевого экстракта и декстрозы, непрерывно прокачивают через камеру со скоростью 1 мл/мин. Через 4 ч 10 мл обрабатывающей суспензии композиций X и Y, разведенной водой в соотношении 1:2, наносят на диск НАР, после чего поток слюны со скоростью 1 л/мин возобновляют на 10 мин для смывания остаточной суспензии. Через 6 ч такую же процедуру (включающую 30-секундную обработку суспензией композиции X или Y) повторяют для обеспечения общего количества из 4 обработок в течение 3 дней. Через 72 ч полученные диски НАР удаляют и добавляют к 2 мл 0,025% раствора трипсина и инкубируют в течение 45 мин. Затем диски удаляют и раствор обрабатывают ультразвуком в течение 3 с. Бактериальный рост в диски НАР измеряют по мутности или оптической плотности раствора трипсина при длине волны поглощения, равной 610 нм, с использованием спектрофотометра. Измерения оптической плотности указывают на степень бактериального роста на планшетах, то есть чем ниже оптическая плотность, тем больше эффективность испытываемой суспензии средства для чистки зубов против зубного налета.

В целях сравнения процедуру примера повторяли с использованием сравнительной композиции Z. Результаты оценки композиций X, Y, Z представлены в таблице IV.

Снижение бактериального роста			
Композиция	X	Y	Z
Показание средней оптической плотности	0,03	0,10	0,16
Снижение в %, в сравнении с композицией Z	81%	38%	-

Результаты, представленные в таблице IV, ясно показывают, что комбинирование ферментов с солью двухвалентного олова, такого как SnF_2 , обеспечивает значительное и неожиданное улучшение эффективности против зубного налета/снижения количества бактерий по сравнению с оральными композициями, содержащими соль двухвалентного олова, в которых ферменты не присутствуют. На основании данных, представленных в таблице IV, предполагается, что ферменты содействуют разрушению ультраструктуры и матрицы зубного налета для обеспечения более эффективного пути доставки антибактериальных средств, подобных фториду двухвалентного олова.

Формула изобретения

1. Двухкомпонентная композиция средства для чистки зубов, имеющая повышенную антибактериальную эффективность, которая содержит первый и второй компоненты средства для чистки зубов, включающие фермент, антибактериальную соль металла, анионное поверхностно-активное вещество, орально-приемлемые носители средств для чистки зубов, причем фермент и антибактериальная соль металла объединены в одном компоненте либо размещены в отдельных компонентах в орально приемлемых носителях средств для чистки зубов, фермент и анионное поверхностно-активное вещество размещены в отдельных компонентах средств для чистки зубов и при этом первый и второй компоненты поддерживают отдельно друг от друга до распределения и комбинирования для нанесения на зубы, в результате чего получается повышенная антибактериальная эффективность против бактерий ротовой полости, вызывающих образование зубного налета.
2. Композиция по п.1, где фермент представляет собой папаин.
3. Композиция по п.1, где фермент представляет собой глюкоамилазу.
4. Композиция по п.1, где антибактериальная соль металла представляет собой соль двухвалентного олова.

5. Композиция по п.1, где антибактериальная соль металла представляет собой SnF₂.

6. Композиция по п.4, где соль двухвалентного олова представляет собой комбинацию SnF₂ и SnCl₂.

7. Композиция по п.4, где соль двухвалентного олова и фермент объединены в первом компоненте.

8. Композиция по п.4, где соль двухвалентного олова и фермент размещены в отдельных компонентах.

9. Композиция по п.1, где фермент присутствует в композиции в концентрации от примерно 0,05 до примерно 5 мас.%.
10

10. Композиция по п.1, где антибактериальная соль металла присутствует в композиции в концентрации от примерно 1 до примерно 5 мас.%.
15

11. Способ повышения антибактериальной эффективности композиции для ухода за ротовой полостью, включающий получение первого и второго компонентов средства для чистки зубов, включающих фермент, антибактериальную соль металла, анионное поверхностно-активное вещество и орально приемлемые носители средств для чистки зубов, причем фермент и антибактериальную соль металла объединяют в одном компоненте либо размещают в отдельных компонентах в орально приемлемых носителях средств для чистки зубов, фермент и анионное поверхностно-активное вещество размещают в отдельных компонентах средств для чистки зубов и при этом первый и второй компоненты поддерживают отдельно друг от друга до распределения и комбинирования для нанесения на зубы, в результате чего получается повышенная антибактериальная эффективность против бактерий ротовой полости, вызывающих образование зубного налета.
20

12. Способ по п.11, где фермент представляет собой папаин.

13. Способ по п.11, где фермент представляет собой глюкоамилазу.
25

14. Способ по п.11, где антибактериальная соль металла представляет собой соль двухвалентного олова.

15. Способ по п.14, где антибактериальная соль двухвалентного олова представляет собой SnF₂.
30

16. Способ по п.15, где антибактериальная соль двухвалентного олова представляет собой комбинацию SnF₂ и SnCl₂.

17. Способ по п.11, где антибактериальная соль двухвалентного олова присутствует в композиции в концентрации от примерно 1 до примерно 5 мас.%.
35

18. Способ по п.11, где фермент присутствует в композиции в концентрации от примерно 0,05 до примерно 5 мас.%.
40

19. Способ по п.11, где соль двухвалентного олова присутствует в композиции в концентрации от примерно 1 до примерно 5 мас.%.
45

20. Способ по п.11, где соль металла и фермент комбинируются в первом компоненте.

21. Способ по п.11, где соль металла и фермент присутствуют в отдельных компонентах.

22. Способ по п.11, где первый и второй компоненты помещены в общий контейнер и отделены друг от друга стенкой, полностью сформированной с контейнером, которая предотвращает смешивание компонентов перед распределением.
50