



(51) МПК

*A61K 8/28* (2006.01)*A61K 8/44* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2014129516/15, 21.12.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
21.12.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 21.12.2011

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2016 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 10.06.2016 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 5244651 A1, 14.09.1993. EP 2281546 A2, 09.02.2011. WO 1995033441 A1, 14.12.1995. EP 1027031 B1, 24.08.2005. US 20100234627 A1, 16.09.2010. WO 1999017735 A1, 15.04.1999. RU 2280437 C2, 27.07.2006.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 21.07.2014

(86) Заявка РСТ:  
US 2011/066496 (21.12.2011)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/105924 (18.07.2013)

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

**МЭЛОУНИ Венда Портер (US),****ЧОПРА Суман (US),****ЛЕЙТЕ Серджио (US),****ПАНЬ Лун (US),****ПАТЕЛ Рахул (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)****(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к безводной композиции для ухода за полостью рта для предупреждения, уменьшения или подавления гиперчувствительности дентина, содержащей комплекс циркония с аминокислотой,

супендированный в гидрофобном носителе, где указанный комплекс циркония с аминокислотой содержится в количестве, составляющем от 0,01 мас. % до 20 мас. % в пересчете на общую массу композиции. 4 н. и 7 з.п. ф-лы, 3 пр., 2 табл.

RU 2 587 058 C 2

RU 2 587 058 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 8/28* (2006.01)*A61K 8/44* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014129516/15, 21.12.2011**(24) Effective date for property rights:  
**21.12.2011**

Priority:

(22) Date of filing: **21.12.2011**(43) Application published: **10.02.2016** Bull. № 4(45) Date of publication: **10.06.2016** Bull. № 16(85) Commencement of national phase: **21.07.2014**(86) PCT application:  
**US 2011/066496 (21.12.2011)**(87) PCT publication:  
**WO 2013/105924 (18.07.2013)**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**MELOUNI Venda Porter (US),  
CHOPRA Suman (US),  
LEJTE Serdzhio (US),  
PAN Lun (US),  
PATEL Rakhul (US)**

(73) Proprietor(s):

**KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)****(54) ORAL CARE COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: personal hygiene items.

SUBSTANCE: invention relates to water-free oral care compositions for preventing, reducing or suppressing dentin hypersensitivity, containing a zirconium complex with amino acid, suspended in a hydrophobic carrier, where the said zirconium complex

of zirconium with amino acid is contained in the amount of 0.01-20 mass percents in terms of total weight of the composition.

EFFECT: achieved result consists in prevention, reduction or suppression of dentin hypersensitivity.

11 cl, 3 ex, 2 tbl

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

О применении комплексов циркония с аминокислотами в составах для ухода за полостью рта ранее не сообщали.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к по существу безводной композиции для ухода за полостью рта, содержащей эффективное количество комплекса циркония с аминокислотой, суспендированного в гидрофобном носителе.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу предупреждения, уменьшения или подавления гиперчувствительности дентина, включающему введение эффективного количества композиции для ухода за полостью рта, содержащей комплекс циркония с аминокислотой, суспендированный в гидрофобном носителе, в полость рта нуждающегося в нем субъекта.

Другие варианты осуществления относятся к способам уменьшения скорости потока жидкости через дентинный каналец, включающим введение эффективного количества комплекса циркония с аминокислотой, суспендированного в гидрофобном носителе, в полость рта нуждающегося в нем субъекта.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

При использовании в настоящем изобретении термин "по существу безводная" означает, что воду специально не добавляют к композиции, но могут находиться следовые количества воды, которые могут быть введены другими ингредиентами или процессами; но лишь в количествах, которые преждевременно не активируют активное средство (средства) в композиции и/или не снизят стабильность композиции.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к по существу безводной композиции для ухода за полостью рта, содержащей эффективное количество комплекса циркония с аминокислотой, суспендированного в гидрофобном носителе, для предупреждения, уменьшения или подавления гиперчувствительности дентина.

В некоторых вариантах осуществления комплекс циркония с аминокислотой выбран из группы, включающей комплекс циркония с глицином, комплекс циркония с аланином, комплекс циркония с аргинином и комплекс циркония с лизином, комплекс циркония с треонином, комплекс циркония с лейцином, комплекс циркония с триптофаном, комплекс циркония с фенилаланином, комплекс циркония с валином, комплекс циркония с метионином и комбинацию двух или большего количества из них. В некоторых вариантах осуществления комплексом циркония с аминокислотой является комплекс циркония с глицином.

35 В некоторых вариантах осуществления гидрофобный носитель выбран из группы, включающей ТСЦ, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, силиконовая жидкость и комбинацию двух или большего количества из них. В некоторых вариантах осуществления гидрофобным носителем является ТСЦ.

В некоторых вариантах осуществления гидрофобным носителем является растительное масло и/или силиконовое масло. Триглицериды со средней длиной цепи (ТСЦ) являются предпочтительными для использования в качестве гидрофобного носителя. ТСЦ обычно обладают длиной, составляющей от примерно 6 до примерно 12 атомов углерода. ТСЦ могут представлять собой растительные масла. Триглицерид каприловой/каприновой кислоты является неограничивающим примером ТСЦ, предпочтительных для использования в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления комплекс циркония с аминокислотой содержится в количестве, составляющем от примерно 0,01 масс.% до примерно 20 масс.% в пересчете на полную массу композиции. В некоторых вариантах осуществления

комплекс циркония с аминокислотой содержится в концентрации, равной от примерно 0,1 масс.% до примерно 5 масс.% в пересчете на полную массу композиции. В некоторых вариантах осуществления комплекс циркония с аминокислотой содержится в концентрации, равной от примерно 1 масс.% до примерно 3 масс.% в пересчете на полную массу композиции. В некоторых вариантах осуществления комплекс циркония с аминокислотой содержится в концентрации, равной примерно 2 масс.% в пересчете на полную массу композиции.

Для задач настоящего изобретения термин "комплекс циркония с аминокислотой" включает комплексы, в которых аминокислотный компонент содержит один или большее количество ионизированных атомов азота и находится в цвиттерионной форме. Другие молекулы в цвиттерионной форме также могут образовывать комплекс с цирконием. Одним таким соединением, например, является {[3-(додеканоиламино)пропил](диметил)аммонио}ацетат, обычно называемый кокамидопропилбетаином. Таким образом, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения относятся к композициям, содержащим комплекс циркония с бетаином.

В некоторых вариантах осуществления комплексы циркония с аминокислотами находятся в форме частиц, которые суспендированы в гидрофобном носителе. В некоторых вариантах осуществления гидрофобный носитель содержится в количестве, составляющем от примерно 5 до примерно 99% в пересчете на полную массу композиции. В других вариантах осуществления гидрофобный носитель содержится в количестве, составляющем от примерно 30 до примерно 80% в пересчете на полную массу композиции. В то же время, в других вариантах осуществления гидрофобный носитель содержится в количестве, составляющем от примерно 70 до примерно 75% в пересчете на полную массу композиции.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в любой форме, которая при введении эффективна для подавления, уменьшения или предупреждения (совместно в настоящем изобретении называемыми "лечением") гиперчувствительности дентина.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить с помощью любых подходящих средств, известных в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество комплекса циркония с аминокислотой, суспендированного в гидрофобном носителе, вводят в полость рта нуждающегося в нем субъекта.

В некоторых вариантах осуществления комплекс циркония с аминокислотой образуют путем а) смешивания системы цирконий (Zr):аминокислота:и неорганическая кислота в молярном отношении, составляющем 1: от примерно 1 до примерно 15: от примерно 1,5 до примерно 3, с образованием смеси; б) необязательно фильтрования смеси; и с) необязательно сушки смеси.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают источник фторид-ионов. В некоторых вариантах осуществления источник фторид-ионов выбран из группы, включающей: фторид олова(II), фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, фторид амина (например, N'-октадецилтриметилендиамин-N,N,N'-трис(2-этанол)-дигидрофторид), фторид аммония, фторид титана, гексафторсульфат и комбинацию двух или большего количества из них. В некоторых вариантах осуществления источник фторид-ионов содержится в количестве, составляющем от примерно 0,01 масс.% до примерно 2 масс.% в пересчете на полную массу композиции.

В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит абразив.

В некоторых вариантах осуществления абразив выбран из группы, включающей бикарбонат натрия, фосфат кальция (например, дигидрат дикальцийфосфата), сульфат кальция, осажденный карбонат кальция, диоксид кремния (например, гидратированный диоксид кремния), оксид железа, оксид алюминия (например, оксид алюминия с покрытием), перлит, силикат циркония, частицы пластмассы, например, полиэтилена, и комбинацию двух или большего количества из них. В некоторых вариантах осуществления абразив содержится в количестве, составляющем от примерно 15 масс.% до примерно 70 масс.% в пересчете на полную массу композиции.

Некоторые варианты осуществления включают анионогенное поверхностно-активное вещество, выбранное из группы, включающей:

a. растворимые в воде соли моноглицеридов моносulfатов высших жирных кислот (например, натриевая соль моносulfированного моноглицерида жирных кислот гидрированного кокосового масла, такая как натриевая соль N-метил-N-кокоилтаурата, натриевая соль кокомоноглицеридсulfата),

b. высшие алкилсulfаты, например, лаурилсulfат натрия,

c. высшие алкилсulfаты простых эфиров, например, формулы  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ , в которой m равно 6-16, например, 10, n равно 1-6, например, 2, 3 или 4, и X означает Na или K (например, лаурет-2-сulfат натрия ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$ )),

d. высшие алкиларилсulfонаты (такие как додецилбензолсulfонат натрия (лаурилбензолсulfонат натрия)),

e. высшие алкилсulfоацетаты (такие как лаурилсulfоацетат натрия (додецилсulfоацетат натрия), эфиры высших жирных кислот 1,2-дигидроксипропансulfоната, сulfоколаурат (сulfоацетамид N-2-этиллаурата калия) и лаурилсаркозинат натрия),

f. и их смеси.

"Высший алкил" означает, например, C<sub>6</sub>-C<sub>30</sub>-алкил. В предпочтительных вариантах осуществления анионогенное поверхностно-активное вещество выбрано из группы, включающей лаурилсulfат натрия и натриевую соль простого эфира лаурилсulfата. В некоторых вариантах осуществления анионогенное поверхностно-активное вещество содержится в количестве, составляющем от примерно 0,3% до примерно 4,5 масс.%.

1.0.1. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере одно влагоудерживающее средство.

1.0.2. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере одно влагоудерживающее средство, выбранное из группы, включающей глицерин, сорбит, ксилит и их комбинации.

1.0.3. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере один полимер.

1.0.4. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере один полимер, выбранный из группы, включающей полиэтиленгликоль, сополимер винилметилового эфира и малеиновой кислоты, полисахарид (например, производное целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлоза, или полисахаридная камедь, например, ксантановая камедь или каррагенан) и комбинацию двух или большего количества из них.

1.0.5. Любая из предыдущих композиций, содержащая прожилки или фрагменты камеди.

1.0.6. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая вкусовой

агент, отдушку и/или окрашивающее вещество.

1.0.7. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая антибактериальное средство, выбранное из группы, включающей галогенированный дифениловый эфир (например, триклозан), экстракт растений и эфирное масло (например, экстракт розмарина, экстракт чая, экстракт магнолии, тимол, ментол, эвкалиптол, гераниол, карвакрол, цитраль, гинокитол, пирокатехин, метилсалицилат, эпигаллокатехингаллат, эпигаллокатехин, галловую кислоту, экстракт мисвака, экстракт облепихи крушиновидной), бисгуанидиновые антисептики (например, хлоргексидин, алексидин или октенидин), четвертичное аммониевое соединение (например, цетилпиридинийхлорид (CPC), бензалконийхлорид, тетрадецилпиридинийхлорид (TPC), N-тетрадецил-4-этилпиридинийхлорид (TDEPC)), фенольный антисептик, гексетидин, октенидин, сангвинарин, повидон-йод, делмопинол, салифлор, ион металла (например, соли цинка, например, цитрат цинка, соли олова(II), соли меди, соли железа), сангвинарин, прополис и оксигенирующий реагент (например, пероксид водорода, забуференный пероксиборат или пероксикарбонат натрия), фталевую кислоту и ее соли, моноперфталевую кислоту и ее соли и эфиры, аскорбилстеарат, олеилсаркозин, алкилсульфат, диоктилсульфосукцинат, салициланилид, домифенбромид, делмопинол, октапинол и другие производные пиперидина, препарат ницина, хлорит; и комбинацию двух или большего количества из них.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения дополнительно включают антибактериальное средство в количестве, составляющем от примерно 0,01 до примерно 5 масс.% в пересчете на полную массу композиции. Некоторые варианты осуществления дополнительно включают триклозан в количестве, составляющем от 0,01 до 1 масс.% в пересчете на полную массу композиции.

Некоторые варианты осуществления включают источник кальция и фосфата, выбранный из группы, включающей (i) комплексы кальций-стекло, например, кальций-натрийфосфосиликаты, и (ii) комплексы кальций-белок, например, казеинфосфопептид-аморфный фосфат кальция. Другие варианты осуществления включают растворимую соль кальция, например, выбранную из группы, включающей сульфат кальция, хлорид кальция, нитрат кальция, ацетат кальция, лактат кальция и их комбинации.

Другие варианты осуществления включают перорально приемлемую соль калия, например, нитрат калия или хлорид калия, в количестве, эффективном для уменьшения чувствительности дентина. Некоторые варианты осуществления включают от примерно 0,1% до примерно 7,5% перорально приемлемой соли калия, например, нитрата калия и/или хлорида калия.

Некоторые варианты осуществления находятся в форме зубной пасты. В некоторых вариантах осуществления зубная паста содержит соль аргинина, например, аргинингидрохлорид, аргининфосфат или аргининбикарбонат.

В некоторых вариантах осуществления зубная паста необязательно содержит один или большее количество из следующих: воду, абразив, поверхностно-активное вещество, вспенивающий агент, витамин, полимер, фермент, влагоудерживающее средство, загуститель, антимикробный агент, консервант, вкусовой агент, окрашивающее вещество и/или комбинацию двух или большего количества из них.

Некоторые варианты осуществления включают средство для освежения полости рта, отдушку или вкусовой агент. Другие варианты осуществления включают средство для предупреждения появления зубного камня. В некоторых вариантах осуществления средством для предупреждения появления зубного камня является полифосфат, например, пирофосфат, триполифосфат или гексаметафосфат, например, в виде

натриевой соли.

Некоторые варианты осуществления относятся к способам:

- a. уменьшения или подавления образования кариеса зубов,
- b. уменьшения или подавления деминерализации и стимулирования реминерализации
- 5 зубов,
- c. уменьшения или подавления ранних поражений эмали,
- d. уменьшения или подавления гингивита,
- e. снижения содержания бактерий, продуцирующих кислоту,
- f. увеличения относительного содержания аргинолитических бактерий,
- 10 g. подавления образования микробной биопленки в полости рта,
- h. увеличения и/или поддержания значения pH зубного налета равным не ниже примерно pH 5,5 после провокационной пробы с сахаром,
- i. снижения накопления зубного налета,
- j. отбеливания зубов,
- 15 k. улучшения общего состояния здоровья,
- l. уменьшения эрозии зубов,
- m. иммунизации или защиты зубов от кариогенных бактерий и/или
- n. очистки зубов и полости рта.

В некоторых вариантах осуществления гидрофобным носителем является способные

20 суспендировать комплекс циркония с аминокислотой частицы без значительной солюбилизации таких частиц. Примерами подходящих гидрофобных носителей являются триглицериды со средней длиной цепи (ТСЦ), пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, силиконовая жидкость, касторовое масло и их смеси. Другие растворители, которые

25 способны солюбилизировать комплексы циркония с аминокислотами необязательно могут содержаться в составе при условии, что они не оказывают неблагоприятного влияния на эффективность композиции, например, для лечения гиперчувствительности дентина.

ТСЦ представляют собой обладающие средней длиной цепи (от 6 до 12 атомов углерода) триэфиры глицерина и жирной кислоты, обычно в виде масла. Эти масла

30 можно получить синтетически по известным методикам или можно получить из природных источников по известным методикам термического или проводимого с помощью растворителей фракционирования подходящих натуральных масел, таких как пальмовое масло или кокосовое масло, с получением фракций, обогащенных

35 искомыми триглицеридами. Типичным низкоплавким обладающим низкой молекулярной массой триглицеридным маслом является обладающая низкой молекулярной массой фракция кокосового или пальмового масла, которая обогащена смешанными эфирами каприловой (октановой) и каприновой (декановой) кислот. Такие масла продаются

40 под названием Миглиол 812 фирмой SASOL GmbH Germany, CRODAMOL GTCC-PN from Croda Inc. of Parsippany, N.J., или масло Neobeas M-5, выпускающееся фирмой PVO International, Inc., of Boonton, N.J. Кокосовое масло состоит примерно на 66% из триглицеридов со средней длиной цепи. Другие богатые источники ТСЦ включают пальмоядровые масла и плоды камфорного дерева. Жирные кислоты, обнаруживаемые в ТСЦ, представляют собой жирные кислоты, обладающие средней длиной цепи. Жирными кислотами, обладающими средней длиной цепи (и соответствующим

45 количеством атомов углерода), обнаруживаемыми в ТСЦ, являются капроновая кислота (C6), каприловая кислота (C8), каприновая кислота (C10) и лауриновая кислота (C12). В другом варианте осуществления примерное отношение количество этих жирных кислот в имеющихся в продаже продуктах ТСЦ, полученных из кокосового масла,

составляет 2(C6):55(C8):42(C10):1(C12).

В некоторых вариантах осуществления композиции могут дополнительно включать один или большее количество источников фторид-ионов, например, нерастворимые фториды. Типичные источники фторид-ионов включают, но не ограничиваются только ими, фторид олова(II), фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, фторид амина, фторид аммония и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления источник фторид-ионов включает фторид олова(II), фторид натрия, монофторфосфат натрия, а также их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления композиция для ухода за полостью рта, предлагаемая в настоящем изобретении, может содержать источник фторид-ионов или ингредиент, поставляющий фтор, в количествах, достаточных для предоставления от примерно 25 ч./млн до примерно 25000 ч./млн фторид-ионов, обычно не менее примерно 500 ч./млн, например, от примерно 500 до примерно 2000 ч./млн, например, от примерно 1000 до примерно 1600 ч./млн, например, примерно 1450 ч./млн. Подходящее содержание фторида зависит от конкретного применения. Жидкость для полоскания рта, например, обычно содержит от примерно 100 до примерно 250 ч./млн фторида. Зубная паста для обычного потребительского применения обычно содержит от примерно 1000 до примерно 1500 ч./млн, а зубная паста для детей содержит немного меньшее количество. Средство для ухода за зубами или покрытие для профессионального применения может содержать примерно до 5000 или даже примерно 25000 ч./млн фторида.

Источники фторид-ионов можно добавить к композициям, предлагаемым в настоящем изобретении, в количестве, составляющем от примерно 0,01 масс.% до примерно 10 масс.% в одном варианте осуществления или от примерно 0,03 масс.% до примерно 5 масс.% и в другом варианте осуществления от примерно 0,1 масс.% до примерно 1 масс.% в пересчете на массу композиции в другом варианте осуществления. Массы фтористых солей для обеспечения подходящего содержания фторид-ионов, разумеется, будут меняться в зависимости от массы противоиона, содержащегося в соли.

В некоторых вариантах осуществления композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать абразив - фосфат кальция, например, трикальцийфосфат ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), гидроксиапатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), или дигидрат дикальцийфосфата ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , в настоящем изобретении также иногда обозначаемый, как DiCal) или пирофосфат кальция. Некоторые варианты осуществления могут включать один или большее количество дополнительных абразивов, например, абразивы на основе диоксида кремния, такие как осажденные диоксиды кремния, обладающие средним размером частиц, составляющим до примерно 20 мкм, такие как Zeodent 115°, продающийся фирмой J.M. Huber. Другие подходящие абразивы также включают метафосфат натрия, метафосфат калия, силикат алюминия, прокаленный оксид алюминия, бентонит или другие кремнийсодержащие материалы, или их комбинации.

Абразивные полирующие материалы на основе диоксида кремния, применимые в настоящем изобретении, а также другие абразивы, обычно обладают средним размером частиц, находящимся в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 30 мкм, от примерно 5 до примерно 15 мкм. Абразивы на основе диоксида кремния могут состоять из осажденного диоксида кремния или силикагелей, таких как ксерогели диоксида кремния, описанные в патенте U.S. № 3538230, выданном Pader et al., и в патенте U.S. № 3862307, выданном Digiulio, которые оба включены в настоящее изобретение в качестве ссылки. Конкретные ксерогели диоксида кремния продаются под торговым названием Syloid®



фирмой W.R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Осадившиеся диоксиды кремния включают продающиеся фирмой J.M. Huber Corp. под торговым названием Zeodent<sup>®</sup>, включая диоксид кремния с торговыми названиями Zeodent 115 и 119. Эти абразивы на основе диоксида кремния описаны в патенте U.S. № 4340583, выданном Wason, который включен в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В некоторых вариантах осуществления диоксиды кремния являются коллоидными частицами, обладающими средним размером частиц, составляющим от примерно 3 мкм до примерно 12 мкм и от примерно 5 до примерно 10 мкм.

В предпочтительных вариантах осуществления абразивные материалы содержат большую долю очень мелких частиц, например, обладающих значением  $d_{50} < 5$  мкм, например, мелких частиц диоксида кремния (SPS), обладающих значением  $d_{50}$ , равным от примерно 3 до примерно 4 мкм, например, Sorbosil AC43<sup>®</sup> (Ineos). Такие мелкие частицы являются особенно подходящими для составов, предназначенных для уменьшения гиперчувствительности. Компонент - мелкие частицы может содержаться в комбинации со вторым, более крупным абразивом. В некоторых вариантах осуществления состав, например, содержит от примерно 3 до примерно 8% SPS и от примерно 25 до примерно 45% обычного абразива.

Абразивы из диоксида кремния, слабо поглощающие масло, особенно подходящие для практического использования настоящего изобретения, продаются под торговым названием Sylodent XWA<sup>®</sup> фирмой Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent 650 XWA<sup>®</sup>, гидрогель диоксида кремния, состоящий из частиц коллоидного диоксида кремния, обладающих содержанием воды, равным 29 масс.%, диаметром в среднем от примерно 7 до примерно 10 мкм и поглощением масла, составляющим менее примерно 70 мл/100 г диоксида кремния, является примером абразива из диоксида кремния, слабо поглощающего масло, применимые для практического использования настоящего изобретения. Абразив содержится в композиции для ухода за полостью рта, предлагаемой в настоящем изобретении, в концентрации, равной от примерно 10 до примерно 60 масс.%, в другом варианте осуществления от примерно 20 до примерно 45 масс.% и в другом варианте осуществления от примерно 30 до примерно 50 масс.%.

Композиции для ухода за полостью рта, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут включать средство для увеличения количества пены, которая образуется при чистке полости рта щеткой.

Иллюстративные примеры средств, которые увеличивают количество пены, включают, но не ограничиваются только ими полиоксиэтилен и некоторые полимеры, включая, но не ограничиваясь только ими, альгинатные полимеры.

Полиоксиэтилен может увеличивать количество пены и толщину пены, образуемой для ухода за полостью рта носителем компонент, предлагаемым в настоящем изобретении. Полиоксиэтилен также общеизвестен под названием полиэтиленгликоль ("PEG") или полиэтиленоксид. Полиоксиэтилены, подходящие для настоящего изобретения, обладают молекулярной массой, равной от примерно 200000 до примерно 7000000. В одном варианте осуществления молекулярная масса равна от примерно 600000 до примерно 2000000 и в другом варианте осуществления от примерно 800000 до примерно 1000000. Polyox<sup>®</sup> является торговым названием высокомолекулярного полиоксиэтилена, выпускающегося фирмой Union Carbide.

Полиоксиэтилен может содержаться в количестве, составляющем от примерно 1% до примерно 90%, в одном варианте осуществления от примерно 5% до примерно 50%

и в другом варианте осуществления от примерно 10% до примерно 20 масс.% в пересчете на компонент-носитель для ухода за полостью рта композиций для ухода за полостью рта, предлагаемой в настоящем изобретении. Доза вспенивающего агента в композиции для ухода за полостью рта (т.е. разовая доза) составляет от примерно 0,01 до примерно 0,9 масс.%, от примерно 0,05 до примерно 0,5 масс.% и в другом варианте осуществления от примерно 0,1 до примерно 0,2 масс.%.

Композиции, применимые в настоящем изобретении, могут содержать анионогенные поверхностно-активные вещества. Анионогенное поверхностно-активное вещество может содержаться в количестве, которое эффективно, например, >0,01 масс.% состава, но не в концентрации, которая раздражает ткани полости рта, например, <10% и оптимальные концентрации зависят от конкретного состава и конкретного поверхностно-активного вещества. Например, концентрации, используемые в жидкости для полоскания рта обычно составляют порядка одной десятой от используемых в зубной пасте. В одном варианте осуществления анионогенное поверхностно-активное вещество содержится в зубной пасте в количестве, составляющем от примерно 0,3% до примерно 4,5 масс.%, например, примерно 1,5%.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, необязательно могут содержать смеси поверхностно-активных веществ, содержащие анионогенные поверхностно-активные вещества и другие поверхностно-активные вещества, которые могут быть анионогенными, катионогенными, цвиттерионными или неионогенными. Обычно поверхностно-активными веществами являются такие, которые обладают удовлетворительной стабильностью в широком диапазоне значений pH. Поверхностно-активные вещества более полно описаны, например, в патенте U.S. № 3959458, выданном Agricola et al.; в патенте U.S. № 3937807, выданном Haefele; и в патенте U.S. № 4051234, выданном Gieske et al., которые включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В предпочтительном варианте осуществления композиция содержит лаурилсульфат натрия.

Поверхностно-активное вещество или смеси совместимых поверхностно-активных веществ может содержаться в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, в количестве, составляющем от примерно 0,1% до примерно 5,0%, в другом варианте осуществления от примерно 0,3% до примерно 3,0% и в другом варианте осуществления от примерно 0,5% до примерно 2,0 масс.% в пересчете на всю композицию.

Композиции для ухода за полостью рта, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут содержать вкусовой агент. Вкусовые агенты, которые используются для практического использования настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются только ими, эфирные масла, а также различные придающие вкус альдегиды, сложные эфиры, спирты и аналогичные вещества. Примеры эфирных масел включают масла мяты кудрявой, мяты перечной, винтергрена, сассафраса, клевера, шалфея, эвкалипта, майорана, корицы, лимона, лайма, грейпфрута и апельсина. Также подходящими являются такие химикаты, как ментол, карвон и анетол. В некоторых вариантах осуществления используется масло мяты перечной и мяты кудрявой.

Вкусовой агент можно включать в композицию для ухода за полостью рта в концентрации, равной от примерно 0,1 до примерно 5 масс.% и от примерно 0,5 до примерно 1,5 масс.%. Доза вкусового агента в отдельной дозе композиции для ухода за полостью рта (т.е. в разовой дозе) составляет примерно от 0,001 до 0,05 масс.% и в другом варианте осуществления от примерно 0,005 до примерно 0,015 масс.%.

Подсластители, которые можно использовать включают сахарозу, глюкозу, сахарин, декстрозу, левулозу, лактозу, маннит, сорбит, фруктозу, мальтозу, ксилит, соли сахарина,

тауматин, аспартам, D-триптофан, дигидрохальконы, ацесульфам и соли цикламата, предпочтительно сукралозу, цикламат натрия и натриевую соль сахарина и их смеси. Композиция предпочтительно содержит от примерно 0,1% до примерно 10% этих средств, предпочтительно от примерно 0,1% до примерно 1 масс.% в пересчете на всю композицию.

Композиции для ухода за полостью рта, предлагаемые в настоящем изобретении, также необязательно могут включать один или большее количество из следующих: хелатные агенты, способные образовывать комплекс с кальцием, обнаруживаемый в стенках клеток бактерия. Связывание этого кальция ослабляет стенки клеток бактерий и способствует лизису бактерий.

Другой группой средств, подходящих для применения в качестве хелатных агентов в настоящем изобретении, являются растворимые пирофосфаты. Пирофосфатами, использующимися в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, могут быть любые пирофосфаты щелочных металлов. В некоторых вариантах осуществления соли включают четырехзамещенный пирофосфат щелочного металла, двухзамещенный кислый пирофосфат щелочного металла, трехзамещенный кислый пирофосфат щелочного металла и их смеси, в которой щелочными металлами являются натрий или калий. Эти соли применимы и в гидратированных, и в негидратированных формах. Эффективное количество пирофосфата, применимое в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, обычно достаточно для образования не менее примерно 1,0 масс.% пирофосфатных ионов, от примерно 1,5 масс.% до примерно 6 масс.%, от примерно 3,5 масс.% до примерно 6 масс.% таких ионов.

Гелеобразные минеральные масла являются подходящими гидрофобными модификаторами вязкости. В некоторых вариантах осуществления гелеобразное минеральное масло предпочтительно является смесью минерального масла и полиэтилена, например, PLASTIGEL 5, который является смесью 5% полиэтилена в минеральном масле и выпускается фирмой Pharmaceutical Resources/Lyne Laboratories Inc. of Brockton, MA. Другие подходящие пластигели можно получить в соответствии с публикацией Thau et al., "A New Procedure for the Preparation of Polyethylene-Mineral Oil Gels," J. Soc. Cosmetic Chemists, 16, 359-363 (1965). Подходящие гидрофобные модификаторы вязкости, дополнительные к гелеобразным минеральным маслам, такие как пластигели, можно выявить с использованием настоящего раскрытия в качестве руководства.

Композиции для ухода за полостью рта, предлагаемые в настоящем изобретении, также необязательно включают один или большее количество полимеров. Полимеры могут придать композиции определенные полезные характеристики, например, когда композиция находится в форме зубной пасты или геля, при ее приготовлении часто необходимо добавить какое-либо загущающее вещество для придания композиции желательной консистенции, для обеспечения желательных характеристик высвобождения активного вещества, для обеспечения стабильности при хранении и для обеспечения стабильности композиции и т.п. Типичные примеры полимеров, которые могут содержаться в композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, включают полиэтиленгликоли, сополимеры винилметилового эфира и малеиновой кислоты, полисахариды (например, производные целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлоза, или полисахаридные камеди, например, камедь карайи, гуммиарабик, трагакантовая камедь, ксантановая камедь или каррагенан). Кислые полимеры, например, полиакрилатные гели, можно использовать в форме их свободных кислот или частично или полностью нейтрализованных растворимых в воде солей металлов (например,

калия и натрия) или аммония.

В особенности если некаатионогенные антибактериальные средства или антибактериальные средства, например, триклозан, включают в любой из компонентов средства для ухода за зубами, также предпочтительно включают от примерно 0,05 до 5% агента, который увеличивает доставку и удерживает в нем агенты и удерживает его на поверхностях полости рта. Такие агенты, применимые в настоящем изобретении, раскрыты в патентах U.S. №№ 5188821 и 5192531; и включают синтетические анионогенные полимерные поликарбоксилаты, такие как обладающие составом от 1:4 до 4:1 сополимеры малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризующимся этиленовоненасыщенным мономером, предпочтительно сополимеры метилвинилового эфира/малеинового ангидрида, обладающий молекулярной массой (ММ), равной от примерно 30000 до примерно 1000000, наиболее предпочтительно от примерно 30000 до примерно 800000. Эти сополимеры выпускаются например, под названием Gantrez, например, AN 139 (ММ 500000), AN 119 (ММ 250000) и предпочтительно S-97 Pharmaceutical Grade (ММ 700000), выпускающийся фирмой ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Увеличивающие доставку агенты, если они включены, содержатся в количествах, находящихся в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 3 масс.%.  
5  
10  
15

Конкретный класс загущающих или гелеобразующих агентов включает класс гомополимеров акриловой кислоты, сшитых с алкиловым эфиром пентаэритрита или алкиловым эфиром сахарозы, или карбомерами. Перорально приемлемые карбомеры продаются фирмой B.F. Goodrich.  
20

В некоторых вариантах осуществления загущающие агенты используют в количестве, составляющем от примерно 0,1% до примерно 15,0 масс.% в пересчете на всю композицию, в другом варианте осуществления от примерно 0,5% до примерно 8%, в другом варианте осуществления от примерно 0,5% до примерно 5%.  
25

В некоторых вариантах осуществления композиций для ухода за полостью рта также желательно включать влагоудерживающее средство для предупреждения затвердевания композиции при воздействии воздуха. Некоторые влагоудерживающие средства также могут придать композициям средства для ухода за зубами желательную сладость или вкус. Влагоудерживающее средство в пересчете на чистое влагоудерживающее средство обычно содержится в количестве составляющем от примерно 15% до примерно 70% в одном варианте осуществления или от примерно 30% до примерно 65% в другом варианте осуществления в пересчете на массу композиции средства для ухода за зубами.  
30

Подходящие влагоудерживающие средства включают пищевые многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, ксилит, пропиленгликоль, а также другие полиолы и смеси этих влагоудерживающих средств. Смеси глицерина и сорбита можно использовать в некоторых вариантах осуществления в качестве компонента - влагоудерживающего средства для композиций зубной пасты в настоящем изобретении.  
35

В дополнение к описанным выше компонентам варианты осуществления настоящего изобретения могут включать множество необязательных ингредиентов для ухода за зубами, некоторые из которых описаны ниже. Необязательные ингредиенты включают, например, но не ограничиваются только ими, адгезивы, вспенивающие агенты, вкусовые агенты, подсластители, дополнительные средства для предупреждения образования зубного налета, абразивы и окрашивающие агенты. Эти и другие необязательные компоненты дополнительно описаны в патенте U.S. № 5004597, выданном Majeti; в патенте U.S. № 3959458, выданном Agricola et al., и в патенте U.S. № 3937807, выданном Naefele, которые все включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.  
40  
45

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить по

методикам, которые обычно используются для изготовления продуктов, предназначенных для полости рта.

При использовании в настоящем изобретении диапазоны использованы для краткого описания всех и каждого значений, которые находятся в диапазоне. Любое значение, которое находится в диапазоне, можно выбрать в качестве конца диапазона. Кроме того, вся литература, цитируемая в настоящем изобретении, во всей своей полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки.

В случае различий между определением, приведенным в настоящем изобретении и в цитированной литературе, определяющим является настоящее изобретение. Следует понимать, что, если составы описаны, то их можно описать с помощью их ингредиентов, как это обычно принято в данной области техники, несмотря на то, что эти ингредиенты в реальном составе могут взаимодействовать друг с другом после его приготовления, храниться и использоваться и такие продукты входят в число описанных составов.

Приведенные ниже примеры дополнительно описывают и демонстрируют иллюстративные варианты осуществления, входящие в объем настоящего изобретения. Эти примеры приведены только для иллюстрации и их не следует рассматривать в качестве ограничивающих настоящее изобретение, поскольку без отклонения от его сущности и объема возможны многочисленные изменения.

Различные модификации настоящего изобретения в дополнение к приведенным и описанным в настоящем изобретении, должны быть очевидны для специалистов в данной области техники и входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

## ПРИМЕРЫ

### Пример 1

ZG (комплекс циркония с глицином) готовили по методике, описанной в патенте US № 7897799 и публикации Pappas I., et al., Crystal Growth & Design, 2009 (9):5213-5219. 20 мкл ZG растворяли в 1 мл деионизированной воды для приготовления 2% раствора ZG для проведения простых экспериментов. Для определения того, может ли ZG осаждаться из раствора при взаимодействии со слюной, 0,3 мл 2% раствора ZG добавляли к 0,3 мл очищенной слюны. Наблюдали образование большого количества осадка и он не исчезал даже через 24 ч. Значение pH системы 1:1 слюна: 2% ZG равнялось 7,1. Этот эксперимент показывает, что ZG осаждается при взаимодействии с компонентами слюны человека.

### Пример 2

Для определения того, может ли осадок ZG закупоривать дентинные каналы, изготавливают диск дентина. Диск изготавливают из вырванного моляра человека. Диск в течение 40 с протравливают в 6% лимонной кислоте и в течение 30 мин обрабатывают ультразвуком в деионизированной воде для открывания дентинных каналов. Каждый такой диск исследуют в конфокальном микроскопе и с помощью программного обеспечения для анализа изображений рассчитывают среднюю площадь канала на участке 100×125 мкм. Каждый диск замачивают в осветленной слюне человека в течение ночи. Диск извлекают из слюны и на диск помещают 40 мкл 2% раствора ZG. Через 2 мин диск промывают деионизированной водой. Диск исследуют в конфокальном микроскопе и с помощью программного обеспечения для анализа изображений рассчитывают среднюю площадь канала на участке 100×125 мкм. Выраженное в % среднее уменьшение площади после обработки приведено в таблице 1. Также приведено изменение среднего диаметра канала.

Таблица 1
-----------

	Уменьшение площади канальца, %	Уменьшение среднего диаметра канальца, %
2% ZG на покрытом слюной дентине	64	56

Данные, приведенные в таблице 1 (выше), показывают, что ZG может осаждаться при реакции со слюной в количестве, достаточном для закупоривания дентинных канальцев.

### Пример 3

2% ZG вводят в два гидрофобных носителя: первый, содержащий глицерин; и второй, содержащий ТСЦ (триглицериды со средней длиной цепи). Способность каждой из этих композиций закупоривать дентинные канальцы определяют путем измерения проводимости воды.

Диски дентина готовят и канальцы открывают, как описано выше. Каждый диск замачивают в PBS (фосфатный буферный раствор), который содержит соли, находящиеся в слюне. До обработки измеряют скорость потока воды через каждый замоченный в PBS диск. К диску добавляют 65 мкл 2% раствора ZG. Через 2 мин раствор ZG удаляют и диск 5 раз промывают с помощью 400 мкл PBS. Измеряют скорость потока воды через дентинные канальцы после одной обработки. Выраженное в процентах (%) уменьшение потока жидкости по сравнению с исходным приведено в таблице 2 (ниже).

Сегмент	Обработка	Уменьшение потока жидкости, %	Среднее уменьшение потока жидкости, %
A	2% ZG в глицерине	39	25
B	2% ZG в глицерине	21	
E	2% ZG в глицерине	22	
F	2% ZG в глицерине	16	
I	2% ZG в ТСЦ	71	79
J	2% ZG в ТСЦ	87	

Данные, приведенные в таблице 2 (выше), показывают, что композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, приводят к значительно большему уменьшению потока жидкости через дентинные канальцы по сравнению с композициями аналогичного состава, которые не содержат комбинации, предлагаемые в настоящем изобретении.

### Формула изобретения

1. Безводная композиция для ухода за полостью рта для предупреждения, уменьшения или подавления гиперчувствительности дентина, содержащая комплекс циркония с аминокислотой, суспендированный в гидрофобном носителе, где указанный комплекс циркония с аминокислотой содержится в количестве, составляющем от 0,01 мас. % до 20 мас. % в пересчете на общую массу композиции.

2. Композиция по п. 1, в которой комплекс циркония с аминокислотой выбран из группы, включающей комплекс циркония с глицином, комплекс циркония с аланином, комплекс циркония с аргинином, комплекс циркония с треонином, комплекс циркония с лизином, комплекс циркония с лейцином, комплекс циркония с триптофаном, комплекс циркония с фенилаланином, комплекс циркония с валином, комплекс циркония с метионином и комбинацию двух или более из перечисленных комплексов.

3. Композиция по п. 1 или 2, в которой комплексом циркония с аминокислотой является комплекс циркония с глицином.

4. Композиция по п. 1, в которой гидрофобный носитель представляет собой ингредиент, выбранный из группы, включающей масло, воск, силикон и комбинацию двух или более из перечисленных.

5. Композиция по п. 1, в которой гидрофобный носитель представляет собой масло, выбранное из группы, включающей растительное масло, силиконовое масло и их комбинацию.

5 6. Композиция по п. 1, в которой гидрофобный носитель представляет собой C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>-триглицерид.

7. Композиция по п. 1, в которой гидрофобный носитель представляет собой триглицериды со средней длиной цепи (ТСЦ), полиэтиленгликоль, силиконовую жидкость, минеральное масло, пропиленгликоль или комбинацию двух или более из перечисленных.

10 8. Композиция по п. 1, в которой гидрофобный носитель представляет собой ТСЦ.

9. Композиция по п. 1, дополнительно содержащая абразив.

10. Композиция по п. 1, где композиция представляет собой жидкость для полоскания рта или зубную пасту.

15 11. Способ предупреждения, уменьшения или подавления гиперчувствительности дентина, включающий введение эффективного количества композиции по любому предыдущему пункту в полость рта нуждающегося в нем субъекта.

12. Способ закупоривания дентинных канальцев, включающий введение композиции по любому предыдущему пункту нуждающемуся в этом субъекту.

20 13. Применение комплекса циркония с аминокислотой, суспендированного в гидрофобном носителе, для приготовления композиции для предупреждения, уменьшения или подавления гиперчувствительности дентина.

25

30

35

40

45