



(51) МПК

A61K 8/21 (2006.01)*A61K 8/19* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005106291/15, 04.08.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.08.2003(30) Конвенционный приоритет:
05.08.2002 US 10/212,660

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2005

(45) Опубликовано: 27.12.2007 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 6180089 A1, 30.01.2001. RU 2163798
C2, 10.03.2001. US 5702686 A1, 30.12.1997. WO
0166074 A, 13.09.2001.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
05.03.2005(86) Заявка РСТ:
US 03/24526 (04.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/012693 (12.02.2004)

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):

ФИШЕР Стивен У. (US),
ДЖОЗИАК Марилоу Т. (US),
САЛЛИВАН Ричард Дж. (US),
СТРАНИК Майкл А. (US),
ХЕУ Родман Т. (US)

(73) Патентообладатель(и):

КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ УХОДА ЗА ЗУБАМИ, ДЕСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕЕ ДЕНТИН,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕЕ УСИЛЕННУЮ РЕМИНЕРАЛИЗАЦИЮ И ПРОТИВОКАРИОЗНОЕ ДЕЙСТВИЕ

(57) Реферат:

Композиция для зубов, которая устраняет или
значительно уменьшает дискомфорт и боль,
связанные с повышенной чувствительностью
дентина, и проявляет усиленные противокариозные
и реминерализирующие свойства, причем

указанная композиция содержит соли,
высвобождающие ионы фторида и ионы калия, и
имеет уровень pH в диапазоне от около 8 до около
9,9, уровень pH буферизован фосфатной солью. 2
н. и 14 з.п. ф-лы, 8 табл., 3 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 8/21 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2005106291/15, 04.08.2003**
(24) Effective date for property rights: **04.08.2003**
(30) Priority:
05.08.2002 US 10/212,660
(43) Application published: **20.09.2005**
(45) Date of publication: **27.12.2007 Bull. 36**
(85) Commencement of national phase: **05.03.2005**
(86) PCT application:
US 03/24526 (04.08.2003)
(87) PCT publication:
WO 2004/012693 (12.02.2004)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):
**FISHER Stiven U. (US),
DZHOZIAK Marilou T. (US),
SALLIVAN Richard Dzh. (US),
STRANIK Majkl A. (US),
KhEU Rodman T. (US)**
(73) Proprietor(s):
KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)

(54) **DENTIN DESENSITIZING TOOTH CARE AGENT PROVIDING INTENSIVE REMINERALIZATION AND ANTI-CARIES ACTION**

(57) Abstract:
FIELD: stomatology.
SUBSTANCE: claimed composition contains salts releasing fluoride ions and potassium ions and pH

8-9.9, wherein pH level is buffered with phosphate salt.
EFFECT: tooth care agent of improved effect.
16 cl, 8 tbl, 3 dwg, 2 ex

RU 2313331 C2

RU 2313331 C2

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1. Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к композиции десенсибилизирующего средства для ухода за зубами, которое устраняет или уменьшает дискомфорт и боль, связанные с

5 повышенной чувствительностью дентина, и особенно к десенсибилизирующей стоматологической композиции, содержащей десенсибилизирующие агенты соли калия, которые проявляют неожиданные усиленные противокариозные и реминерализационные свойства.

2. Предшествующий уровень техники

10 Повышенную чувствительность дентина определяют как острую, локализованную зубную боль в ответ на физическую стимуляцию поверхности дентина, такую как термическая (горячая или холодная), осмотическая, тактильная комбинация термической, осмотической и тактильной стимуляции подвергающегося воздействию дентина.

Воздействие на дентин, которое обычно происходит из-за смещения десен или потери

15 эмали, часто приводит к повышенной чувствительности. В области техники определено, что дентинные каналцы, открывающиеся на поверхность, имеют высокую корреляцию с повышенной чувствительностью дентина, Abs, J. Clin. Periodontal. 14, 280-4 (1987).

Дентинные каналцы ведут из пульпы в цемент. Когда поверхностный цемент зубного

20 корня разрушается, дентинные каналцы подвергаются воздействию внешней окружающей среды. Обнаженные дентинные каналцы обеспечивают путь передачи тока жидкости к нервам пульпы, передача индуцируется изменениями температуры, давления и ионных градиентов.

Известно, что соли калия являются эффективными в лечении повышенной чувствительности дентина. Например, в патенте США 3863006 описаны зубные пасты,

25 содержащие соли калия, такие как нитрат калия, десенсибилизирующие зубы после чистки зубов в течение нескольких недель. Специалисты в данной области считают, что повышение внеклеточной концентрации калия в окружении нервов пульпы, подлежащих чувствительному дентину, является ответственным за терапевтический десенсибилизирующий эффект применяемых местно пероральных продуктов, которые

30 содержат нитрат калия. Из-за пассивной диффузии ионов калия в и из открытых дентинных каналцев повторное применение активного ингредиента является необходимым для достижения необходимой концентрации в окружении нервов пульпы.

Считается, что улучшенное обезболивание достигается при применении солей калия в комбинации с градуированной минерализацией поверхности дентина, которая может

35 полностью или частично закупоривать дентинные каналцы. Полная закупорка резко уменьшит ток жидкости в каналцах, что стимулирует боль. Считается, что частичная закупорка дентинных каналцев увеличивает доставку ионов калия внутрь зуба, так как направленный внутрь диффузионный поток меньше зависит от радиуса каналца, чем направленный наружу ток жидкости (из-за положительного давления в пульпе) (см. DH Pashley and WG Mathews, Archs. Oral Biol. (1993) 38, 577-582). Следовательно, такая

40 увеличенная доставка калия должна усилить облегчение.

Также давно известно включение соединений, высвобождающих фторид, в средства для ухода за зубами в качестве противокариозных агентов, и установлено, что такие соединения являются эффективными для уменьшения частоты кариеса зубов. Фтористыми

45 соединениями, которые обычно используют, являются фторид натрия, монофторфосфат натрия и фтористое олово. Фтористые соединения являются эффективным главным образом из-за ионов фторида, которые улучшают кислотоустойчивость зубной эмали и ускоряют рекальцификацию или реминерализацию кариозных зубов на ранней стадии, когда деминерализация протекает только незначительно. Путем реминерализации

50 существующий распад или кариес зуба может быть снижен или устранен таким образом с уменьшением предшествующих кариозных условий в структуре зуба. Считается, что эффект улучшения кислотоустойчивости эмали имеет место из-за факта, что ионы фторида включаются в кристаллическую решетку гидроксиапатита, который является главным

составляющим зубной эмали, или, иными словами, ионы фторида частично фторируют гидроксиапатит и одновременно восстанавливают несовершенства решетки.

Эффективность лечения фторидом зависит от количества ионов фторида, которое доступно для отложения на эмали, подвергаемой лечению. Следовательно, является желательным создание композиций средств для ухода за зубами, которые обеспечивают максимальную доступность ионов фторида в очищающих растворах, образованных с использованием средств для ухода за зубами.

Тогда как предшествующий уровень техники описывает применение различных пероральных композиций для лечения повышенной чувствительности дентина, зубного кариеса и деминерализации эмали, все еще существует необходимость в дополнительных композициях и способах, которые обеспечивают улучшенное выполнение такого лечения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к пероральной композиции и к способу для лечения повышенной чувствительности дентина, которые проявляют улучшенные противокариозные и реминерализирующие свойства, при этом композиция содержит соль, высвобождающую ионы фторида, и солевое соединение, высвобождающее калий в приемлемом для перорального применения носителе, в которой фтористое соединение присутствует в концентрации, достаточной для высвобождения приблизительно от 500 до 8800 частей на миллион (ч/млн) фторида, причем композиция является буферизованной для поддержания щелочного уровня pH от около 7,5 до около 9, посредством чего при повторном нанесении композиции на зубы потребитель испытывает усиленное облегчение повышенной чувствительности дентина, в сочетании с улучшенной устойчивостью к кариесу.

Фиг.1 представляет собой РЭМ, записанную с 2000 увеличением, поверхности дентинного диска, обработанной двухкомпонентным средством для ухода за зубами, содержащим высокие концентрации соли фторида, которая высвобождает 5000 ч/млн ионов фторида (1,1 мас.%) и нитрата калия (5 мас.%), где первый компонент буферизован до pH 6,5 и второй компонент доведен до pH 9,5 гидроксидом натрия, pH смешанных компонентов составляет 7,5.

Фиг.2 представляет собой РЭМ, записанную с 2000 увеличением, поверхности дентинного диска, обработанной комбинированными компонентами сравнительного двухкомпонентного средства для ухода за зубами из уровня техники (патент США 6180089), содержащего 5% нитрата калия и соль, содержащую фторид, которая высвобождает 1100 ч/млн ионов фторида, где один компонент сохраняется при щелочном уровне pH и второй компонент сохраняется при кислом уровне pH, pH смешанных компонентов составляет 7,0.

Фиг.3 представляет собой сканирующую электронную микрофотографию (РЭМ), записанную с 2000 увеличением поверхности дентинного диска, обработанной раствором фосфатного буфера.

ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ВОПЛОЩЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Композиция по настоящему изобретению может быть однофазной композицией или двухфазной композицией.

Двухфазная композиция состоит из двух компонентов, в которых первый компонент средства для ухода за зубами поддерживает щелочной уровень pH от около 8,5 до около 9,9 и предпочтительно от около 9,0 до около 9,9 и второй компонент средства для ухода за зубами буферизован для поддержания уровня pH на практически нейтральном уровне pH от 6,5 до 7,0. Оба компонента предпочтительно смешаны в приблизительно равных массовых пропорциях, так, чтобы присутствовало около половины концентрации любого определенного ингредиента в каждом компоненте, когда компоненты смешивают и наносят на зубы, например, с помощью щетки. Оба компонента предпочтительно рецептированы так, чтобы иметь сходные физические характеристики, чтобы эти два компонента могли быть одновременно доставлены в желаемых заранее определенных количествах путем выдавливания, когда они по отдельности помещены в многокамерный тубик или насосное

устройство.

Когда средство для ухода за зубами по настоящему изобретению получают в виде однофазного продукта, буферный агент включен в компонент средства для ухода за

зубами, который обычно получают, используя в качестве носителя носитель, который
5 содержит воду, смачивающее средство, поверхностно-активное вещество и абразивный материал. Уровень pH такого однокомпонентного средства для ухода за зубами является щелочным уровнем pH, буферизованным в диапазоне от около 7,5 до около 9,0 и предпочтительно от около 8,5 до около 9. Буферный агент предпочтительно является фосфатной солью щелочного металла и наиболее предпочтительно смесью одноосновных
10 и двухосновных солей фосфата натрия. Каждая фосфатная соль присутствует в средстве для ухода за зубами в концентрации от около 1,5 до около 5 мас.%. Объединенное количество буферных агентов, включенных в композицию средства для ухода за зубами, составляет концентрацию от около 5 до около 10 мас.% и предпочтительно от около 6 до около 10 мас.%.

15 В двухкомпонентном средстве для ухода за зубами по настоящему изобретению получают один компонент средства для ухода за зубами, имеющий щелочной уровень pH и состав, в остальном подобный составу другого, имеющего буферизованный нейтральный уровень pH. pH щелочного компонента доводят до pH от около 8,5 до около 9,7 и предпочтительно от около 8,5 до около 9,7 и предпочтительно от около 9,0 до около
20 9,5. pH объединенных компонентов средства для ухода за зубами находится в диапазоне от около 7,5 до около 8,6 и предпочтительно от около 7,5 до около 8,5.

Щелочной агент, такой как соединение щелочного металла, включая гидроксид натрия, гидроксид калия, бикарбонат натрия, карбонат натрия, силикат N-натрия (силикат натрия
25 в 34% воды, доступный от PQ Corporation), включают в компонент средства для ухода за зубами с щелочным уровнем pH двухкомпонентного средства для ухода за зубами в количествах в диапазоне от около 0,5 до около 15 мас.%, предпочтительно от около 1,0 до около 8 мас.% и наиболее предпочтительно от около 1,0 до около 5,0 мас.% компонента. Смеси вышеуказанных соединений щелочных металлов также могут быть использованы. Гидроксид натрия является предпочтительным щелочным агентом.

30 Увлажнителем, используемым в получении носителя для композиции средства для ухода за зубами по настоящему изобретению, обычно является смесь увлажнителей, таких как глицерин, сорбит и полиэтиленгликоль с молекулярной массой в диапазоне от 200 до 1000, но другие смеси увлажнителей и отдельные увлажнители также могут быть использованы. Содержание увлажнителя находится в диапазоне от около 10% до около 50
35 мас.% и предпочтительно от около 20 до около 40 мас.% компонента средства для ухода за зубами. Содержание воды находится в диапазоне от около 20 до около 50 мас.% и предпочтительно от около 30 до около 40 мас.%.

Загустители, используемые для получения носителя средства для ухода за зубами, включают органические и неорганические загустители. Неорганические загустители,
40 которые могут быть включены в компоненты средства для ухода за зубами, включают аморфный диоксид кремния, такой как Zeodent 165, доступный от Huber Corporation, и Sylox 15 от W.R. Grace.

Органические загустители естественных и синтетических камедей и коллоидов также могут быть использованы для получения компонентов средства для ухода за зубами по
45 настоящему изобретению. Примерами таких загустителей являются каррагенан (ирландский мох), ксантановая камедь, карбоксиметилцеллюлоза натрия, крахмал, поливинилпирролидон, гидроксиэтилпропилцеллюлоза, гидроксибутилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксиэтилцеллюлоза.

Неорганический загуститель может быть включен в композицию средства для ухода за
50 зубами по настоящему изобретению в концентрации от около 0,5 до около 5 мас.% и предпочтительно от около 1 до около 3 мас.%. Органический загуститель может быть включен в композиции по настоящему изобретению в концентрации от около 0,1 до около 3 мас.% и предпочтительно от около 0,4 до около 1,5 мас.%.

Поверхностно-активные вещества могут быть включены в композиции средства для ухода за зубами для обеспечения пенообразования. Поверхностно-активное вещество предпочтительно является анионным или неионным по природе. Подходящими примерами анионных поверхностно-активных веществ являются сульфаты высших алкилов, такие как

5 лаурилсульфат калия или натрия, который является предпочтительным, моносulfаты моноглицеридов высших жирных кислот, такие как соль моносulfатированного моноглицерида жирных кислот гидрогенизированного кокосового масла, сульфонаты алкилариллов, такие как додецилбензолсульфонат натрия, высшие жирные сульфоацетаты, эфиры высших жирных кислот 1,2-дигидроксипропансульфоната.

10 Поверхностно-активное вещество обычно присутствует в компоненте композиции средства для ухода за зубами по настоящему изобретению в концентрации от около 0,5 до около 10,0 мас.% и предпочтительно от около 1,0 до около 5,0 мас.%.

Абразивные вещества могут быть включены в композицию средства для ухода за зубами по настоящему изобретению, и предпочтительными абразивными веществами являются

15 вещества, содержащие кремний, такие как диоксид кремния. Предпочтительным диоксидом кремния является осажденный аморфный гидратированный диоксид кремния, такой как Sorbosil AC-35, продаваемый Crosfield Chemicals или Zeodent 115 от Huber Company, но также могут использоваться другие абразивные вещества, включая гидроксиапатит, метафосфат натрия, метафосфат калия, фосфат трикальция, дигидрат фосфата кальция,

20 безводный фосфат дикальция, пирофосфат кальция, ортофосфат магния, фосфат тримагния, карбонат кальция, бикарбонат натрия, тригидрат оксида алюминия, силикат алюминия, кальцинированный оксид алюминия и бентонит.

Концентрация абразивного вещества в композиции средства для ухода за зубами по настоящему изобретению обычно находится в диапазоне от 5 до около 40 мас.% и

25 предпочтительно от около 10 до 25 мас.%.

Источником десенсибилизирующих ионов калия обычно является водорастворимая соль калия, включая нитрат калия, цитрат калия, хлорид калия, бикарбонат калия и оксалат калия, и являющимся предпочтительно нитратом калия. Соль калия обычно включают в один или более компонентов средства для ухода за зубами в концентрации от около 1 до

30 около 20 мас.% и предпочтительно от около 3 до около 10 мас.%.

Соли, высвобождающие ионы фторида, включают в композицию средства для ухода за зубами по настоящему изобретению, и они характеризуются способностью высвободить ионы фторида в воду. Предпочтительно использовать водорастворимые соли фторидов, обеспечивающие от около 1000 до около 9000 ч/млн иона фторида и предпочтительно от

35 около 2500 до около 8800 ч/млн иона фторида. Подходящие примеры солей, высвобождающих ионы фторида, включают водорастворимые неорганические соли металлов, например, фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторид олова и трифторсиликат натрия. Фторид натрия, монофторфосфат натрия и фторид олова являются предпочтительными солями, высвобождающими ионы фторида.

40 Пирофосфатные соли, имеющие антикалькулезное действие, применимые в осуществлении настоящего изобретения, включают водорастворимые соли, такие как пирофосфатные соли дищелочных или тетращелочных металлов, такие как $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ (TSPP), $\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{K}_2\text{P}_2\text{O}_7$, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ и $\text{K}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$.

Полифосфатные соли включают водорастворимые триполифосфаты щелочных

45 металлов, такие как триполифосфат натрия и триполифосфат калия.

Пирофосфатные соли включены в композицию средства для ухода за зубами по настоящему изобретению в концентрации от около 0,5 до около 2,0 мас.%, и предпочтительно от около 1,5 до около 2 мас.% и полифосфатные соли включены в композицию средства для ухода за зубами по настоящему изобретению в концентрации от

50 около 1,0 до около 7,0 мас.%.

Красящие вещества, такие как пигменты или красители, могут быть использованы в осуществлении настоящего изобретения. Пигменты включают нетоксические, водонерастворимые неорганические красители, такие как зеленые диоксид титана и оксид

хрома, ультрамарин синие и розовые и оксиды железа, а также водонерастворимые красящие лаки, полученные вытягиванием солей кальция или алюминия красок FD&C на оксиде алюминия, таких как лак FD&C Green #1, лак FD&C Blue #2, лак FD&C R&D #30 и лак FD&C #Yellow 15. Пигменты имеют размер частиц в диапазоне 5-1000 микрон, предпочтительно 250-500 микрон и присутствуют в концентрации от 0,5 до 3 мас.%.
5

Красками, используемыми в осуществлении настоящего изобретения, обычно являются пищевые красящие добавки, к настоящему времени разрешенные актом Food Drug & Cosmetic для применения в продуктах питания и лекарственных средствах, применяемых внутрь, включая красители, такие как FD&C Red No. 3 (натриевая соль тетраидофлуоресцина), FD&C Yellow No. 5 (натриевая соль 4-п-сульфофенилазо-1-п-сульфофенил-5-гидроксипиразол-3 карбоновой кислоты), FD&C Yellow No. 6 (натриевая соль п-сульфофенилазо-В-нафтол-6-моносульфоната), FD&C Green No. 3 (динатриевая соль 4-[[4-(N-этил-п-сульфобензиламино)фенил]-(4-гидрокси-2-сульфонийфенил)метиле]-[1-(N-этил-N-п-сульфобензил)-х-3,5-циклогексаденимина], FD&C Blue No. 1 (динатриевая соль дибензилдиэтилдиаминотрифенилкарбинол трисерной кислоты индигоина) и их смеси в различных пропорциях. Концентрация красителя для наиболее эффективного результата в настоящем изобретении присутствует в композиции средства для ухода за зубами в количестве от около 0,005 процентов до около 2 процентов общей массы.
10

Средство для ухода за зубами может быть получено в виде полосатого продукта с использованием двухкомпонентного варианта средства для ухода за зубами по настоящему изобретению, где красители контрастных цветов включены в каждый из полученных компонентов средства для ухода за зубами; красители являются фармакологически и физиологически нетоксичными при использовании в предлагаемых количествах. Красители, используемые в осуществлении настоящего изобретения, включают и пигменты, и красители, обсуждаемые выше.
15

Любое подходящее ароматизирующее или подслащающее вещество также может быть включено в композицию средства для ухода за зубами по настоящему изобретению. Примерами подходящих ароматизирующих составляющих являются ароматические масла, например масла мяты кудрявой, мяты перечной, винтергриновое, сассафрасовое, гвоздики, шалфея, эвкалипта, майорана, корицы, лимона и апельсина, и метилсалицилат.
20

Подходящие подсластители включают сахарозу, лактозу, мальтозу, сорбит, ксилит, цикламат натрия, периллатин и сахарин натрия. Соответственно ароматизирующий и подслащающий агенты могут вместе составлять от 0,01% до 5% или более препаратов.

Антибактериальные агенты являются некатيونными антибактериальными агентами, основанными на фенольных и бисфенольных соединениях, галогенированных дифениловых эфирах, таких как триклозан, сложных эфирах бензоата и карбанилидах, а также катионными антибактериальными агентами, такими как диглюконат хлоргексидина. Подобные антибактериальные агенты могут присутствовать в количествах от около 0,03 до около 1 мас.% определенного компонента.
25

Когда некатيونные антибактериальные агенты или антибактериальные агенты включают в любой из компонентов средства для ухода за зубами, также предпочтительно включают от около 0,05 до около 5% агента, который усиливает доставку и удержание агентов в и их задержку на поверхностях полости рта. Такие агенты, применимые в настоящем изобретении, описаны в патентах США 5188821 и 5192531 и включают синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, такие как от 1:4 до 4:1 сополимеры малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризуемым этиленненасыщенным мономером, предпочтительно метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид, имеющий молекулярную массу (М.М.) от около 30000 до около 1000000, наиболее предпочтительно от около 30000 до около 800000. Такие сополимеры доступны, например, как Gantrez, например AN 139 (М.М. 500000), AN 119 (М.М. 250000) и предпочтительно S-97 Pharmaceutical Grade (М.М. 700000), доступные от ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Усиливающий агент, когда присутствует, присутствует в количестве, изменяющемся от 0,05 до около 3 мас.%.
30
35
40
45
50

Для получения компонентов средства для ухода за зубами по настоящему изобретению, обычно увлажнители, например, пропиленгликолевые, полиэтиленгликолевые ингредиенты смешивают с любыми органическими загустителями, подсластителями, пигментами, такими как диоксид титана, и любыми полифосфатами, включенными как предотвращающие образование конкрементов ингредиенты. Затем добавляют воду в эту смесь вместе с любым антибактериальным агентом, таким как Триклозан, любым антибактериальным усиливающим агентом, таким как Gantrez, и любыми предотвращающими образование конкрементов дополнительными агентами. В первый компонент с нейтральным уровнем pH добавляют десенсибилизирующий агент источник ионов фторида и фосфатный буферный агент. Во второй компонент добавляют ингредиент для доведения pH до щелочного уровня, такой как гидроксид натрия. Такие ингредиенты смешивают, пока не получают гомогенную фазу для каждого компонента. Затем добавляют неорганический загуститель, абразив диоксида кремния, ароматизирующие ингредиенты и поверхностно-активные вещества, и ингредиенты смешивают при высокой скорости в вакууме от около 20 до 100 мм рт ст. Полученный продукт, в случае каждого компонента, является гомогенным, полутвердым, продуктом формуемой пасты.

Композицию средства для ухода за зубами можно наносить на гиперчувствительные поверхности зубов в форме пасты или геля путем чистки зубов или наносить местно путем смазывания непосредственно поверхности зуба в форме жидкого лака с использованием мягкой щеточки-аппликатора.

Однофазный вариант осуществления композиции средства для ухода за зубами по настоящему изобретению может быть упакован в отдельный тюбик или другую обычную упаковку. Многокомпонентный вариант осуществления композиции средства для ухода за зубами по настоящему изобретению упаковывают в подходящий дозирующий контейнер, в котором компоненты сохраняются физически разделенными и из которого отдельные компоненты могут быть поставлены синхронно в виде объединенной ленты для нанесения на зубную щетку. Такие контейнеры известны в области техники. Примером такого контейнера является двухкамерный дозирующий контейнер, такой как насос или тюбик, имеющий сминающиеся боковые стенки, как описано в патентах США 4487757 и 4687663, где корпус тюбика создан из сминающейся пластиковой ткани, такой как полиэтилен или полипропилен, и снабжен разделением в корпусе контейнера, определяющим отдельные камеры, в которых физически разделенные компоненты хранятся и из которых они дозируются через подходящее дозирующее отверстие.

Следующие примеры являются дальнейшей иллюстрацией настоящего изобретения, но понятно, что изобретение ими не ограничено. Все количества и пропорции, на которые даны ссылки в данном описании и приложенной формуле изобретения, даны по массе, если не указано иное.

Пример I

Получали двухкомпонентное (компонент А и В) десенсибилизирующее средство для ухода за зубами по настоящему изобретению, обозначенное "Средство для ухода за зубами X", компонент А имеет нейтральный уровень pH (6,5) и компонент В имеет щелочной уровень pH (9,5). При смешивании в равных количествах для ухода за зубами средство для ухода за зубами X имеет pH 7,5 во взвеси с водой 1:3. Ингредиенты компонентов А и В перечислены в таблице I ниже.

ТАБЛИЦА I		
Средство для ухода за зубами X, мас. %		
Ингредиенты	Компонент	
	А	В
Деионизированная вода	32,995	36,895
Фторид натрия	1,105*	1,105*
Нитрат калия	5,00	5,00
Глицерин	18,000	18,000
Полиэтиленгликоль 600	3,000	3,000
Ксантановая камедь	7,000	7,000

Карбоксиметилцеллюлоза	0,500	0,500
Сорбит 70% NC	5,00	5,000
Сахарин натрия	0,400	0,400
Диоксид титана	-	1,000
Pluronic F-127	2,000	2,000
Гидроксид натрия (50%)	-	1,000
Фосфат натрия одноосновный	4,000	-
Фосфат натрия двухосновный	3,500	-
FD&C Blue #1 (1,25% раствор)	-	0,300
Zeodent 115	20,000	15,000
Zeodent 165	1,000	1,500
Бикарбонат натрия	-	2,500
N-силикат	-	3,800
Лаурилсульфат натрия	1,500	1,500
Ароматизатор	1,100	1,100

*Высвобождает 5000 ч/млн ионов фторида.

При получении средства для ухода за зубами X получают компоненты А и В, где глицерин, полиэтиленгликоль и органические загустители диспергируют в обычном смесителе, пока смесь не становится взвесью, которая является внешне однородной. Краситель и подсластитель диспергируют в полученной взвеси перед добавлением воды. При получении компонента А затем в данной взвеси диспергируют нитрат калия. При получении компонента В затем в гелевой фазе диспергируют гидроксид натрия. Полученную смесь перемешивают в течение 20-30 минут, получая гомогенную гелевую фазу. Смесь добавляют в вакуумный смеситель и охлаждают ниже 105°F. Затем добавляют Zeodent 115, Zeodent 165 и бикарбонат натрия и перемешивают в течение 10-30 минут при высокой скорости в вакууме около 50 мм рт.ст., получая однородную смесь. Затем добавляют лаурилсульфат натрия и ароматизатор к отдельным компонентам средства для ухода за зубами, после чего перемешивают еще 5-15 минут в вакууме 50 мм рт.ст. для получения продукта окончательного компонента.

Десенсибилизирующую эффективность двухкомпонентного средства для ухода за зубами X оценивали с использованием 4,25 мм x 4,25 мм квадратных дисков дентина толщиной 750 мкм, вырезанных из экстрагированных человеческих коренных зубов. Диски готовили для лечения путем травления 6% лимонной кислотой в течение 2 минут для удаления любых поверхностных пятен.

С целью сравнения методику примера I повторяли на другой группе подобным образом полученных дисков с использованием двухкомпонентного средства для ухода за зубами, обозначенного "Средство для ухода за зубами Y", аналогичного таковому US 6180089, в котором щелочной компонент, обозначенный "компонент С", имел рН 9,5 и кислый компонент, обозначенный "компонент D", имел рН 5,2. Ингредиенты компонентов С и D средства для ухода за зубами Y перечислены в таблице II ниже.

В качестве контроля методику примера повторяли с использованием фосфатного буферного раствора в качестве лечения, такое лечение обозначали "контроль". Ингредиенты фосфатного буферного раствора перечислены в таблице III ниже.

Ингредиенты компонентов С и D средства для ухода за зубами Y перечислены в таблице II ниже.

Средство для ухода за зубами Y			
Компонент С		Компонент D	
Ингредиент	%	Ингредиент	%
Деионизированная вода	29,57	Деионизированная вода	25,66
Нитрат калия	10,000	Безводная лимонная кислота	0,531
Глицерин	25,48	Цитрат натрия	2,657
PEG 600	3,00	Хлорид олова	0,600
Ксантан NF	0,700	Фторид олова	0,908*
Карбоксиметилцеллюлоза натрия	0,50	Глицерин	33,704
Сахарин натрия	0,4	Ксантан	0,500

Диоксид титана	2,00	Карбоксиметилцеллюлоза натрия 2000S	0,700
Pluoronic F-127	1,00	Сахарин натрия	0,400
Zeodent 115	15,00	Пирофосфат тетранатрия	0,500
Zeodent 165	1,75	FD&C Blue #1(1,25 раств.)	0,240
Бикарбонат натрия	5,00	PEG 40 масляный	6,00
Гидроксид натрия	3,00	Pluoronic F-127	2,00
Ароматизатор, содержащий олово плюс	1,10	Zeodent 115	20,00
Лаурилсульфат натрия	1,5	Zeodent 165	3,00
		Ароматизатор	1,100
		Лаурилсульфат натрия	1,500
Всего	100		100

* Высвобождает 2200 ч/млн иона фторида.

Доставка ионов фторида средства для ухода за зубами Y составляет 1100 ч/млн, когда компоненты C и D смешивают для применения.

Фосфатный буферный раствор		
Ингредиент	мас. %	миллимоль
Фосфат натрия одноосновный	0,0087	0,63
CaCl ₂	1,1456	1,06
NaCl	0,877	150,0

Вытравленные диски затем обрабатывали путем отдельной чистки дисков в течение 60-секундного периода средством для ухода за зубами X или Y или фосфатным буферным раствором (контроль).

Строение поверхности обработанных дисков затем подвергали электронной спектроскопии для химического анализа (ЭСХА) и анализу сканирующей электронной микроскопией (РЭМ). Результаты ЭСХА показаны в таблице IV ниже как среднее для каждой группы. Процентное содержание азота на поверхности дентина обычно определяется количеством подвергающегося воздействию коллагенового вещества, которое является составляющей частью структуры дентина. Сниженное количество азота является показательным для покрытия поверхности, и, чем выше количество ионов кальция, тем больше степень закупоривания канальцев.

Анализ ЭСХА										
Атомный процент										
Средство для ухода за зубами	C	O	N	Ca	P	Si	Na	Sn	F	Отношение P/Ca
X	33,20	42,63	3,78	7,66	6,32	4,88	0,80	0,19	0,55	0,82
Y	27,76	47,27	2,45	4,73	4,10	11,39	1,02	1,16	0,11	0,86
Контроль	59,69	22,78	14,72	1,17	0,99	0,68	-	-	-	0,85

Результаты, показанные в таблице IV, показывают, что количество отложений, образующихся на поверхности дентинных дисков, обработанных смешанными компонентами средства для ухода за зубами X по настоящему изобретению, по существу выше, чем дисков, обработанных сравнимым средством для ухода за зубами Y, что показывает достоверно большую степень закупорки канальцев, проявляющуюся при использовании средства для ухода за зубами X по сравнению со средством для ухода за зубами Y.

Микрофотографии РЭМ, полученные с поверхности дентина, подвергаемых обработке чисткой, показаны на фиг.1-3 соответственно. Изучение РЭМ поверхности дентинных дисков, обработанных средством для ухода за зубами X (фиг.1), показывает, что закупорка дентинных канальцев была практически полной по сравнению с обработкой сравнимым двухкомпонентным средством для ухода за зубами Y, как показано исследованием микрофотографии фиг.2. Обработка контролем дентинных дисков с использованием фосфатного буферного раствора, как показано на РЭМ фиг.3, показывает ограниченное количество закупорки дентинных канальцев.

Результаты ЭСХА и РЭМ все обеспечивают свидетельства, что уникальная комбинация

нейтральных и щелочных компонентов средства для ухода за зубами, содержащих ионы калия, в комбинации с высоким уровнем концентрации высвобождаемых ионов фторида, способствует неожиданному значительному улучшению излечения повышенной чувствительности дентина.

5 Пример II

Получали однокомпонентное средство для ухода за зубами, обозначенное как средство для ухода за зубами Z, которое содержало ингредиенты, перечисленные в таблице V ниже. Композиция средства для ухода за зубами имела pH 8,5.

ТАБЛИЦА V	
Ингредиенты	Средство для ухода за зубами Z (мас.%)
Деионизированная вода	34,345
Фторид натрия	1,105*
Нитрат калия	5,00
Глицерин	18,000
Полиэтиленгликоль 600	3,000
Ксантановая камедь	0,7000
Карбоксиметилцеллюлоза	0,500
Сорбит 70% NC	5,00
Сахарин натрия	0,400
Pluronic F-127	2,000
Фосфат натрия одноосновный	2,0
Фосфат натрия двухосновный	1,75
FD&C Blue #1 (1,25% раствор)	0,2
Zeodent 115	17,5
Zeodent 165	1,25000
Бикарбонат натрия	1,75
Лаурилсульфат натрия	1,500
Ароматизатор	1,100

* Высвобождает 5000 ч/млн ионов фторида

In vitro исследование реминерализации/демнерализации с потреблением фторида - Получение образца

30 Исследование поглощения фторида in vitro с использованием образцов эмали (3 мм в диаметре), выделенных из экстрагированных человеческих зубов и закрепленных в стержнях, для оценки действия средства для ухода за зубами 2. Образцы полировали и шлифовали до сильного блеска с помощью Gamma Alumina с использованием стандартных способов. Получали восемнадцать образцов на группу для данного исследования.

35 - Исходная декальцификация

Искусственные поражения создавали в образцах эмали путем 96-часового погружения в раствор 0,1 М молочной кислоты и 0,2% Carbopol C907, который был 50%-ным насыщенным гидроксипатитом и доведен до pH 5,0. Диапазон плотности поверхности поражения был 25-45, и средняя глубина поражений была приблизительно 70 мкм.

40 - Сбор слюны

Смесь 50:50 объединенной человеческой слюны и минерального раствора использовали в качестве среды для реминерализации во всех схемах лечения. Стимулированную воском слюну собирали от, по меньшей мере, пяти лиц и хранили в холодном месте до использования. Затем образцы слюны объединяли при тщательном перемешивании перед распределением (7,5 мл + 7,5 мл минеральной смеси) в 30 мл лабораторные стаканы для обработки. Свежую слюну/минеральную смесь использовали каждый день (меняли во время периода введения кислоты).

- Лечебные взвеси

50 Во время периода лечения образцы погружали во взвеси средств для ухода за зубами для моделирования ежедневной чистки зубов. Взвеси получали путем добавления 5,0 г средства для ухода за зубами к 10 г свежего раствора слюны/минеральной смеси в лабораторном стакане с магнитной мешалкой. Свежую взвесь получали непосредственно перед каждой обработкой.

- Схема лечения

Циклическая схема лечения состояла из 4-часового/день введения кислоты в раствор, формирующий повреждения, описанный выше, и четырех одноминутных периодов лечения средством для ухода за зубами. После обработки образцы промывали проточной дистиллированной водой и затем помещали обратно в слюну. Оставшееся время (около 20 часов) образцы находились в объединенной человеческой слюне, реминерализационной системе. Схему повторяли в течение 20 дней. Используемый режим лечения был следующий:

10	a. 8:00-8:01 a.m.	Обработка средством для ухода за зубами*
	b. 8:01-9:00 a.m.	Обработка слюной
	c. 9:00-9:01 a.m.	Обработка средством для ухода за зубами
	d. 9:01-10:00 a.m.	Обработка слюной
	e. 10:00 a.m.-2:00 p.m.	Введение кислоты
	f. 2:00-3:00 p.m.	Обработка слюной
15	g. 3:00-3:01 p.m.	Обработка средством для ухода за зубами
	h. 3:01-4:00 p.m.	Обработка слюной
	i. 4:00-4:01	Обработка средством для ухода за зубами
	j. 4:00 p.m.-8:00 a.m.	Обработка слюной
	k. Обратно к (a)	

* В первый день такое лечение не проводили; исследование начинали с одного часа в слюне для предоставления возможности формирования тонкой пленки перед какой-либо обработкой.

- Анализ фторида

В конце 20-дневной схемы лечения содержание фторида в каждом образце эмали определяли с использованием методики микросверления до глубины 100 мкм. Значения фторида рассчитывали как мкг F/см³ (мкг F X коэффициент разбавления - объем сверления). Результаты анализа фторида представлены в таблице VI ниже.

С целью сравнения однофазное средство для ухода за зубами, обозначенное как "композиция С", которое имело содержание ионов фторида 5000 ч/млн, в котором отсутствовал нитрат калия, также исследовали на поглощение ионов фторида. Композиция С имела pH 7,5. Поглощение фторида для композиции С также указано в таблице VI.

ТАБЛИЦА VI		
Результаты анализа потребления фторида		
Средство для ухода за зубами	Потребление ионов фторида, мкг/см ³	Стандартное отклонение
Z	8128	±131
C	1987	±341

Данные потребления фторида, представленные в таблице VI, показывают, что однофазная композиция, которая содержит 5% нитрата калия, в которой pH составляла 9,0, неожиданно откладывала значительно больше ионов фторида, приблизительно в четыре раза больше, чем сравниваемая однофазная композиция, в которой уровень pH был 8,0 и нитрат калия не присутствовал в средстве для ухода за зубами.

Средство для ухода за зубами Z исследовали в отношении реминерализации in situ кариозных повреждений, используя методику, описанную ниже.

- Измерение реминерализации

После анализа фторида, описанного выше, все образцы исследовали в отношении изменений твердости поверхности. Разница между твердостью после лечения и исходной твердостью поражений показывала способность такого лечения усиливать реминерализацию.

- Определение устойчивости эмали к деминерализации

Устойчивость эмали, подвергнутой лечению к последующему введению кислоты, определяли помещением подвергнутых лечению образцов в раствор, способствующий образованию поражений (без фазы реминерализации), в течение одного 2-часового и одного 16-часового периода, стимулирующего повреждение введения кислоты (SPAC). После каждого введения кислоты твердость поверхности образцов определяли как число

твёрдости по Виккерсу (VHN) с использованием прибора для измерения микротвёрдости Leite. Разница между твёрдостью после каждой последующей деминерализации и исходной твёрдостью поражений отражала степень устойчивости к деминерализации, обеспечиваемую каждым средством для ухода за зубами.

5 Результаты исследований реминерализации средства для ухода за зубами Z представлены в таблице VII ниже.

С целью сравнения продукт зубной пасты, обозначенный как средство для ухода за зубами D, имеющий композицию, по существу подобную средству для ухода за зубами Z, кроме того, что нитрат калия не был включен в средство для ухода за зубами D, также исследовали в отношении эффекта реминерализации. pH средства для ухода за зубами D составлял 7,5. Результаты реминерализации для средства для ухода за зубами D также представлены в таблице VII ниже.

15

ТАБЛИЦА VII	
Твёрдость эмали	
Композиция	VHN
Z	133±8
D	21±4

Десенсибилизирующую эффективность средства для ухода за зубами Z оценивали, следуя методике примера I.

20 Для сравнения методику примера I повторяли с другой группой подобным образом полученных дисков с использованием средства для ухода за зубами, обозначенного как "средство для ухода за зубами E". Средство для ухода за зубами E отличалось от средства для ухода за зубами Z тем, что содержание фторида было 1100 ч/млн фторида и оно не содержало фосфатных буферных солей.

25 Результаты анализов электронной спектроскопии для химического анализа (ЭСХА) и сканирующей электронной микроскопии (РЭМ) представлены в таблице VIII ниже.

30

ТАБЛИЦА VIII										
Анализ ЭСХА										
Атомный процент										
Средство	C	O	N	Ca	P	Si	Na	Sn	F	Отношение P/Ca
E	33,05	42,46	5,75	3,81	3,14	10,19	0,70	0,82	0,09	0,83
Z	32,06	43,37	1,14	10,78	8,68	2,10	0,96	-	0,93	0,81

35 Результаты, представленные в таблице VIII, показывают, что количество Ca и отложившихся на поверхности дентинных дисков, обработанных средством для ухода за зубами Z по настоящему изобретению, было значительно большим, то есть в три раза большим, чем дисков, обработанных сравнительным средством для ухода за зубами E, указывая, что значительно большая степень закупорки канальцев наблюдается при использовании средства для ухода за зубами Z по сравнению со средством для ухода за зубами E.

40

Формула изобретения

1. Двухкомпонентная композиция для зубов, которая устраняет или значительно уменьшает дискомфорт и боль, связанные с гиперчувствительностью дентина, причем указанная композиция включает первый компонент средства для ухода за зубами, имеющий нейтральный уровень pH в диапазоне от 6,5 до 7,5, причем уровень pH буферизован фосфатной солью, второй компонент средства для ухода за зубами, имеющий щелочной уровень pH в диапазоне от 8 до 12, и по меньшей мере один из компонентов содержит соль, высвобождающую ионы фторида и калия, причем первый и второй компоненты сохраняются отдельно друг от друга до дозирования и смешиваются для нанесения на зубы, требующие лечения гиперчувствительности дентина, посредством чего пользователь испытывает улучшенную десенсибилизацию.

50

2. Композиция по п.1, где каждый компонент содержит соль, высвобождающую ионы фторида и ионы калия.

3. Композиция по п.1, где солью, высвобождающей ионы калия, является нитрат калия.

4. Композиция по п.1, где соль фторида, присутствующая в двухкомпонентной композиции, обеспечивает концентрацию иона фторида от около 2500 до около 8800 ч/млн.

5. Композиция по п.1, где солью, высвобождающей ионы фторида, является фторид натрия.

6. Композиция по п.1, где щелочным компонентом средства для ухода за зубами является водное средство для ухода за зубами, имеющее уровень pH от около 8,0 до около 9,9.

7. Композиция по п.1, где уровень pH компонента средства для ухода за зубами с нейтральным уровнем pH буферизован солью фосфата натрия.

8. Композиция по п.1, где pH щелочного компонента средства для ухода за зубами достигается с помощью гидроксида натрия.

9. Способ устранения или уменьшения дискомфорта и боли, связанных с гиперчувствительностью дентина, который включает получение (1) первого компонента средства для ухода за зубами, имеющего нейтральный уровень pH, буферизованный фосфатной солью в диапазоне от 6,5 до 7,5 и (2) второго компонента средства для ухода за зубами, имеющего щелочной уровень pH в диапазоне от 8,0 до 12, причем по меньшей мере один из компонентов содержит соль, высвобождающую десенсибилизирующие ионы калия и соль, высвобождающую ионы фторида, раздельное размещение первого и второго компонентов, дозирование первого и второго компонентов и смешивание дозируемых компонентов для нанесения на зубы, требующие лечения гиперчувствительности дентина, и последующее нанесение смешанных компонентов на зубы, посредством чего пользователь испытывает улучшенную десенсибилизацию.

10. Способ по п.9, где каждый компонент содержит соль, высвобождающую ионы фторида и ионы калия.

11. Способ по п.9, где солью, высвобождающей ионы калия, является нитрат калия.

12. Способ по п.9, где соль фторида, присутствующая в композиции, обеспечивает концентрацию ионов фторида от около 1100 до около 8800 ч/млн.

13. Способ по п.9, где солью, высвобождающей ионы фторида, является фторид натрия.

14. Способ по п.9, где щелочным компонентом средства для ухода за зубами является водное средство для ухода за зубами, имеющее уровень pH от около 8,0 до около 9,9.

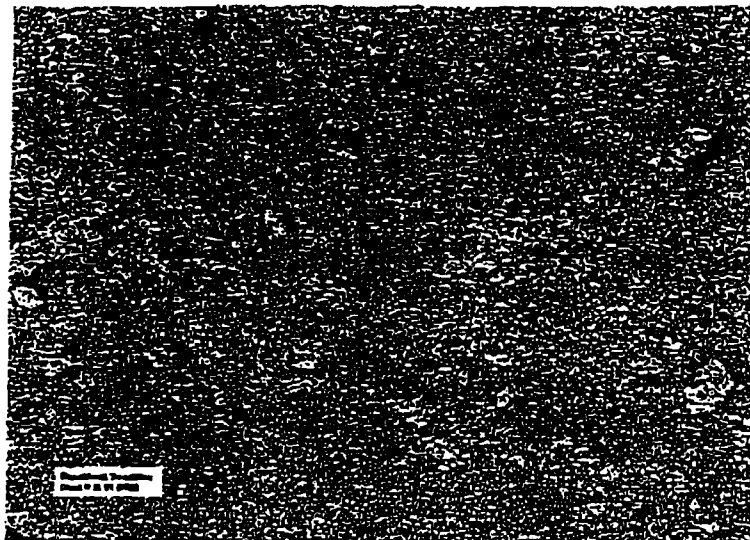
15. Способ по п.9, где pH щелочного средства для ухода за зубами устанавливается с помощью гидроксида натрия.

16. Способ по п.9, где уровень pH нейтрального средства для ухода за зубами буферизован солью фосфата натрия.

40

45

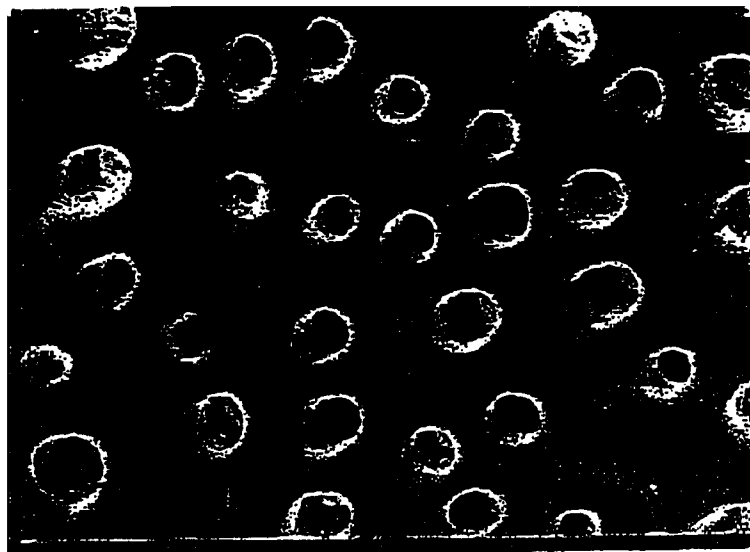
50



ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3