



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 482 835** (13) **C2**

(51) МПК

A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010137266/15, 28.03.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.03.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.02.2008 US 61/027,420

08.02.2008 US 61/027,432

08.02.2008 US 61/027,431

(43) Дата публикации заявки: 20.03.2012 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 27.05.2013 Бюл. № 15

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: JP 2005029484 A, 03.02.2005. EP 0569666 A2, 18.11.1993. JP 07-258053 A, 09.10.1995. RU 2132182 C1, 27.06.1999. WO 2007068916 A1, 21.06.2007. US 20070258916 A1, 08.11.2007. US 5747004 A, 05.05.1998. GROVE C. et al.

Improving the aqueous solubility of triclosan by solubilization, complexation, and in situ salt formation. J. Cosmet. Sci. 2003 Nov-Dec; (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 08.09.2010

(86) Заявка РСТ:
US 2008/058704 (28.03.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/099454 (13.08.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

**ПРЕНСАЙП Майкл (US),
СУБРАМАНИАМ Рави (US),
МЕЛЛО Сарита В. (US),
У Дунхой (US),
ЧОПРА Суман К. (US),
МОРГАН Андре М. (US),
КАММИНС Дайан (US),
САЛЛИВАН Ричард Дж. (US),
САНТАРПИЯ Ральф Питер Ш (US),
ЗАЙДЕЛ Линетт (US),
ВАНГ Цин (US),
ТЭМБС Гари Эдвард (US),
БАРНС Вирджиния Монсул (US),
КОХЛИ Райниш (US),
РОБИНСОН Ричард Скотт (US),
ЛЕЙТЕ Серджио (US),
САЙМОН Эрик А. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

(54) ПРОДУКТ ДЛЯ УХОДА ЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТЬЮ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ И ИЗГОТОВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Настоящая группа изобретений относится к композиции для ухода за ротовой полостью и к способам ее применения. Предлагается композиция для ухода за ротовой полостью,

содержащая аргинин в свободной форме или в форме соли в количестве от 0,1 до 20% вес. от общего веса композиции; триклозан в количестве от 0,01 до 5% вес. от общего веса композиции; анионный полимер, которой

является сополимером метилвинилового эфира и малеинового ангидрида; анионный сурфактант в количестве от 0,01 до 10% вес. от общего веса композиции; растворимую фторидную соль в количестве от 0,01 до 2% вес. от общего веса композиции или источник ионов фторида в количестве, чтобы обеспечить 50-25000 ч./млн веса ионов фторида, в которой растворимую фторидную соль или источник фторидных ионов выбирают из фторида натрия, монофторфосфата натрия и их смесей; и абразивный материал, который содержит фракцию малых частиц, составляющую по

меньшей мере около 5% вес. от общего веса композиции, и в указанной фракции малые частицы имеют средний диаметр d50 менее 5 мкм. При применении композиции для ухода за полостью рта, наряду с улучшенной доставкой антибактериального агента, обеспечиваются дополнительные преимущества в ускорении реминерализации и восстановления очагов прекариозного поражения за счет комбинации фторида и аргинина, а также за счет использования мелкодисперсного абразива в составе композиции. 2 н. и 9 з.п. ф-лы, 1 табл., 7 пр.

(56) (продолжение):

54(6): 537-50. WO 97/32565 A1, 12.09.1997. EP 1358872 A1, 05.11.2003. SU 1754104 A1, 15.08.1992. WO 2004082628 A2, 30.09.2004. US 4064138 A, 20.12.1977. RU 2270668 C2, 27.02.2006.

R U 2 4 8 2 8 3 5 C 2

R U 2 4 8 2 8 3 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/21 (2006.01)
A61K 8/25 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010137266/15, 28.03.2008

(24) Effective date for property rights:
28.03.2008

Priority:

(30) Convention priority:
 08.02.2008 US 61/027,420
 08.02.2008 US 61/027,432
 08.02.2008 US 61/027,431

(43) Application published: 20.03.2012 Bull. 8

(45) Date of publication: 27.05.2013 Bull. 15

(85) Commencement of national phase: 08.09.2010

(86) PCT application:
US 2008/058704 (28.03.2008)(87) PCT publication:
WO 2009/099454 (13.08.2009)

Mail address:

129090, Moskva, ul.B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
 "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
 pat.pov. A.V.Mitsu, reg.№ 364

(72) Inventor(s):

PRENSAJP Majkl (US),
SUBRAMANIAM Ravi (US),
MELLO Sarita V. (US),
U Dunkhoj (US),
ChOPRA Suman K. (US),
MORGAN Andre M. (US),
KAMMINS Dajan (US),
SALLIVAN Richard Dzh. (US),
SANTARPIJa Ral'f Piter III (US),
ZAJDEL Linett (US),
VANG Tsin (US),
TEhMBS Gari Ehdvard (US),
BARNS Virdzhinija Monsul (US),
KOKhLI Rajnish (US),
ROBINSON Richard Skott (US),
LEJTE Serdzhio (US),
SAJMON Ehrik A. (US)

(73) Proprietor(s):

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

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: claimed group of inventions relates to composition for oral cavity care and methods of its application. Claimed is composition for oral cavity care, which contains: arginine, in free form or in form of salt in amount from 0.1 to 20 wt % of total composition weight; triclosan in amount from 0.01 to 5 wt % of total composition weight; anionic polymer, which is a copolymer of methyl vinyl ether and maleic anhydride; anionic surfactant in amount from 0.01 to 10 wt % of total composition weight; soluble fluoride salt in amount from 0.01 to 2 wt % of total body weight, in order to provide 50-25000 ppm of weight of fluoride ions, in which soluble fluoride salt or source of fluoride ions is

selected from sodium fluoride, sodium monofluorophosphate and their mixtures; and abrasive material, which contains fraction of minor particles, constituting at least about 5 wt % of total composition weight, and in said fraction minor particles have average diameter d50 smaller than 5 mcm.

EFFECT: application of composition for oral cavity care along with improved delivery of antibacterial agent provides additional advantages in acceleration of remineralisation and restoration of precarious affection foci due to combination of fluoride and arginine, as well as due to application of finely disperse abrasive as composition component.

11 cl, 1 tbl, 7 ex

Настоящая заявка заявляет приоритет следующих заявок: заявка США № 61/027431, поданная 8 февраля 2008 года, заявка США № 61/027432, поданная 8 февраля 2008 года, и заявка США № 61/027420, поданная 8 февраля 2008 года, содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композициям для ухода за ротовой полостью, содержащим основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли и антибактериальное средство, например триклозан, и к способам применения и создания указанных композиций.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В целях ухода за ротовой полостью были предложены аргинин и другие основные аминокислоты, которые считаются в значительной степени эффективными против образования полостей и чувствительности зубов. Вместе с тем подтверждено, что комбинация указанных основных аминокислот с минералами, эффективными для ухода за ротовой полостью, например с фтористым соединением и кальцием, представляет собой сложную задачу при создании продукта для ухода за ротовой полостью с приемлемой продолжительной стабильностью. В частности, основная аминокислота может повышать уровень pH и способствовать диссоциации ионов кальция, которые могут реагировать с ионами фтора с образованием нерастворимого осадка. Кроме того, более высокий уровень pH способен вызывать раздражение. Вместе с тем, система утилизации аргинина бикарбоната (которая предпочтительна согласно предшествующему уровню техники) при нейтральном или кислом уровне pH может высвобождать углекислый газ, что приводит к вздутию и разрыву контейнеров. Кроме того, можно ожидать, что при снижении уровня pH до нейтральной или кислой реакции будет уменьшаться эффективность препаративной формы, поскольку аргинин может образовывать нерастворимый комплекс аргинин-кальций, который имеет более слабое сродство с зубной поверхностью, и, кроме того, снижение уровня pH будет уменьшать любое возможное буферное действие препаративной формы против кариесогенного эффекта молочной кислоты в полости рта. Отчасти по причине таких неконкретных проблем с препаративной формой и частично оттого, что аргинин согласно данной области техники обычно рассматривался как потенциальная альтернатива фториду, а не как совместно действующий агент, существовала слабая мотивация к изготовлению продуктов для ухода за ротовой полостью, содержащих и аргинин, и фторид. Дополнительные препятствия потенциально заключались в добавлении антибактериального средства. Например, коммерчески доступная зубная паста на основе аргинина, такая как ProClude® и DenClude®, содержит бикарбонат аргинина и карбонат кальция, но не содержит фторид или какое-либо антибактериальное средство.

В то же время многие стоматологи признают важность наличия в зубной пасте антибактериальных средств, например триклозана. При этом существует проблема доставки эффективного количества указанных средств к зубам и деснам, и их растворимость, доставка и удержание на зубах зависит от рецептуры. Например, триклозан (5-хлор-2-(2,4-дихлорфеноксифенол) слабо растворим в воде.

Таким образом, существует потребность в устойчивом продукте для ухода за ротовой полостью, который содержит основную аминокислоту и при этом содержит обладающие полезным эффектом минералы, такие как фторид и кальций, а также потребность в продукте с улучшенной доставкой антибактериальных средств.

КРАТКАЯ СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время неожиданно обнаружено, что основная аминокислота, такая как аргинин, может значительно увеличивать растворимость, доставку, удержание и эффективность против бактерий антибактериального средства, например триклозана.

Таким образом, настоящее изобретение охватывает композиции для ухода за ротовой полостью и способы их применения, которые эффективно препятствуют или уменьшают образование налета, снижают количество бактерий, вырабатывающих кислоту (кариесогенных), которые обладают действием реминерализации зубов и препятствуют или уменьшают развитие гингивита. Настоящее изобретение также охватывает композиции и способы очищения ротовой полости и улучшенные способы укрепления здоровья полости рта и/или здоровья организма в целом, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, путем снижения возможности системного инфицирования через ткани ротовой полости.

Таким образом, настоящее изобретение относится к композиции для ухода за ротовой полостью (композиции по изобретению), например к зубной пасте, содержащей:

(i) эффективное количество основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли, например аргинина;

(ii) эффективное количество антибактериального средства, например триклозана.

Необязательно, настоящее изобретение дополнительно содержит анионный сурфактант, например натрия лаурил сульфат; эффективное количество источника фторида, например растворимую фтористую соль; и/или анионный полимер, например сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида. Таким образом, в одном варианте осуществления изобретение относится к зубной пасте, содержащей аргининовую соль, например гидрохлорид аргинина, фосфат аргинина или бикарбонат аргинина; триклозан; анионный сурфактант, например натрия лаурил сульфат; растворимую фтористую соль, например монофторфосфат натрия или фторид натрия.

В одном варианте осуществления изобретение относится к композиции по изобретению (композиция 1.1), дополнительно содержащей частицы, к композиции, имеющей показатель RDA (абразивный износ дентина по радиоактивному методу) менее чем около 200, например менее чем около 160, например от около 40 до около 140, например, содержащей по меньшей мере около 5%, например, по меньшей мере около 20% частиц, имеющих средний диаметр d50 менее чем около 5 микрон, например кварцевых частиц, имеющих d50 от около 3 до около 4 микрон, или преципитированный карбонат кальция, имеющий d50 от около 0,5 до около 3 микрон.

В конкретных вариантах осуществления композиции по изобретению представляют собой зубную пасту, содержащую дополнительные компоненты, выбранные из одного или большего количества компонентов: воды, абразивов, сурфактантов, пенообразующих средств, витаминов, полимеров, ферментов, увлажняющих агентов, загустителей, антимикробных агентов, консервантов, ароматизаторов, красителей и/или их комбинаций.

Без связи с конкретной теорией предполагается, что существенным фактором полезного эффекта аргинина является возможность усвоения аргинина и других основных аминокислот определенными типами бактерий, например *S. sanguis*, которые не являются кариесогенными и конкурируют за местоположение на зубах и в ротовой полости с кариесогенными бактериями, такими как *S. mutans*. Аргинолитические бактерии могут применять аргинин и другие основные

аминокислоты для выработки аммиака, таким образом повышая уровень pH своей среды, тогда как кариесогенные бактерии метаболизируют сахар для выработки молочной кислоты, которая имеет тенденцию к снижению уровня pH налета и деминерализации зубов, что в итоге приводит к образованию полости. Считается, что
5 регулярное применение в течение продолжительного времени композиции по изобретению приведет к относительному росту аргинолитических бактерий и относительному уменьшению числа кариесогенных бактерий, в результате чего повысится уровень pH налета, сформируется устойчивость зубов к кариесогенным
10 бактериям и их вредному действию. Предполагается, что указанный эффект повышения уровня pH может быть механистически отделен от действия фторида и может дополнять действие фторида по ускорению реминерализации и укреплению зубной эмали.

Вместе с тем, независимо от точного механизма действия неожиданно было
15 обнаружено, что комбинация фторида и основной аминокислоты, например аргинина, в продукте для ухода за ротовой полостью согласно конкретным вариантам осуществления настоящего изобретения создает неожиданные дополнительные преимущества в ускорении реминерализации, восстановлении очагов прекариозного
20 поражения и укреплении здоровья полости рта, которые качественно отличаются от эффекта, который можно наблюдать при применении композиций, содержащих эффективное количество любого из соединений по отдельности. Кроме того, было выявлено, что указанный эффект можно дополнительно усиливать путем добавления
25 мелкодисперсного абразива, действие которого может способствовать заполнению микротрещин в эмали и микроканалцев в дентине.

Также неожиданно обнаружено, что присутствие основной аминокислоты уменьшает адгезию бактерий к зубной поверхности, в особенности в случае комбинации основной аминокислоты с анионным сурфактантом.

Особенную важность для настоящего изобретения представляет то, что основная
30 аминокислота значительно увеличивает солибилизацию, высвобождение, доставку, депонирование и эффективность антибактериальных средств, таких как триклозан.

Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к способам (i) уменьшения или предотвращения образования зубного кариеса, (ii) уменьшения,
35 восстановления или предотвращения ранних повреждений эмали, например, выявляемых количественной световой флюоресценцией (QLF) или электрометрическим способом определения кариеса (ЕСМ), (iii) уменьшения или предотвращения деминерализации и ускорения реминерализации зубов, (iv) уменьшения повышенной
40 чувствительности зубов, (v) уменьшения или предотвращения гингивита, (vi) содействия заживлению язв и ран в полости рта, (vii) уменьшения количества бактерий, вырабатывающих кислоту, (viii) увеличения относительного содержания аргинолитических бактерий, (ix) предотвращения образования микробной биопленки
45 в ротовой полости, (x) повышения и/или сохранения после сахарной нагрузки уровня pH налета по меньшей мере на уровне pH 5,5, (xi) уменьшения образования налета, (xii) лечения, облегчения или уменьшения синдрома сухого рта; (xiii) укрепления состояния здоровья в целом, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, путем уменьшения возможности общего инфицирования через
50 ткани ротовой полости, (xiv) уменьшения эрозии зубов, (xv) отбеливания зубов, (xvi) формирования устойчивости или защиты зубов против кариесогенных бактерий и/или (xvii) очищения зубов и ротовой полости, которые содержат применение композиции по изобретению в ротовой полости, например применение композиции по

изобретению в ротовой полости пациента, нуждающегося в таком применении.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, настоящее изобретение содержит композицию для ухода за ротовой полостью (композиция 1.0), содержащую

5 (i) эффективное количество основной аминокислоты, например аргинина, в свободной форме или в форме соли;

(ii) эффективное количество антибактериального средства, например триклозана; и

(iii) необязательно, анионный сурфактант, например натрия лаурил сульфат;

10 эффективное количество источника фторида, например растворимой фтористой соли; и/или анионный полимер, например сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида;

например какую-либо из нижеперечисленных композиций.

15 1.0.1. Композиция 1.0, в которой основная аминокислота представляет собой аргинин, лизин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоту, диаминопропионовую кислоту, их соли и/или их комбинации.

1.0.2. Композиция 1.0 или 1.0.1, в которой основная аминокислота имеет L-конфигурацию.

20 1.0.3. Любая из предыдущих композиций, представленная в форме соли ди- или трипептида, содержащая основную аминокислоту.

1.0.4. Любая из предыдущих композиций, в которой основной аминокислотой является аргинин.

25 1.0.5. Любая из предыдущих композиций, в которой основной аминокислотой является L-аргинин.

1.0.6. Любая из предыдущих композиций, в которой основная аминокислота представлена частично или полностью в форме соли.

30 1.0.7. Композиция 1.0.6, в которой основной аминокислотой является фосфат аргинина.

1.0.8. Композиция 1.0.6, в которой основная аминокислота находится в форме гидрохлорида аргинина.

1.0.9. Композиция 1.0.6, в которой основной аминокислотой является сульфат аргинина.

35 1.0.10. Композиция 1.0.6, в которой основной аминокислотой является бикарбонат аргинина.

40 1.0.11. Любая из предыдущих композиций, в которой соль основной аминокислоты образована в рецептуре *in situ* путем нейтрализации основной аминокислоты кислотой или солью кислоты.

1.0.12. Любая из предыдущих композиций, в которой соль основной аминокислоты образована нейтрализацией основной аминокислоты для получения премикса перед комбинированием с фтористой солью.

45 1.0.13. Любая из предыдущих композиций, в которой основная аминокислота присутствует в таком количестве, что ее вес соответствует от около 0,1 до около 20%, например от около 1% до около 10%, общего веса композиции, при этом вес основной аминокислоты рассчитывается по весу формы свободного основания.

50 1.0.14. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в количестве около 7,5% веса от общего веса композиции.

1.0.15. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в количестве около 5% веса от общего веса композиции.

1.0.16. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в

количестве около 3,75% веса от общего веса композиции.

1.0.17. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в количестве около 1,5% веса от общего веса композиции.

5 1.0.18. Любая из предыдущих композиций, в которой фтористую соль выбирают из фторида олова, фторида натрия, фторида калия, монофторфосфата натрия, фторсиликата натрия, фторсиликата аммония, фторида амина (например, N'-октадецилтриметилендиамин-N,N,N'-трис(2-этанол)-дигидрофторид), фторида аммония, фторида титана, гексафторсульфата и их комбинации.

10 1.0.19. Любая из предыдущих композиций, в которой фтористая соль представляет собой фторфосфат.

1.0.20. Любая из предыдущих композиций, в которой фтористая соль представляет собой монофторфосфат натрия.

15 1.0.21. Любая из предыдущих композиций, в которой фтористая соль представляет собой фторид натрия.

1.0.22. Любая из предыдущих композиций, в которой фтористая соль присутствует в количестве от около 0,01% веса до около 2% веса от общего веса композиции.

20 1.0.23. Любая из предыдущих композиций, в которой фтористая соль содержит ион фторида в количестве от около 0,1 до около 0,2% веса от общего веса композиции.

1.0.24. Любая из предыдущих композиций, в которой растворимая фтористая соль содержит ион фторида в количестве от около 50 до около 25000 ч./млн.

25 1.0.25. Любая из предыдущих композиций, которая представляет собой жидкость для полоскания рта, содержащую от около 100 до около 250 ч./млн усвояемых ионов фторида.

1.0.26. Любая из предыдущих композиций, которая представляет собой зубную пасту, имеющую от около 750 до около 2000 ч./млн усвояемых ионов фторида.

30 1.0.27. Любая из предыдущих композиций, которая содержит от около 750 до около 2000 ч./млн ионов фторида.

1.0.28. Любая из предыдущих композиций, которая содержит от около 1000 до около 1500 ч./млн ионов фторида.

35 1.0.29. Любая из предыдущих композиций, которая содержит около 1450 ч./млн ионов фторида.

1.0.30. Любая из предыдущих композиций, в которой уровень pH составляет от около 6 до около 9, например от около 6,5 до около 7,4 или от около 7,5 до около 9.

1.0.31. Любая из предыдущих композиций, в которой уровень pH составляет от около 6,5 до около 7,4.

40 1.0.32. Любая из предыдущих композиций, в которой уровень pH составляет от около 6,8 до около 7,2.

1.0.33. Любая из предыдущих композиций, в которой уровень pH близок к нейтральному.

45 1.0.34. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая абразив или частицы.

50 1.0.35. Непосредственно предшествующая композиция, в которой абразив или частицы выбирают из бикарбоната натрия, фосфата кальция (например, дикальция дигидрат-фосфата), сульфата кальция, карбоната кальция (например, преципитированного карбоната кальция), кремния (например, гидратированного кремния), оксида железа, оксида алюминия, перлита, пластиковых частиц, например полиэтиленовых, и их комбинации.

1.0.36. Непосредственно предшествующая композиция, в которой абразив или

частицы выбирают из фосфата кальция (например, дикальция дигидрат-фосфата), сульфата кальция, преципитированного карбоната кальция, кремния (например, гидратированного кремния) и их комбинации.

5 1.0.37. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая абразив в количестве от около 15% веса до около 70% веса от общего веса композиции.

1.0.38. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая фракцию по меньшей мере около 5% из абразивных микрочастиц, средний диаметр d50 которых менее чем около 5 мкм.

10 1.0.39. Любая из вышеуказанных композиций, имеющая показатель RDA менее чем около 150, например от около 40 до около 140.

1.0.40. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая средства против зубного камня.

15 1.0.41. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая средства против зубного камня, которые представляют собой полифосфат, например пирофосфат, триполифосфат или гексаметафосфат, например, в форме натриевой соли.

1.0.42. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере один сурфактант.

20 1.0.43. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере один сурфактант, выбираемый из натрия лаурил сульфата, кокамидопропилбетаина и их комбинации.

1.0.44. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая анионный сурфактант.

25 1.0.45. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая натрия лаурил сульфат.

1.0.46. Любая из предыдущих композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере одно увлажняющее средство.

30 1.0.47. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере одно увлажняющее средство, выбираемое из глицерина, сорбита, ксилита и их комбинации.

1.0.48. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая ксилит.

35 1.0.49. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере один полимер.

40 1.0.50. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая по меньшей мере один полимер, выбираемый из полиэтиленгликолей, сополимеров поливинилметилэфиров и малеиновой кислоты, полисахаридов (например, производных целлюлозы, таких как карбоксиметилцеллюлоза или полисахаридные смолы, например ксантановая смола или каррагинан) и их комбинации.

1.0.51. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая ленточки или фрагменты из смолы.

45 1.0.52. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая ароматизатор, отдушку и/или краситель.

1.0.53. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая воду.

50 1.0.54. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая антибактериальное средство, выбираемое из галогенированного дифенилэфира (например, триклозана), травяных экстрактов и эфирных масел (например, экстракт розмарина, экстракт чая, экстракт магнолии, тимол, ментол, эвкалиптол, гераниол, карвакрол, цитраль, хиноктиол, катехол, эфир метилсалициловой кислоты, галлат эпигаллокатехина, эпигаллокатехин, галловая кислота, экстракт мисвака, экстракт облепихи

крушиновидной), антисептиков группы бигуанида (например, хлоргексидин, алексидин или октенидин), соединений четвертичного аммония (например, цетилпиридиния хлорид (ЦПХ), бензалкония хлорид, тетрадецилпиридиния хлорид (ТПХ), N-тетрадецил-4-этилпиридиния хлорид (ТДЭПХ)), фенольных антисептиков, 5 гексетидина, октенидина, сангвинарина, повидон-йода, делмопинола, салифтора (5-п-октаноил-3'-трифторметил-салициланилид), ионов металлов (например, соли цинка, такие как цитрат цинка, соли олова, соли меди, соли железа), прополиса и оксигенирующих агентов (например, перекись водорода, забуференный пероксиборат 10 или пероксикарбонат натрия), фталевой кислоты и ее солей, моноперфталевой кислоты и ее солей и сложных эфиров, аскорбил-стеарата, олеoil-саркозина, алкилсульфата, диоктил-сульфосукцината, салициланилида, домифен-бромид, делмопинола, октапинола и других пиперидиновых производных, препаратов ницина, солей хлористой кислоты и смесей любых из вышеуказанных средств.

15 1.0.55. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая противовоспалительное соединение, например ингибитор по меньшей мере одного из исходных провоспалительных факторов, выбираемое из матричных металлопротеиназ (ММП), циклооксигеназ (ЦОГ), простагландина E₂ (ПГЕ₂), 20 интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-1β-преобразующего фермента (ICE), трансформирующего фактора роста β1 (ТФР-β1), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), гиалуронидазы, катепсинов, ядерного фактора каппа-В (NF-κB) и ИЛ-1-рецептор-ассоциированной киназы (IRAK), которые выбирают, например, из аспирина, кеторолака, флурбипрофена, ибупрофена, напроксена, метиндола, аспирина, 25 кетопрофена, пироксикама, меклофенамовой кислоты, нордигидрогуайяретовой кислоты и их смеси.

1.0.56. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая антиоксидант, который выбирают, например, из группы, состоящей из коэнзима Q10, 30 PQQ, витамина С, витамина Е, витамина А, анетола-дитиотиона и их смеси.

1.0.57. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая антибактериальное средство с плохой растворимостью, например с растворимостью не выше, чем у триклозана.

1.0.58. Любая из вышеуказанных композиций, в которой антибактериальное 35 средство содержит триклозан.

1.0.59. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая триклозан и ксилит.

1.0.60. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая триклозан, ксилит и 40 преципитированный карбонат кальция.

1.0.61. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая триклозан и источник иона Zn²⁺, например цинковую соль лимонной кислоты.

1.0.62. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая антибактериальное средство в количестве от около 0,01 до около 5% веса от общего 45 веса композиции.

1.0.63. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая триклозан в количестве от около 0,01 до около 1% вес. от общего веса композиции.

1.0.64. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая триклозан в количестве около 0,3% общего веса композиции.

1.0.65. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая 50 отбеливающее средство.

1.0.66. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая отбеливающее средство, выбираемое из активного отбеливателя, который выбирают

из группы, состоящей из пероксидов, хлоритов металлов, перборатов, перкарбонатов, пероксикислот, гипохлоритов и их комбинаций.

5 1.0.67. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая перекись водорода или источник перекиси водорода, например пероксид мочевины или пероксидную соль или комплекс (например, такие как пероксифосфат, пероксикарбонат, перборат, пероксисиликат или соли персульфата; например, пероксифосфат кальция, перборат натрия, пероксид карбоната натрия, пероксифосфат натрия и персульфат калия), или полимерные комплексы перекиси водорода, такие как 10 полимерные комплексы поливинилпирролидона - перекиси водорода.

1.0.68. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая средство, которое препятствует или предотвращает фиксацию бактерий, например солброл или хитозан.

15 1.0.69. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая источник кальция и фосфата, выбираемого из (i) комплексов кальций-стекло, например кальция-натрия фосфосиликаты, и (ii) комплексы кальций-белок, например казеин-фосфопептид-аморфный фосфат кальция.

20 1.0.70. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая растворимую соль кальция, например, выбираемую из сульфата кальция, хлорида кальция, нитрата кальция, ацетата кальция, лактата кальция и их комбинаций.

1.0.71. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая физиологически приемлемую соль калия, например нитрат калия или хлорид калия, в количестве, эффективном для снижения чувствительности дентина.

25 1.0.72. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая от около 0,1% до около 7,5% физиологически приемлемой соли калия, например нитрата калия и/или хлорида калия.

30 1.0.73. Любая из вышеуказанных композиций, которая представляет собой зубную пасту, содержащую соль аргинина, например гидрохлорид аргинина, фосфат аргинина или бикарбонат аргинина; триклозан; анионный сурфактант, например натрия лаурил сульфат; и растворимую фтористую соль, например монофторфосфат натрия или фторид натрия.

35 1.0.74. Любая из вышеуказанных композиций, эффективная для применения в полости рта, например, при чистке щеткой (i) для уменьшения или предотвращения образования зубного кариеса, (ii) для уменьшения, восстановления или предотвращения прекариозных повреждений эмали, например, выявляемых 40 количественной световой флюоресценцией (QLF) или электрометрическим способом определения кариеса (ЕСМ), (iii) для уменьшения или предотвращения деминерализации и облегчения реминерализации зубов, (iv) для снижения повышенной чувствительности зубов, (v) для уменьшения или предотвращения гингивита, (vi) с 45 целью содействия заживлению язв и ран в полости рта, (vii) для уменьшения количества бактерий, вырабатывающих кислоту, (viii) для увеличения относительного содержания аргинолитических бактерий, (ix) для предотвращения образования 50 микробной биопленки в ротовой полости, (x) повышения и/или сохранения после сахарной нагрузки уровня рН налета по меньшей мере на уровне рН 5,5, (xi) уменьшения образования налета, (xii) лечения, облегчения или уменьшения синдрома сухого рта; (xiii) для очищения зубов и ротовой полости; (xiv) уменьшения эрозий, (xv) отбеливания зубов и/или (xvi) повышения устойчивости зубов против кариесогенных бактерий.

1.0.75. Композиция, создаваемая или получаемая путем комбинирования

компонентов, согласно формулировкам для любой из вышеуказанных композиций.

1.0.76. Любая из вышеуказанных композиций в форме, выбираемой из средства для полоскания рта, зубной пасты, зубного геля, зубного порошка, неабразивного геля, мусса, пены, спрея для рта, пастилок, таблеток для рта, зубного импланта и продукта для ухода для домашних животных.

1.0.77. Любая из вышеуказанных композиций, представляющая собой зубную пасту.

1.0.78. Любая из вышеуказанных композиций, представляющая собой зубную пасту, которая необязательно дополнительно содержит одно или более из одного или более следующих компонентов: вода, абразив, сурфактант, пенообразующие средства, витамины, полимеры, ферменты, увлажняющие средства, загустители, антибактериальные вещества, консерванты, ароматизаторы, красители и/или их комбинации.

1.0.79. Любая из вышеуказанных композиций 1.0-1.0.76, представляющая собой жидкость для полоскания рта.

1.0.80. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая освежитель дыхания, отдушку или ароматизатор.

В другом варианте осуществления в объем изобретения входит композиция по изобретению (композиция 1.1), например, соответствующая любой из вышеуказанных композиций 1.0-1.0.80, которая содержит

- (i) эффективное количество соли основной аминокислоты;
- (ii) эффективное количество растворимой фтористой соли;
- (iii) анионный сурфактант, например натрия лаурил сульфат;
- (iv) анионный полимер, например сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида; и
- (v) антибактериальное средство, например триклозан.

В другом варианте осуществления в объем изобретения входит композиция по изобретению (композиция 1.2), например, соответствующая любой из вышеуказанных композиций 1.0-1.0.80, которая содержит

- i. эффективное количество соли основной аминокислоты;
- ii. антибактериальное средство, например триклозан;
- iii. эффективное количество растворимой фтористой соли и
- iv. абразивные микрочастицы, с которыми композиция имеет показатель RDA менее чем около 160, например от около 40 до около 140, например, содержит по меньшей мере около 5%, например, по меньшей мере около 20% абразивных частиц, имеющих d50 менее чем около 5 мкм, например кремниевые частицы, имеющие d50 от около 3 до около 4 мкм.

В другом варианте осуществления в объем изобретения входит способ (способ 2) для улучшения здоровья полости рта, содержащий применение в ротовой полости нуждающегося в этом субъекта эффективного количества композиции для полости рта согласно любому из вариантов осуществления для композиций 1.0, 1.1, или 1.2,

например способ для

- (i) уменьшения или предотвращения образования зубного кариеса;
- (ii) уменьшения, восстановления или предотвращения ранних повреждений эмали, например, выявляемых количественной световой флюоресценцией (QLF) или электрометрическим способом определения кариеса (ЕСМ);
- (iii) уменьшения или предотвращения деминерализации и облегчения реминерализации зубов;
- (iv) уменьшения повышенной чувствительности зубов;

- (v) уменьшения или предотвращения гингивита;
- (vi) содействия заживлению язв и ран в полости рта;
- (vii) уменьшения количества бактерий, вырабатывающих кислоту;
- (viii) увеличения относительного содержания аргинолитических бактерий;
- (ix) предотвращения образования микробной биопленки в ротовой полости;
- (x) повышения и/или сохранения после сахарной нагрузки уровня рН налета по меньшей мере на уровне рН 5,5;
- (xi) уменьшения образования налета;
- (xii) лечения, облегчения или уменьшения синдрома сухого рта;
- (xiii) укрепления состояния здоровья в целом, что включает здоровье сердечно-сосудистой системы, например, путем уменьшения вероятности общего инфицирования через ткани полости рта;
- (xiv) отбеливания зубов;
- (xv) уменьшения эрозий;
- (xvi) повышения устойчивости зубов против кариесогенных бактерий и/или
- (xvii) для очищения зубов и ротовой полости.

Настоящее изобретение дополнительно содержит применение аргинина в изготовлении композиции по изобретению, например, для применения при любом из показаний, сформулированных для способа 2.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для ухода за ротовой полостью, содержащей основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли и антибактериальное средство для применения в целях антибактериального лечения полости рта у субъекта.

Настоящее изобретение дополнительно относится к композиции для ухода за ротовой полостью, содержащей антибактериальное средство и основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли для увеличения доставки антибактериального средства на поверхность в полости рта субъекта.

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли в композиции для ухода за ротовой полостью, которая содержит антибактериальное средство, для увеличения доставки антибактериального средства на поверхности в ротовой полости субъекта и к применению основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли для изготовления лекарства, которое содержит антибактериальное средство, для применения в целях увеличения доставки антибактериального средства на поверхности в ротовой полости субъекта.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу увеличения доставки антибактериального средства из композиции для ухода за ротовой полостью на поверхность ротовой полости субъекта, к способу, который содержит лечение ротовой полости с помощью композиции для ухода за полостью рта, содержащей антибактериальное средство и основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли.

Квалифицированный специалист в области ухода за ротовой полостью может отметить, что неожиданная эффективность техники и преимущество увеличенной доставки антибактериального средства к зубам могут быть обусловлены рецептурой и применением композиции для ухода за ротовой полостью, например зубной пасты, согласно одному или более аспектам настоящего изобретения, которые нацелены на обеспечение комбинаций активных компонентов или ингредиентов и, предпочтительно, соответствующих их количеств в составе композиции.

Антибактериальное средство можно выбирать из галогенированного дифенилэфира (например, триклозана), травяных экстрактов и эфирных масел (например, экстракт розмарина, экстракт чая, экстракт магнолии, тимол, ментол, эвкалиптол, гераниол, карвакрол, цитраль, хиноктиол, катехол, эфир метилсалициловой кислоты, галлат эпигаллокатехина, эпигаллокатехин, галловая кислота, экстракт мисвака, экстракт облепихи крушиновидной), антисептиков группы бигуанида (например, хлоргексидин, алексидин или октенидин), соединений четвертичного аммония (например, цетилпиридиния хлорид (ЦПХ), бензалкония хлорид, тетрадецилпиридиния хлорид (ТПХ), N-тетрадецил-4-этилпиридиния хлорид (ТДЭПХ)), фенольных антисептиков, гексетидина, октенидина, сангвинарина, повидон-йода, делмопинола, салифтора (5-n-октаноил-3'-трифторметил-салициланилид), ионов металлов (например, соли цинка, такие как цитрат цинка, соли олова, соли меди, соли железа), прополиса и оксигенирующих агентов (например, перекись водорода, забуференный пероксиборат или пероксикарбонат натрия), фталевой кислоты и ее солей, моноперфталевой кислоты и ее солей и сложных эфиров, аскорбил-стеарата, олеил-саркозина, алкилсульфата, диоктил-сульфосукцината, салициланилида, домифен-бромид, делмопинола, октапинола и других пиперидиновых производных, препаратов ницина, солей хлористой кислоты и смесей любых из вышеуказанных средств.

Композиция может дополнительно содержать противовоспалительное соединение, например ингибитор по меньшей мере одного из исходных провоспалительных факторов, выбираемое из матричных металлопротеиназ (ММП), циклооксигеназ (ЦОГ), ПГЕ₂, интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-1 β -преобразующего фермента (ICE), трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β 1), индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), гиалуронидазы, катепсинов, ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) и ИЛ-1-рецептор-ассоциированной киназы (IRAK), которые выбирают, например, из аспирина, кеторолака, флурбипрофена, ибупрофена, напроксена, метиндола, аспирина, кетопрофена, пироксикама, меклофенамовой кислоты, нордигидрогуайяретовой кислоты и их смеси. Композиции также могут дополнительно или альтернативно содержать антиоксидант, который выбирают, например, из группы, состоящей из коэнзима Q10, PQQ, витамина C, витамина E, витамина A, анетола-дитиотиона и их смеси.

Содержание активных компонентов будут варьировать на основе характеристик системы доставки, в частности их активности. Например, содержание основной аминокислоты может варьировать от около 0,1 до около 20% веса (то есть веса свободного основания), например от около 0,1 до около 3% веса, в жидкости для полоскания рта, от около 1 до около 10% веса в потребительской зубной пасте или от около 7 до около 20% веса в продукте для профессионального или назначенного лечения. Содержание присутствующего фторида может составлять, например, от около 25 до около 25000 ч./млн, например от около 25 до около 250 ч./млн в полоскании для рта, от около 750 до около 2000 ч./млн в потребительской зубной пасте или от около 2000 до около 25000 ч./млн в продукте для профессионального или назначенного лечения. Содержание антибактериальных агентов будет варьировать сходным образом, при этом уровень их содержания, применяемый для зубной пасты, будет, например, от около 5 до около 15 раз выше, чем в полоскании для рта. Например, в жидкости для полоскания рта содержание триклозана может составлять, например, около 0,03% веса триклозана, тогда как триклозан в зубной пасте может содержаться в количестве около 0,3% веса триклозана.

Основные аминокислоты

Основные аминокислоты, которые можно применять в композициях и способах настоящего изобретения, включают не только основные аминокислоты природного происхождения, такие как аргинин, лизин и гистидин, но также и любые основные аминокислоты, имеющие в молекуле карбоксильную группу и аминогруппу, которые растворимы в воде и имеют уровень pH водного раствора около 7 или более.

Таким образом, основные аминокислоты включают без ограничения аргинин, лизин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоту, диаминопропионовую кислоту, их соли или комбинации. В конкретном варианте осуществления основные аминокислоты выбирают из аргинина, цитруллина и орнитина.

В некоторых вариантах осуществления основной аминокислотой является аргинин, например L-аргинин или его соль.

В некоторых вариантах осуществления основная аминокислота содержит по меньшей мере один промежуточный продукт, вырабатываемый системой дезимидазы аргинина. Промежуточные продукты, вырабатываемые системой дезимидазы аргинина, могут быть полезны в композиции для ухода за ротовой полостью, для нейтрализации налета в целях контроля и/или профилактики кариеса. Аргинин является основной аминокислотой природного происхождения, которую можно обнаружить в ротовой полости. Некоторые бактериальные штаммы зубного налета, такие как *S. sanguis*, *S. gordonii*, *S. parasanguinis*, *S. rattus*, *S. milleri*, *S. anginosus*, *S. faecalis*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *L. cellobiosus*, *L. brevis*, *L. fermentum*, *P. gingivalis* и *T. denticola*, могут расщеплять аргинин во рту для своего выживания. Указанные микроорганизмы могут погибать в кислой среде, которая располагается в близких к поверхности зубов зонах, где ацидогенные и ацидурические кариесогенные штаммы могут утилизировать сахар для выработки органических кислот. Таким образом, эти аргинолитические штаммы могут расщеплять аргинин до аммиака для создания щелочной реакции для своего выживания и, кроме того, для отграничения зоны пятна и образования агрессивной среды кариесогенной системы.

Указанные аргинолитические организмы могут расщеплять аргинин с помощью внутренней клеточной ферментативной системы метаболизма, называемой "системой дезимидазы аргинина", в которой образуются промежуточные продукты метаболизма. В этом процессе L-аргинин может расщепляться дезимидазой аргинина до L-цитруллина и аммиака. Затем L-цитруллин может расщепляться транскарбамилазой орнитина в присутствии неорганического фосфата до L-орнитина и карбамилфосфата. Карбаматкиназа, в свою очередь, может расщеплять карбамилфосфат для образования другой молекулы аммиака и углекислого газа, и в этой схеме также образуется АТФ (аденозин 5'-трифосфат). Аргинолитические бактерии могут применять АТФ в качестве источника энергии для роста. Таким образом, если задействована система дезимидазы аргинина, могут образовываться две молекулы аммиака.

Было обнаружено, что в некоторых вариантах осуществления аммиак может способствовать нейтрализации уровня pH налета в полости рта для контроля и/или профилактики зубного кариеса.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего изобретения композиция для ухода за ротовой полостью может включать промежуточные продукты, вырабатываемые системой дезимидазы аргинина. Такие промежуточные продукты могут включать цитруллин, орнитин и карбамилфосфат. В некоторых

вариантах осуществления другая композиция для ухода за ротовой полостью содержит цитруллин. В некоторых вариантах осуществления композиция для ухода за ротовой полостью содержит орнитин. В некоторых вариантах осуществления композиция для ухода за ротовой полостью содержит карбамилфосфат. В других вариантах осуществления композиция для ухода за ротовой полостью содержит любую комбинацию из цитруллина, орнитина, карбамилфосфата и/или других промежуточных продуктов, вырабатываемых системой дезиминызы аргинина.

Композиция для ухода за ротовой полостью может включать вышеупомянутые описанные промежуточные продукты в эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления содержание промежуточных продуктов в композиции для ухода за ротовой полостью составляет от около 1 ммоль/л до около 10 ммоль/л. В других вариантах осуществления композиция для ухода за ротовой полостью содержит от около 3 ммоль/л до около 7 ммоль/л промежуточных продуктов. В других вариантах осуществления композиция для ухода за ротовой полостью содержит около 5 ммоль/л промежуточных продуктов.

Композиции по изобретению предназначены для местного применения во рту и, соответственно, соли, используемые в настоящем изобретении, должны быть безопасными для указанного применения, по количеству и концентрации их содержания. Подходящие соли включают соли, известные в данной области техники как фармацевтически приемлемые соли, которые в применяемом количестве и концентрациях в общем считаются физиологически приемлемыми. Физиологически приемлемые соли включают соли, образованные из фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислот или оснований, например кислотно-аддитивные соли, получаемые из кислот, образующих физиологически приемлемый анион, например соль гидрохлорида или бромида, и основные аддитивные соли, получаемые из оснований, которые образуют физиологически приемлемый катион, например соли, полученные из щелочных металлов, таких как калий и натрий, или щелочноземельных металлов, например кальций и магний. Физиологически приемлемые соли можно получать с применением стандартных процедур, известных в данной области техники, например, реакцией подходящего основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, с получением физиологически приемлемого аниона.

В различных вариантах осуществления основная аминокислота присутствует в количестве от около 0,5% веса до около 20% веса от общего веса композиции, от около 1% веса до около 10% веса от общего веса композиции, например около 1,5% веса, около 3,75% веса, около 5% веса или около 7,5% веса от общего веса композиции.

RDA: Термин RDA является сокращенным обозначением абразивного износа дентина по радиоактивному методу, то есть относительной мерой абразивности. Обычно извлеченные зубы человека или коровы облучают потоком нейтронов, фиксируют в метилметакрилате (костном клее), лишают эмали, вставляют в щеточную машину, со щетками согласно стандартам Американской Ассоциации Стоматологов (ADA) (стандарты зубной щетки: давление 150 г, 1500 движений, раствор воды - зубной пасты 4×1). Затем измеряют и регистрируют радиоактивность жидкости для полоскания. Для контроля эксперимента тест повторяли с зубной пастой по стандарту ADA, изготовленной из пирофосфата кальция, полученные в этом случае измерения имели значение 100 для калибровки относительной шкалы.

Источник иона фторида

Композиции для ухода за ротовой полостью могут дополнительно включать один

или более источников иона фторида, например растворимые фтористые соли. В качестве источников растворимого фторида в композициях настоящего изобретения можно применять широкое разнообразие материалов, образующих ионы фторида. Примеры подходящих образующих ионы фторида материалов приведены в патенте США № 3535421 Briner et al.; в патенте США № 4885155 Parran, Jr et al. и в патенте США № 3678154 Widder et al., включенных в качестве ссылки в настоящее изобретение.

Примеры источников иона фторида включают без ограничения фторид олова, фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, фторид амина, фторид аммония и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления источник иона фторида содержит фторид олова, фторид натрия, монофторфосфат натрия, а также их смеси.

В некоторых вариантах осуществления композиция для ухода за ротовой полостью настоящего изобретения может также содержать источник ионов фторида или фторсодержащий компонент в количестве, достаточном для доставки от около 25 ч./млн до около 25000 ч./млн ионов фторида, в общем по меньшей мере около 500 ч./млн, например от около 500 до около 2000 ч./млн, например, от около 1000 до около 1600 ч./млн, например около 1450 ч./млн. Подходящий уровень содержания фторида будет зависеть от конкретного применения. Для жидкости для полоскания рта, например, обычным будет содержание от около 100 до около 250 ч./млн фторида. В зубной пасте для общего потребительского применения обычным будет содержание от около 1000 до около 1500 ч./млн при несколько меньшем содержании в детской зубной пасте. В зубной пасте или покрытии для профессионального применения фториды могут содержаться в количестве около целых 5000 или даже около 25000 ч./млн.

В одном варианте осуществления источники иона фторида можно добавлять в композиции по изобретению в количестве от около 0,01% веса до около 10% веса или в другом варианте осуществления от около 0,03% веса до около 5% веса и от около 0,1% веса до около 1% веса от веса композиции еще в одном варианте осуществления. Очевидно, что для достижения соответствующего содержания ионов фторида вес фтористых солей будет варьировать в зависимости от веса противоиона в соли.

Абразивы

Композиции по изобретению могут содержать кальциевофосфатный абразив, например трикальция фосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), гидроксипатит ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), или дикальция фосфат дигидрат ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, также иногда упоминаемый в настоящем изобретении как DiCaI), или кальция пирофосфат. Альтернативно, в качестве абразива можно применять кальция карбонат и, в частности, преципитированный кальция карбонат.

Композиции могут включать один или более дополнительных абразивов, например кремниевые абразивы, такие как преципитированные кремниевые соединения, средний размер частиц которых составляет до около 20 микрон, например Zeodent 115®, продаваемый компанией J. M Huber Corp. Другие полезные абразивы также включают метафосфат натрия, метафосфат калия, силикат алюминия, кальцинированный глинозем, бентонит или другие кремнийсодержащие материалы или их комбинации.

Полировальные кремниевые абразивные материалы, полезные в настоящем изобретении, а также другие абразивы обычно имеют средний размер частиц в диапазоне от около 0,1 до около 30 микрон, от около 5 до около 15 микрон. Кремниевые абразивы можно получать из преципитированного кремния или силикагелей, таких как ксерогели кремния, описанные в патенте США № 3538230 Pader

et al. и в патенте США № 3862307, Digiulio, и оба указанных патента включены со ссылкой в изобретение. Конкретные ксерогели кремния продаются под торговой маркой Syloid компанией W.R. Grace & Co., Davison Chemical Division.

5 Преципитированные кремниевые материалы включают материалы, продаваемые J. M Huber Corp. под торговой маркой Zeodent®, и включают кремнийсодержащие соединения под обозначением Zeodent 115 и 119. Эти кремниевые абразивы описаны в патенте США № 4340583, Wason, включенном в изобретение в качестве ссылки.

10 В некоторых вариантах осуществления абразивные материалы, полезные для осуществления композиций для ухода за ротовой полостью согласно изобретению, включают силикагели и преципитированный аморфный кремний с коэффициентом маслостойкости менее чем около $100 \text{ см}^3/100 \text{ г}$ кремния и в диапазоне от около 45 $\text{см}^3/100 \text{ г}$ до около 70 $\text{см}^3/100 \text{ г}$ кремния. Измерение коэффициента маслостойкости проводят путем перетирания пигмента с маслом согласно способу D281

15 Американского общества по испытанию материалов ASTM. В некоторых вариантах осуществления частицы коллоидного кремния имеют средний размер от около 3 микрон до около 12 микрон и от около 5 до около 10 микрон.

20 В конкретных вариантах осуществления абразивные материалы содержат большую фракцию очень мелких частиц со средним диаметром d_{50} менее чем около 5 микрон, например в мелкодисперсном кремнии (МДК) d_{50} составляет от около 3 до около 4 микрон, например в Sorbosil AC43® (Ineos). Такие микрочастицы особенно полезны в рецептурах, предназначенных для снижения повышенной чувствительности.

25 Мелкодисперсный компонент может присутствовать в комбинации со вторым абразивом с более крупными частицами. Например, в некоторых вариантах осуществления рецептура содержит от около 3 до около 8% микрочастиц, например МДК, и от около 25 до около 45% обычного абразива.

30 Кремниевые абразивы с низкой маслостойкостью, особенно полезные для осуществления изобретения, продаются под торговой маркой Sylodent XWA® компанией Davison Chemical Division, W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Гидрогель кремния Sylodent 650 XWA®*, состоящий из частиц коллоидного кремния, с содержанием воды около 29% веса, с диаметром частиц в среднем от около 7 до около 10 микрон и маслостойкостью менее чем около $70 \text{ см}^3/100 \text{ г}$ кремния, представляет собой пример кремниевого абразива с низким коэффициентом маслостойкости, является полезным для осуществления настоящего изобретения. Концентрация абразива в композиции для ухода за ротовой полостью по настоящему изобретению составляет от около 10 до около 60% веса, в другом варианте осуществления от около 20 до около 45% веса и еще в одном варианте осуществления от около 30 до около 50% веса.

45 В некоторых вариантах осуществления основная аминокислота входит в состав композиции зубной пасты, имеющей основную рецептуру с содержанием кальция карбоната, и, в частности, содержит преципитированный кальция карбонат в качестве абразива. Сами по себе L-аргинин и соли аргинина, такие как бикарбонат аргинина, обладают отчетливо горьким вкусом, и в водном растворе может также передаваться рыбный привкус. Следовательно, предполагалось ухудшение вкуса и ощущения во рту рецептур зубной пасты при включении L-аргинина или солей аргинина в эффективных

50 концентрациях в продукты для ухода за ротовой полостью, например в рецептуры зубной пасты, для придания им эффективности против кариеса и для снижения чувствительности, обычно в количестве от 2 до 10% веса в пересчете на общий вес рецептуры зубной пасты, по сравнению с аналогичной рецептурой без добавления

солей аргинина или L-аргинина.

Вместе с тем было неожиданно обнаружено согласно данному аспекту настоящего изобретения, что добавление L-аргинина или солей аргинина к основной рецептуре зубной пасты, содержащей кальций карбонат, может приводить к значительному
5 улучшению вкуса и ощущению во рту указанной рецептуры зубной пасты и повышению общего принятия продукта потребителем.

Средства для увеличения количества пены

Композиции для ухода за ротовой полостью по изобретению также могут включать
10 средство для увеличения количества пены, которая образуется при чистке ротовой полости щеткой.

Иллюстративные примеры средств, которые увеличивают количество пены, включают без ограничения полиоксиэтилен и некоторые полимеры, включающие без
15 ограничения альгинатные полимеры.

Полиоксиэтилен может увеличивать количество пены и толщину пены, образуемой компонентом носителем для ухода за ротовой полостью настоящего изобретения. Полиоксиэтилен также общеизвестен как полиэтиленгликоль (ПЭГ) или окись
20 полиэтилена. Молекулярная масса подходящих для настоящего изобретения полиоксиэтиленов составляет от около 200000 до около 7000000. В одном варианте осуществления молекулярная масса будет составлять от около 600000 до около 2000000
и в другом варианте осуществления от около 800000 до около 1000000. Торговой маркой высокомолекулярного полиоксиэтилена является Polyox[®], производимый
25 компанией Union Carbide.

Полиоксиэтилен может присутствовать в количестве от около 1% до около 90%, в одном варианте осуществления от около 5% до около 50% и в другом варианте
30 осуществления от около 10% до около 20% веса компонента-носителя для ухода за ротовой полостью композиций для ухода за ротовой полостью настоящего изобретения. Содержание пенообразующего средства в композиции для ухода за ротовой полостью (то есть монолитная доза) составляет от около 0,01 до около 0,9%
веса, от около 0,05 до около 0,5% веса и в другом варианте осуществления от около 0,1 до около 0,2% веса.

Сурфактанты

Другое средство, необязательно включаемое в композицию для ухода за ротовой
35 полостью настоящего изобретения, представляет собой сурфактант или смесь совместимых сурфактантов. Подходящими сурфактантами являются сурфактанты с приемлемой устойчивостью в широком диапазоне pH, например анионные,
40 катионные, неионные или цвиттерионные сурфактанты.

Подходящие сурфактанты более полно описаны, например, в патенте США № 3959458 Agricola et al.; в патенте США № 3937807 Haefele и в патенте США № 4051234 Gieske et al., которые включены в изобретение посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления полезные в настоящем изобретении
45 анионные сурфактанты включают водорастворимые соли алкилсульфатов, имеющие алкильный радикал от около 10 до около 18 атомов углерода, и водорастворимые соли сульфированных моноглицеридов жирных кислот, имеющие от около 10 до
около 18 атомов углерода. Натрия лаурил сульфат, натрия лаурил саркозинат и
50 кокосовые натрия моноглицерида сульфонаты являются примерами анионных сурфактантов такого типа. Также можно применять смеси анионных сурфактантов.

В другом варианте осуществления полезные для настоящего изобретения катионные сурфактанты можно широко определить как производные алифатических

соединений четвертичного аммония, имеющие одну длинную алкильную цепь, содержащую от около 8 до около 18 атомов углерода, например лаурил триметиламмония хлорид, цетилпиридиния хлорид, цетилтриметиламмония бромид, диизобутилфеноксипиридиния хлорид, кокосовый алкилтриметиламмония нитрит, цетилпиридиния фторид и их смеси.

Примерами катионных сурфактантов являются фториды четвертичного аммония, описанные в патенте США № 3535421 Briner et al., включенном ссылкой в настоящее изобретение. Некоторые катионные сурфактанты в композициях могут также иметь бактерицидное действие.

Примеры неионных сурфактантов, которые можно применять в композициях по изобретению, можно широко обозначить как соединения, получаемые конденсацией алкиленоксидных групп (с гидрофильными характеристиками) с органическим гидрофобным соединением, которые могут иметь алифатическую или алкилароматическую природу. Примеры подходящих неионных сурфактантов включают без ограничения плуроники, полиэтиленоксидные конденсаты алкилфенолов, продукты, полученные конденсацией этиленоксида с продуктом реакции пропиленоксида и этилендиамина, этиленоксидные конденсаты алифатических спиртов, третичные окиси амина с длинной цепью, третичные окиси фосфина с длинной цепью, диалкилсульфоксиды с длинной цепью и смеси таких средств.

В некоторых вариантах осуществления полезные в настоящем изобретении цвиттерионные синтетические сурфактанты можно широко описать как производные соединений алифатического четвертичного аммония, фосфония и сульфония, в которых алифатические радикалы могут иметь прямую или разветвленную цепь, и в которых один из алифатических заместителей содержит от около 8 до около 18 атомов углерода, и каждый содержит анионную водорастворимую группу, например карбокси, сульфонат, сульфат, фосфат или фосфонат. Иллюстративные примеры сурфактантов, подходящих для включения в композицию, включают без ограничения натрия алкилсульфат, натрия лауроил саркозинат, кокоамидопропил бетаин, полисорбат 20 и их комбинации.

В конкретном варианте осуществления композиция по изобретению содержит анионный сурфактант, например натрия лаурил сульфат.

Сурфактант или смеси совместимых сурфактантов могут присутствовать в композициях настоящего изобретения в количестве от около 0,1% до около 5,0%, в другом варианте осуществления от около 0,3% до около 3,0% и в другом варианте осуществления от около 0,5% до около 2,0% общего веса композиции.

Ароматизирующие средства

Композиции для ухода за ротовой полостью по изобретению могут также включать ароматизирующее средство. Ароматизаторы, которые используют для осуществления настоящего изобретения, включают без ограничения эфирные масла, а также разные ароматические альдегиды, сложные эфиры, спирты и подобные средства. Примеры эфирных масел включают масло мяты кудрявой, масло мяты перечной, винтергреновое масло, сассафрасовое масло, гвоздичное масло, масла шалфея, эвкалипта, майорана, корицы, лимона, лайма, грейпфрута и апельсина. Также полезными являются такие химические средства, как ментол, карвон и анетол. В некоторых вариантах осуществления применяют масла мяты кудрявой и мяты перечной.

Ароматизатор включают в состав композиции в концентрации от около 0,1 до

около 5% веса и от около 0,5 до около 1,5% веса. Доза ароматизатора в индивидуальной дозе композиции для ухода за ротовой полостью (то есть монолитная доза) составляет от около 0,001 до около 0,05% веса и в другом варианте осуществления от около 0,005 до около 0,015% веса.

Хелатные средства

Композиции для ухода за ротовой полостью по изобретению также могут необязательно включать одно или более хелатных средств, способных к образованию комплексов с кальцием, находящимся в клеточной стенке бактерий. Связывание этого кальция ослабляет клеточную стенку бактерий и усиливает лизис бактерий.

Другая группа средств, подходящих для применения в настоящем изобретении в качестве хелатных агентов, представляет собой растворимые пирофосфаты. Пирофосфатные соли, используемые в композициях настоящего изобретения, могут представлять собой любые из пирофосфатных солей щелочных металлов. В некоторых вариантах осуществления соли включают тетрапирофосфат щелочного металла, двухкислотный пирофосфат двущелочного металла, монокислотный пирофосфат трехщелочного металла и их смеси, при этом щелочными металлами являются натрий или калий. Соли полезны как в своих гидратированных, так и в негидратированных формах. Эффективное количество пирофосфатной соли, полезной в композиции настоящего изобретения, в общем достаточно для обеспечения по меньшей мере около 1,0% веса иона пирофосфата, от около 1,5% веса до около 6% веса, от около 3,5% веса до около 6% веса указанных ионов.

Полимеры

Композиции для ухода за ротовой полостью по изобретению также необязательно включают один или больше полимеров, таких как полиэтиленгликоли, сополимеры поливинилметил эфира и малеиновой кислоты, полисахариды (например, производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, или полисахаридные смолы, например ксантановая смола или каррагинан). Кислотные полимеры, например полиакрилатные гели, могут быть представлены в форме их свободных кислот или частично, или полностью нейтрализованного водорастворимого щелочного металла (например, калия и натрия) или соли аммония.

В частности, если в состав какого-либо из компонентов зубной пасты включены некатионные антибактериальные средства или антибактериальные средства, например триклозан, также предпочтительно в него включают от около 0,05 до около 5% средства, которое увеличивает доставку и удержание средств и их удержание на поверхностях ротовой полости. Такие средства, полезные в настоящем изобретении, раскрыты в патентах США №№ 5188821 и 5192531 и включают синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, такие как сополимеры от 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризуемым этиленово-ненасыщенным мономером, предпочтительно метилвиниловым эфиром/малеиновым ангидридом, имеющим молекулярную массу (ММ) от около 30000 до около 1000000, наиболее предпочтительно от около 30000 до около 800000. Эти сополимеры доступны, например, под марками Gantrez, например, 139 (ММ 500000), 119 (ММ 250000) и предпочтительно S-97 фармацевтического сорта (ММ 700000), от фирмы ISP Technologies Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Средства-усилители в случае их наличия присутствуют в количестве от около 0,05 до около 3% веса.

Другие действующие полимеры включают 1:1 сополимер малеинового ангидрида с этилакрилатом, гидроксипропил метакрилатом, N-винил-2-пирролидоном или этиленом, при этом этилен, например, доступен под марками Monsanto EMA № 1103 с ММ 10000

и ЕМА grade 61, и 1:1 сополимер акриловой кислоты с метил- или гидроксиэтил-метакрилатом, метил- или этилакрилатом, изобутил-виниловым эфиром или N-винил-2-пирролидоном.

5 Подходящими в целом являются полимеризованные олефиново- или этиленово-
ненасыщенные карбоновые кислоты, содержащие активированную углерод-
углеродную олефиновую двойную связь и по меньшей мере одну карбоксильную
группу, то есть кислота, содержащая олефиновую двойную связь, которая с легкостью
10 полимеризуется в силу присутствия в молекуле мономера как в альфа-бета-положении
относительно карбоксильной группы или как часть концевой метиленовой группы.
Примерами таких кислот являются акриловая, метакриловая, этакриловая, альфа-
хлоракриловая, кротоновая, бета-акрилокси-пропионовая, сорбиновая, альфа-
хлорсорбиновая, коричная, бета-стирилакриловая, муконовая, итаконовая,
15 цитраконовая, мезаконовая, глутаконовая, аконитовая, альфа-фенилакриловая, 2-
бензилакриловая, 2-циклогексилакриловая, ангеликовая, умбелликовая, фумаровая,
малеиновые кислоты и ангидриды. Другие различные олефиновые мономеры,
сополимеризуемые с указанными карбоксильными мономерами, включают
винилацетат, винилхлорид, диметилмалеат и тому подобное. Сополимеры содержат
20 подходящие группы карбоновых солей для растворимости в воде.

Дополнительный класс полимерных средств включает композицию, содержащую
гомополимеры замещенных акриламидов и/или гомополимеры ненасыщенных
сульфоновых кислот и их солей, в частности, с полимерами на основе ненасыщенных
сульфоновых кислот, выбираемых из акриламидоалкановых сульфоновых кислот,
25 например 2-акриламидо-2-метилпропан-сульфоночная кислота с молекулярной массой
от около 1000 до около 2000000, которая описана в патенте США № 484284727 от
июня 1989 года автора Zahid, включенном в настоящее изобретение со ссылкой.

Другой полезный класс полимерных средств содержит полиаминокислоты, в
30 частности, содержащие пропорции анионных поверхностно-активных аминокислот,
таких как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и фосфосерина, согласно
раскрытию патента США № 4866161 авторов Sikes et al., который включен со ссылкой
в настоящее изобретение.

Иногда для изготовления композиций для ухода за ротовой полостью необходимо
35 добавить некоторое загущающее средство, чтобы достичь желательной консистенции
или стабилизировать или усилить действие рецептуры. В некоторых вариантах
осуществления загустители представляют собой карбоксивиниловые полимеры,
каррагинан, гидроксиэтилцеллюлозу и водорастворимые соли эфиров целлюлозы,
40 такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза и натрия
карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза. Также можно включать смолы природного
происхождения, такие как карайя, гуммиарабик и трагакантовая смола. Коллоидный
магния-алюминия силикат или тонокодисперсный кремний можно применять как
компонент композиции загустителя для дополнительного улучшения текстуры
45 композиции. В некоторых вариантах осуществления используют загустители в
количестве от около 0,5% до около 5,0% общего веса композиции.

Ферменты

Композиции для ухода за ротовой полостью по изобретению могут также
50 необязательно включать один или больше ферментов. Полезные ферменты включают
какой-либо из доступных ферментов: протеазы, глюканогидралазы, эндогликозидазы,
амилазы, мутаназы, липазы и муциназы или совместимые смеси указанных ферментов.
В некоторых вариантах осуществления фермент представляет собой протеазу,

декстраназу, эндогликозидазу и мутаназу. В другом варианте осуществления ферментом является папаин, эндогликозидаза или смесь декстраназы и мутаназы. Дополнительные ферменты, подходящие для применения в настоящем изобретении, раскрыты в патенте США № 5000939 авторов Dring et al., в патенте США № 4992420; в патенте США № 4355022; в патенте США № 4154815; в патенте США № 4058595; в патенте США № 3991177 и в патенте США № 3696191, все из которых включены в настоящее изобретение со ссылкой. Количество фермента в смеси нескольких совместимых ферментов в настоящем изобретении составляет от около 0,002% до около 2,0% в одном варианте осуществления или от около 0,05% до около 1,5% в другом варианте осуществления, или еще в одном варианте осуществления от около 0,1% до около 0,5%.

Вода

Вода может также присутствовать в композициях для полости рта по изобретению. Вода, используемая для изготовления продаваемых композиций для ухода за ротовой полостью, должна быть деионизированной и не содержать органических примесей. Вода обычно составляет остальную часть композиций и содержится в количестве от около 10% до около 90%, от около 20% до около 60% или от около 10% до около 30% веса композиций для полости рта. Указанное количество воды включает свободную воду, которую добавляют, плюс то количество, которое вводится с другими средствами, например с сорбитом или какими-либо компонентами по настоящему изобретению.

Увлажняющие средства

В некоторых вариантах осуществления в композиции для ухода за ротовой полостью также желательно включать увлажняющее средство, чтобы препятствовать затвердению композиции при воздействии воздуха. Некоторые увлажняющие агенты также могут придавать композициям зубной пасты желаемый сладкий вкус или аромат. В композиции зубной пасты увлажняющее средство на чистой основе увлажнения обычно включается в количестве от около 15% до около 70% в одном варианте осуществления или от около 30% до около 65% в другом варианте осуществления веса композиции.

Подходящие увлажняющие средства включают съедобные полиатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, ксилит, пропиленгликоль, а также другие полиолы и смеси указанных увлажнителей. Смеси глицерина и сорбита можно применять в некоторых вариантах осуществления как увлажняющий компонент композиций зубной пасты настоящего изобретения.

В дополнение к вышеупомянутым описанным компонентам варианты осуществления настоящего изобретения могут содержать множество дополнительных компонентов зубной пасты, некоторые из которых описаны ниже. Дополнительные компоненты включают без ограничения, например, пластыри, пенообразователи, ароматизирующие средства, подсластители, дополнительные средства против налета, абразивы и красители. Эти и другие дополнительные компоненты дополнительно описаны в патенте США № 5004597, Majeti; в патенте США № 3959458 Agricola et al. и в патенте США № 3937807 Naefele, все из которых включены в настоящее изобретение со ссылкой.

Способы изготовления

Композиции по настоящему изобретению можно изготавливать с применением способов, общепринятых в области продукции для полости рта.

В одном примерном варианте осуществления композицию для ухода за ротовой

полостью изготавливают путем нейтрализации или частичной нейтрализации аргинина в гелевой фазе с помощью кислоты, например фосфорной кислоты, соляной кислоты или углекислоты, и смешивания для образования премикса I.

5 Активные средства, такие как, например, витамины, цетилпиридиния хлорид (ЦПХ), фторид, абразивы и любые другие желательные активные компоненты добавляют к премиксу I и смешивают для получения премикса II.

Если конечным продуктом является зубная паста, в премикс II добавляют основу для зубной пасты, например дикальция фосфат или кремний, и перемешивают.

10 Окончательная жидкая масса формируется в продукт для ухода за ротовой полостью.

Применение композиции

Настоящее изобретение в отношении способа охватывает применение в ротовой полости безопасного и эффективного количества описанных композиций.

15 Композиции и способы согласно изобретению являются полезными для способа защиты зубов, что обуславливает их содействие восстановлению и реминерализации, в особенности для уменьшения или прекращения образования зубного кариеса, уменьшения или предотвращения деминерализации и ускорения реминерализации зубов, снижения повышенной чувствительности зубов и уменьшения, восстановления
20 или предотвращения ранних повреждений эмали, например, выявляемых количественной световой флюоресценцией (QLF) или электрометрическим способом определения кариеса (ЕСМ).

Количественная световая флюоресценция представляет собой видимую световую флюоресценцию, которая может выявить ранние повреждения и продолжительно
25 контролировать их развитие или регресс. Нормальные зубы флуоресцируют в видимом световом спектре: при деминерализации зубов такого явления не отмечается или оно выявляется в меньшей степени. Зону деминерализации можно определить количественно и возможен контроль ее развития. Чтобы вызвать аутофлуоресценцию
30 зубов, применяют голубой лазерный луч. В деминерализованных зонах отмечают более низкую флюоресценцию, и они кажутся более темными по сравнению с поверхностью здорового зуба. Для количественного определения флюоресценции от белых пятен или зоны/объема, связанного с повреждением, используют программное
35 обеспечение. В общем, субъекты с выявленными повреждениями в виде белых пятен становятся участниками исследования. Измерения проводят *in vivo* с настоящими зубами. Зоны/объем повреждения измеряют в начале клинического испытания. Уменьшение (улучшение) зоны/объема повреждения измеряют в итоге через 6 месяцев применения продукта. Данные часто приводятся в виде процента улучшения по
40 сравнению с исходным состоянием.

Электрометрический способ определения кариеса (ЕСМ) представляет собой технику для измерения минерального состава зуба, основанную на электрическом
сопротивлении. Электрическое измерение проводимости основано на факте, что
45 наполненные жидкостью микротрубочки подвергаются деминерализации и поражению эмали, пропускают электрический ток. При потере минералов в зубе снижается сопротивление к электрическому току по причине повышения порозности. Поэтому увеличение проводимости зубов пациента может указывать на деминерализацию. Обычно исследования проводят у поверхности корней с
50 существующим поражением. Измерения проводят *in vivo* на настоящих зубах. Определяют изменения электрического сопротивления перед лечением и через 6 месяцев лечения. Кроме того, проводят классический подсчет кариеса на поверхности корней с применением тактильного исследования. Твердость классифицируют по

шкале из трех пунктов: твердый, кожистый или мягкий. При измерении ЕСМ в исследовании такого типа результаты обычно приводятся как показатели электрического сопротивления (лучше - более высокие) и данные повышения твердости в зоне поражения на основании шкалы тактильного теста.

5 Таким образом, композиции по изобретению полезны для уменьшения ранних поражений эмали (что определяют с помощью QLF или ЕСМ) по сравнению с композицией с недостаточно эффективным количеством фтора и/или аргинина.

10 Композиции по изобретению дополнительно полезны для уменьшения вредных бактерий в ротовой полости, например для способов уменьшения или прекращения развития гингивита, уменьшения содержания кислоты, вырабатываемой бактериями, увеличения относительного содержания аргинолитических бактерий, прекращения образования микробной биопленки в ротовой полости, повышения и/или поддержания

15 после сахарной нагрузки уровня рН в налете по меньшей мере около 5,5, для уменьшения накопления налета и/или чистки зубов и ротовой полости.

Наконец, с помощью повышения уровня рН во рту и препятствия росту патогенных бактерий композиции по изобретению являются полезными для ускорения заживления язв и ран в полости рта.

20 Укрепление здоровья полости рта также обеспечивает пользу для здоровья организма в целом, поскольку ткани ротовой полости могут быть воротами для системной инфекции. Здоровое состояние полости рта связано со здоровьем организма, в целом, включая здоровье сердечно-сосудистой системы. Композиции и способы изобретения являются особенно полезными, поскольку основные

25 аминокислоты, в частности аргинин, служат источником азота, который снабжает пути синтеза NO и таким образом улучшает микроциркуляцию в тканях ротовой полости. Достижение менее кислой среды в полости рта также полезно для уменьшения желудочного расстройства и создает среду, менее благоприятную

30 для *Helicobacter*, которая связана с язвой желудка. Аргинин в особенности необходим для высокой экспрессии специфических рецепторов иммунных клеток, например рецепторов Т-клеток, то есть аргинин может усиливать эффективный иммунный ответ. Таким образом, композиции и способы настоящего изобретения полезны для

35 укрепления здоровья организма в целом, включая здоровье сердечно-сосудистой системы.

Композиции и способы согласно изобретению могут входить в состав композиций для ухода за ротовой полостью и зубами, например зубных паст, прозрачных паст, гелей, жидкостей для полоскания рта, спреев и жевательных резинок.

40 Используемые везде в настоящем изобретении диапазоны применяют для краткого описания каждого значения в пределах диапазона. Любое значение в диапазоне можно выбирать в качестве предела диапазона. Дополнительно, все ссылки, цитируемые в изобретении, включены в него со ссылкой во всей своей полноте. В

45 случае противоречия понятия в настоящем раскрытии и понятия из цитируемой ссылки контроль остается за раскрытием. Подразумевается, что при описании рецептур возможно описание в отношении их компонентов, что является общепринятым в данной области техники, несмотря на то, что указанные компоненты могут реагировать друг с другом в фактической рецептуре при ее изготовлении,

50 хранении и применении, и такие продукты считаются входящими в объем описанных рецептур.

Следующие ниже примеры дополнительно описывают и демонстрируют примеры вариантов осуществления в объеме настоящего изобретения. Примеры даны

исключительно для иллюстрации и не должны рассматриваться в качестве ограничения настоящего изобретения, поскольку множество изменений возможно осуществлять без отступления от сущности и области изобретения. Разные модификации в дополнение к показанным и описанным в настоящем изобретении являются очевидными для специалиста в данной области техники и считаются входящими в объем прилагаемой формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Усвояемость и доставка антибактериальных средств в рецептуры с аргинином
Рецептуры изготавливали с применением продаваемой зубной пасты, содержащей, i.a., 0,3% веса триклозана, 0,243% веса фторида натрия, натрия лаурил сульфат и сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (PVM/МА), к которым добавляли 0,1%, 3% и 5% L-аргинина гидрохлорида (уровень pH 7,0).

Включение L-аргинина в состав коммерческой рецептуры повышает количество растворимого триклозана, усвояемого из рецептуры, от около 70% (0% аргинина) до около 80% (1% аргинина), 85% (3% аргинина) и 95% (5% аргинина).

Рецептуры тестировали *in vitro* в искусственной модели полости рта, разработанной для измерения присоединения бактерий к гидроксиапатитным (ГАП) дискам, обработанным зубной пастой в течение 24 часов, в общем, как описано Gaffar, A. et al. American Journal of Dentistry, vol. 3. September 1990, с модификацией, когда покрытые слюной гидроксиапатитные диски обрабатывали жидкой массой зубной пасты перед воздействием бактерий. Показано, что включение L-аргинина в состав коммерческой рецептуры увеличивает доставку триклозана к дискам примерно до 50%, при увеличении захвата в точке времени 30 минут от около 40 мкг триклозана в контрольном диске до около 60 мкг триклозана с рецептурой 5% аргинина. Через 24 часа контрольные диски сохраняли около 10 мкг на диск, по сравнению с наличием около 20 мкг 5% рецептуры аргинина, что существенно выше. Подобные результаты достигнуты с применением гистидина или лизина вместо аргинина.

Такая увеличенная доставка непосредственно приводит к повышению антибактериального эффекта рецептуры со статистически существенным снижением примерно на 15% ингибирования роста *A. viscosus* при применении 5% рецептуры аргинина по сравнению с контролем.

Пример 2

Приготовление содержащих аргинин рецептур на основе кремния
Рецептуры зубной пасты, содержащие 5% аргинина в кремниевой основе, изготавливали следующим образом.

Раствор премикса (премикс I) подготавливали путем растворения фторида натрия и сахарина натрия в части количества H₂O в рецептуры. В отдельном контейнере диспергировали полимерные смолы и диоксид титана в увлажняющих агентах. Добавляли премикс I к гелевой фазе и нагревали при необходимости.

Изготавливали другой премиксный раствор (премикс II) путем первого диспергирования L-аргинина в части воды из рецептуры. Смесь PVM/МА (Gantrez) затем добавляли к дисперсии L-аргинина и смешивали до гомогенного состояния. Затем уровень pH гелевой фазы можно было регулировать до нейтрального pH путем добавления соответствующего количества неорганической кислоты или основания. Затем премикс II добавляли к увлажнителю/раствору полимерной смолы для завершения гелевой фазы.

Гелевую фазу переносили в подходящий сосуд для производства. К фазе геля

добавляли абразивы и смешивали в условиях вакуума до гомогенности. Наконец, к смеси добавляли триклозан, ароматизатор и сурфактант и смешивали в условиях вакуума до гомогенности.

Формула композиции: Триклозан плюс L-аргинин

	Содержание	% веса/веса
	Сорбит - не темнеющий/не кристаллизующийся	20,85
	99,0%-101,0% Растительный глицерин - USP и EP	20,0
	Gantrez S-97	2,0
10	Стоматологический кремний-Zeodent 105-кремний с высокоочищающими свойствами	10
	Стоматологический кремний (Zeodent 115) абразивный	8,5
	L-аргинин	5,0
	Стоматологический кремний Zeodent 165 - синтетический аморфный кремний Ppt	3,0
	Порошок - натрия лаурил сульфат NF	1,5
15	Раствор 50% гидроокиси натрия (сорт для реактива)	1,2
	Натрий ЦПХ-12 тип USP	1,1
	Ароматизатор	1,0
	Соляная кислота	0,9
	Диоксид титана USP	0,75
	Пропиленгликоль - USP	0,5
20	Каррагинан (LB 9505)	0,40
	Триклозан - USP	0,3
	Натрия сахарин USP	0,3
	Натрия фторид USP	0,243
	Деминерализованная вода	Qs

25

Дополнительные рецептуры изготовляли следующим образом.

Компонент	Формула						
	Формула I % веса	II % веса	III % веса	IV % веса	V % веса	VI % веса	VII % веса
30	L-аргинин	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
	Соляная кислота	-	-	2,00	2,00	2,00	-
	Кремний	21,50	21,50	21,50	23,50	23,50	23,50
	Натрия фторид	0,243	0,243	0,243	-	-	0,243
	Глицерин	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
35	Сорбит	20,85	20,85	20,85	20,85	20,85	20,85
	Пропиленгликоль	0,50	0,50	0,50	-	-	2,00
	Тетранатрий Пирофосфат	-	-	-	2,00	2,00	-
	Лактат цинка Дигидрат	-	-	-	1,4	-	-
40	Натрий Триполифосфат	-	-	-	-	3,00	-
	Натрия лаурил сульфат	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
45	Полоксомер 407 (Плуроник F-127)	-	-	-	-	-	1,01
	Кокамидопропил Бетаин (30% раствор) Гидроксиэтил	-	-	-	1,01	1,01	-
50	Целлюлоза	-	-	-	1,50	1,50	1,50
	Натрий карбоксиметил целлюлозы	1,10	1,10	1,10	-	-	1,10

	Каррагинан	0.4	0.4	0.4	-	-	-	0.40
	Сополимер PVM/МА	2.00	2.00	2.00	-	-	-	-
	Натрий монофторфосфат	-	-	-	0.76	0.76	0.76	-
5	Ароматизатор	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	Натрия сахарин	0.30	0.30	0.30	0.50	0.50	0.50	0.50
	Катионный совместимый							
	Кремний	-	-	-	-	-	15.00	-
	Абразив							
	TiO ₂			0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
10	Сукралоза	-	-	-	0.15	0.15	0.15	-
	50% Натрия гидроокись	-	1.20	-	0.10	-	-	-
	Раствор							
	Триклозан	-	0.30	-	-	-	-	-
15	Липофильный Средство/Полифенол	-	-	-	-	-	-	1.00
	Вода (для основы)	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

Пример 3

Эффективность рецептур в поглощении триклозана и присоединении бактерий

Исследовали захват триклозана путем нанесения жидкой массы зубной пасты на покрытые слюной гидроксипатитные диски в течение установленного времени при 37°C. Диски ополаскивали для удаления избытка зубной пасты на поверхности. Активное средство, которое наносили на диск, затем растворяли и анализировали высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Коммерческая зубная паста, имеющая рецептуру, сходную с рецептурой формулы II из примера 2 выше, содержащая, i.a., 0,3% веса триклозана, 0,243% веса фторида натрия, натрия лаурил сульфате и сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида, но без аргинина, является надежным управлением. Указанный положительный контроль имел захват триклозана 32,7 мкг на диск по сравнению с захватом в формуле II 58,8. У продукта с аргинином таким образом есть сообразительность, которая на 79,8% выше, чем коммерческая формулировка.

Тест против присоединения. Формула II (уменьшение на 0,1845) показывает результаты выше, чем положительный контроль (триклозан без аргинина, уменьшение на 0,1809) при легкой, невыраженной границе, и формула I (аргинин без триклозана, уменьшение на 0,1556) с более широкой границей. Антибактериальный тест. Формула II (уменьшение на 0,1980 сокращения) выигрывает у надежного управления (уменьшение на 0,1789) и формулы I (уменьшение на 0,1891).

Пример 4 - Доставка антибактериальных средств в рецептурах, содержащих преципитированный кальция карбонат

Рецептуры, содержащие 2% бикарбонат аргинина, изготавливали следующим образом. Формула А

ИСХОДЫЙ МАТЕРИАЛ	% ВЕСА
Деионизированная вода	32,420
70% сорбит	23,000
Карбоксиметилцеллюлоза	0,940
Ксантановая смола	0,210
Сахарин натрия	0,450
Силикат натрия	0,800
Бикарбонат натрия	0,500
Бикарбонат аргинина	2,000

	Преципитированный карбонат кальция	36,000
	Монофторфосфат натрия	0,760
	Ароматизатор	1,000
	Триклозан	0,300
5	Натрия лаурил сульфат	1,620
	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	100,000

Формула В

	ИСХОДЫЙ МАТЕРИАЛ	% ВЕСА
10	Деионизированная вода	23,200
	70% сорбит	23,000
	Ксилит	2,500
	Карбоксиметилцеллюлоза	0,940
	Ксантановая смола	0,210
15	Сахарин натрия	0,450
	Силикат натрия	0,800
	Бикарбонат натрия	0,500
	Бикарбонат аргинина	2,000
	Преципитированный карбонат кальция	42,000
20	Монофторфосфат натрия	1,100
	Ароматизатор	1,000
	Триклозан	0,300
	Натрия лаурил сульфат	2,000
	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	100,000

25 Формула С

	ИСХОДЫЙ МАТЕРИАЛ	% ВЕСА
	Деионизированная вода	34,420
	70% сорбит	23,000
30	Карбоксиметилцеллюлоза	0,940
	Ксантановая смола	0,210
	Сахарин натрия	0,450
	Силикат натрия	0,800
	Бикарбонат натрия	0,500
35	Бикарбонат аргинина	0,000
	Преципитированный карбонат кальция	36,000
	Монофторфосфат натрия	0,760
	Ароматизатор	1,000
	Триклозан	0,300
	Натрия лаурил сульфат	1,620
40	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	100,000

В тесте захвата, описанном в вышеуказанных примерах, формула А демонстрирует 57,86 мкг триклозана на диске по сравнению с 22,88 мкг с формулой С (контроль без аргинина).

45 Пример 5

Рецептура жидкости для полоскания рта

Рецептуры жидкости для полоскания рта настоящего изобретения изготавливали с применением следующих компонентов.

50 Жидкость для полоскания с аргинином, содержащая фторид и триклозан

	ИСХОДЫЙ МАТЕРИАЛ	% ВЕСА
	Деионизированная вода	q.s.
	Глицерин	15,000

	Натрия метил кокоил таурат	0,250
	95% этанол	6,000
	Натрия лаурил сульфат	0,200
	Аллантоин	0,110
5	Бензоат натрия	0,100
	Салицилат натрия	0,100
	Фторид натрия	0,050
	Сахарин натрия	0,005
	Триклозан	0,030
	Фосфорная кислота 85%	0,120
10	L-аргинин	0,300
	Ароматизатор	0,100
	Краситель	0,001
	PVM/МА	0,250
	ОБЩЕЕ КОЛИЧЕСТВО	100,000
15	Уровень pH	7,0

Пример 6

Рецептура зубной пасты, содержащая преципитированный карбонат кальция (ПКК)

Группа тестирующих потребителей, обученная для тестирования сенсорных характеристик рецептур зубной пасты, применяла разные рецептуры зубной пасты, которые применяли при условиях двойного слепого потребительского тестирования, копирующих применение потребителями рецептур зубной пасты.

Группу попросили традиционно применять зубную пасту разных рецептур и затем оценить различные сенсорные характеристики. Для основной рецептуры зубной пасты, содержащей преципитированный карбонат кальция (ПКК), известная рецептура служила контролем в качестве плацебо, и также тестировались соответствующие рецептуры, дополнительно содержащие 1, 2, 3 или 5% веса бикарбоната аргинина. Было неожиданно выявлено, что содержащие бикарбонат аргинина рецептуры ПКК показывали увеличение принятия потребителем по причине интенсивности аромата, охлаждающих свойств и легкости пенообразования, и, кроме того, рецептуры, дополнительно содержащие 2% веса бикарбоната аргинина, демонстрировали повышение общей положительной оценки, когда в целом понравились вкус, вкус при чистке и вкус после чистки. Дополнительно, рецептуры, дополнительно содержащие бикарбонат аргинина, воспринимались значительно лучше, чем контроль плацебо по всем отражаемым характеристикам, включая осязаемую эффективность, ощущение чистоты во рту/на зубах, приемлемость продукта, вкус и общее качество продукта.

С другой стороны, при тестировании рецептур на основе дикальция фосфата, а не на основе преципитированного карбоната кальция (ПКК), отмечено, что добавление бикарбоната аргинина не показывает значительно улучшенные сенсорные характеристики по сравнению с аналогичной рецептурой без добавления бикарбоната аргинина.

Данный пример показывает, что добавление основной аминокислоты, такой как аргинин, в особенности в форме бикарбоната, может неожиданно усиливать сенсорные характеристики рецептур зубной пасты, в наибольшей степени с рецептурой на основе преципитированного карбоната кальция (ПКК), при применении в композиции для ухода за ротовой полостью настоящего изобретения.

Пример 7

Основные аминокислоты, отличные от аргинина

Культуру *S. sanguis* в течение ночи инкубировали при 37°C в триптиказо-соевом бульоне (Becton Dickinson, Sparks, MD). Культуру центрифугировали при 5000 оборотах

в минуту в течение 5 минут в однократном количестве 1 миллилитр в предварительно взвешенных пробирках для сбора около 5 миллиграммов веса влажного дебриса.

Затем дебрис ресуспендировали в 20 ммоль буферного фосфата калия (JT Baker, Phillipsburg, NJ) с уровнем pH 4,0 для моделирования стрессовой среды для

бактериальной клетки, которая будет вырабатывать аммиак для выживания. Конечная концентрация составляла 5 миллиграмм на миллилитр. К этой конечной концентрации добавляли L-аргинина, L-цитруллина или L-орнитина в конечных концентрациях 5 ммоль вместе с конечной концентрацией 0,1% сахарозы (VWR, West Chester, PA). Перед определением продукции аммиака эту смесь инкубировали при 37°C на водяной бане с шейкером в течение 30 минут.

Для анализа на аммиак применяли тестовый набор для аммиака фирмы Diagnostic Chemicals Limited (Oxford, CT). Указанный набор предназначен для количественного анализа *in vitro* аммиака в плазме, но методику модифицировали для определения и количественного подсчета продукции аммиака в налете и/или бактериях.

В таблице ниже показаны значения продукции аммиака в 6 отдельных испытаниях с применением *S. sanguis* при уровне pH 4,0, как описано выше. Результаты подтверждают, что промежуточные продукты, вырабатываемые системой дезиминызы аргинином, можно применять для выработки аммиака в целях выживания клетки.

	L-аргинин	L-цитруллин	L-орнитин
№ исследования	Аммиак (промилле)	Аммиак (промилле)	Аммиак (промилле)
1	0.509	0.185	0.185
2	0.866	0.346	0.260
3	2.20	0.332	0.047
4	1.62	0.194	0.0
5	0.5	0.226	0.181
6	0.679	0.951	0.135
Среднее значение	1.06	0.951	0.134

Данный пример показывает, что основные аминокислоты, отличные от аргинина, эффективно продуцируют аммиак в ротовой полости и, таким образом, увеличивают уровень pH налета при применении в композиции для ухода за ротовой полостью настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Композиция для ухода за ротовой полостью, содержащая:

аргинин, в свободной форме или в форме соли в количестве от 0,1 до 20 вес.% от общего веса композиции;

триклозан в количестве от 0,01 до 5 вес.% от общего веса композиции,

анионный полимер, который является сополимером метилвинилового эфира и малеинового ангидрида,

анионный сурфактант в количестве от 0,01 до 10 вес.% от общего веса композиции,

растворимую фторидную соль в количестве от 0,01 до 2 вес.% от общего веса композиции, или источник ионов фторида в количестве, чтобы обеспечить 50-25000 ч./млн веса ионов фторида, в которой растворимую фторидную соль или источник фторидных ионов выбирают из фторида натрия, монофторфосфата натрия и их смесей, и

абразивный материал, который содержит фракцию малых частиц, составляющую по меньшей мере около 5 вес.% от общего веса композиции, и в указанной фракции малые частицы имеют средний диаметр d50 менее 5 мкм.

2. Композиция по п.1, в которой фракция малых частиц необязательно составляет по меньшей мере около 20 вес.% от общего веса композиции.

3. Композиция по п.1, в которой соль аргинина выбирают из аргинина фосфата, аргинина бикарбоната и аргинина гидрохлорида.

4. Композиция по п.1, в которой триклозан присутствует в количестве от 0,01 до 1 вес.% от общего веса композиции.

5. Композиция по п.1, содержащая анионный сурфактант в количестве от 0,3 до 4,5 вес.% от общего веса композиции, в которой анионный сурфактант необязательно выбирают из натрия лаурил сульфата, натрия лаурет сульфата и их смесей.

6. Композиция по п.1, в которой абразивный материал выбирают из кальция карбоната, диоксида кремния и их смесей или материал в виде частиц выбирают из диоксида кремния и карбоната кальция.

7. Композиция по п.1, которая представляет собой зубную пасту.

8. Композиция по п.7, дополнительно содержащая ксилит.

9. Композиция по п.1, в которой абразивный износ дентина по радиоактивному методу (RDA) составляет менее чем около 150.

10. Композиция по п.1 в форме зубной пасты, которая дополнительно содержит один или более компонентов из: воды, абразивов, сурфактантов, пенообразующих средств, витаминов, полимеров, ферментов, увлажняющих средств, загустителей, антибактериальных средств, консервантов, ароматизаторов, красителей и/или их комбинаций.

11. Применение композиции по любому из пп.1-10 для ухода за ротовой полостью с целью:

- a. уменьшения или ингибирования образования зубного кариеса,
 - b. уменьшения, восстановления или ингибирования ранних повреждений эмали,
 - c. уменьшения или ингибирования деминерализации и ускорения реминерализации зубов,
 - d. снижения повышенной чувствительности зубов,
 - e. уменьшения или ингибирования гингивита,
 - f. содействия заживлению язв и ран в полости рта,
 - g. уменьшения количества бактерий, вырабатывающих кислоту,
 - h. увеличения относительного содержания аргинолитических бактерий,
 - i. предотвращения образования микробной биопленки в ротовой полости,
 - j. повышения и/или сохранения после сахарной нагрузки значения рН налета по меньшей мере на уровне рН 5,5,
 - k. уменьшения образования налета,
 - l. укрепления состояния здоровья в целом, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, путем уменьшения возможности общего инфицирования через ткани ротовой полости,
 - m. формирования устойчивости или защиты зубов против кариесогенных бактерий;
- и/или
- q. чистки зубов и ротовой полости.