



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 475 231** (13) **C2**

(51) МПК  
**A61K 8/44** (2006.01)  
**A61K 8/19** (2006.01)  
**A61K 8/25** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61P 1/02** (2006.01)  
**A61Q 11/00** (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010137333/15, 28.03.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.03.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 08.02.2008 US 61/027,435  
 08.02.2008 US 61/027,431  
 08.02.2008 US 61/027,432  
 08.02.2008 US 61/027,420

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

(45) Опубликовано: 20.02.2013 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 20030133885 A1, 17.07.2003. US 4992258 A, 12.02.1991. US 20070258916 A1, 08.11.2007. US 2002037258 A1, 28.03.2002. US 6524558 B2, 25.02.2003. RU 2163798 C2, 10.03.2001. STOBER W. et al. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range. Journal of Colloid and Interface Science, 1968, 26, pp.62-69. US 5747004 A, (см. прод.)

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

(86) Заявка РСТ:  
US 2008/058679 (28.03.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/099452 (13.08.2009)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городиский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

**КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)**

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

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к композициям для ухода за полостью рта и способам их применения. Предлагаемая композиция для ухода за полостью рта

содержит эффективное количество бикарбоната аргинина и фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере 5% от массы состава. Частицы во фракции мелких частиц имеют d50 менее примерно 5 мкм, при

этом фракция мелких частиц выбрана из осажденного карбоната кальция, диоксида кремния и их смесей. Композиция может быть использована, в частности, для повышения закрытия дефектов дентина в полости рта пациента. Вариант композиции для применения при лечении чувствительных зубов содержит бикарбонат аргинина и абразивное вещество, выбранное из осажденного карбоната кальция, диоксида кремния и их смесей, где абразивное вещество включает вышеуказанную фракцию

мелких частиц. Указанные композиции для ухода за полостью рта и способы их применения эффективны, в том числе, для очищения зубов и полости рта, снижения или подавления накопления налета, снижения уровней продуцирующих кислоту (кариогенных) бактерий, реминерализации зубов, снижения или подавления гингивита, снижения гиперчувствительности дентина. 4 н. и 34 з.п. ф-лы, 2 табл., 6 пр.

(56) (продолжение):

05.05.1998. БОЛЬШОЙ СЛОВАРЬ МЕДИЦИНСКИХ ТЕРМИНОВ. Сост. Федотов В.Д. - М.: ЗАО Центполиграф, 2007, с.340, правая колонка.

R U 2 4 7 5 2 3 1 C 2

R U 2 4 7 5 2 3 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 8/44* (2006.01)*A61K 8/19* (2006.01)*A61K 8/25* (2006.01)*A61K 31/195* (2006.01)*A61P 1/02* (2006.01)*A61Q 11/00* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2010137333/15, 28.03.2008**(24) Effective date for property rights:  
**28.03.2008**

Priority:

(30) Convention priority:

**08.02.2008 US 61/027,435****08.02.2008 US 61/027,431****08.02.2008 US 61/027,432****08.02.2008 US 61/027,420**(43) Application published: **20.03.2012 Bull. 8**(45) Date of publication: **20.02.2013 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **08.09.2010**(86) PCT application:  
**US 2008/058679 (28.03.2008)**(87) PCT publication:  
**WO 2009/099452 (13.08.2009)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

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

(73) Proprietor(s):

**KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)****(54) ORAL CARE PRODUCT AND METHOD FOR USING AND PRODUCING IT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to oral care compositions and methods for using them. The presented oral care composition contains an effective amount of arginine bicarbonate and a fine particle fraction containing at least 5 % of the formulation weight. The particles in the fine particle fraction have d50 less than approximately 5 micrometers with the fine particle fraction specified in deposited calcium carbonate, silicone dioxide and their mixtures. The composition may be used, in particular, for improved dentin defect closure in the patient's oral cavity. A version of the composition to be applied in treating

sensitive teeth contains arginine bicarbonate and an abrasive substance specified in deposited calcium carbonate, silicone dioxide and their mixtures wherein the abrasive substance contains said fine particle fraction.

EFFECT: said composition oral care compositions and methods for using them are effective, including for tooth and oral cleansing, reducing or suppressing dental deposit accumulation, reducing a level of acid producing (cariogenic) bacteria, remineralising teeth, reducing or suppressing gingivitis, reducing dentin hypersensitivity.

38 cl, 1 tbl, 6 ex

Эта заявка претендует на приоритет заявок US 61/027435, поданной 8 февраля 2008 г., US 61/027431, поданной 8 февраля 2008 г., US 61/027432, поданной 8 февраля 2008 г., и US 61/027420, поданной 8 февраля 2008 г., содержание которых включено сюда путем ссылок.

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к композициям, содержащим мелкие частицы в сочетании с основной аминокислотой или ее солью, и способам применения и получения этих композиций.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Аргинин и другие основные аминокислоты были предложены для использования для ухода за полостью рта, и, как полагают, они обладают значительным благоприятным действием в борьбе с образованием каверн и чувствительностью зубов. Имеющаяся на рынке зубная паста на основе аргинина, такая как ProClude® или DenClude®, например, содержит бикарбонат аргинина и карбонат кальция, но не фторид. Карбонатный ион, как полагают, обладает кариостатическими свойствами, и кальций, как полагают, образует комплекс с аргинином, обеспечивающий защитный эффект. Природный карбонат кальция (мел), однако, обычно имеет хорошо выраженное кристаллическое строение (делающее его очень твердым) и относительно большие частицы, и в этом виде он должен быть размолот до нужного размера. Он может иметь высокую абразивность, что делает такой продукт из карбоната кальция менее желательным для лиц, имеющих чувствительные зубы.

Соответственно, существует потребность в стабильном продукте для ухода за полостью рта, который представляет основные аминокислоты и полезные минералы, такие как фторид и кальций, в то же время поддерживая низкое значение абразивного износа дентина по радиоактивному методу (RDA; РАИД) и обеспечивая оптимальную защиту для пациентов, страдающих гиперчувствительностью зубов.

## СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время обнаружено, что благоприятное действие основных аминокислот, например аргинина, при лечении и профилактике чувствительных зубов может быть значительно усилено посредством добавления веществ с мелкими частицами, которые в присутствии основной аминокислоты помогают блокировать дентиновые микроканалы, которые, как полагают, ответственны за гиперчувствительность дентина.

Данное изобретение охватывает композиции для ухода за полостью рта и способы их применения, которые эффективны для подавления или снижения накопления налета, снижения уровней продуцирующей кислоту (кариогенных) бактерий, реминерализации зубов, подавления или снижения гингивита и, в частности, снижения гиперчувствительности дентина. Данное изобретение охватывает также композиции и способы очистки полости рта и создания усовершенствованных способов улучшения здоровья полости рта, и/или общего состояния здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, путем снижения потенциала для системного инфицирования через ткани полости рта.

Данное изобретение, таким образом, включает композицию для ухода за полостью рта (композиция данного изобретения), например зубной порошок или зубную пасту, содержащую

- i) эффективное количество основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли;
- ii) фракцию мелких частиц, содержащую, по меньшей мере, примерно 5%, например,

по меньшей мере, примерно от 10 до примерно 40% от массы композиции, в которой частицы имеют d50 менее примерно 5 мкм; и

iii) необязательно, дополнительно содержащая эффективное количество источника фторида, например растворимую фторидную соль.

Фракция мелких частиц может быть, например, абразивным веществом, например, выбранным из осажденного карбоната кальция и диоксида кремния и их смесей.

В некоторых воплощениях композиции могут иметь низкое значение абразивного износа дентина по радиоактивному методу (РАИД), например менее примерно 140, например от примерно 30 до примерно 130, например от примерно 30 до примерно 70.

Композиция, необязательно, содержит, по меньшей мере, примерно 5%, например, по меньшей мере, примерно 10%, например, по меньшей мере, примерно 20% абразивного вещества, имеющего d50 менее примерно 5 микрометров, например от примерно 0,5 мкм до примерно 5 мкм, например, диоксида кремния, имеющего d50 от примерно 3 мкм до примерно 4 мкм, или осажденного карбоната кальция, имеющего d50 от примерно 0,5 мкм до примерно 3 мкм.

Например, в одном из воплощений основная аминокислота находится в форме бикарбоната аргинина, фторид является монофторфосфатом натрия и абразивное вещество состоит из карбоната кальция. В другом воплощении основная аминокислота является бикарбонатом аргинина, фторид является монофторфосфатом натрия и абразивное вещество состоит из диоксида кремния.

В некоторых воплощениях композиция дополнительно включает анионное поверхностно-активное вещество (ПАВ), например лаурилсульфат натрия; анионный полимер, например сополимер метилвинилового эфира и малеиновый ангидрид; и/или антибактериальное средство, например триклозан.

В конкретных воплощениях композиции данного изобретения находятся в форме зубного порошка или зубной пасты, содержащих дополнительные ингредиенты, выбранные в виде одного компонента или более из воды, абразивных веществ, ПАВ, пенообразующих веществ, витаминов, полимеров, ферментов, увлажняющих веществ, загустителей, антимикробных средств, консервантов, вкусовых добавок, красителей и/или их сочетаний.

Без намерения быть связанными конкретной теорией, полагают, что наличие мелких частиц в композиции с аргинином и кальцием может помочь закупорить микроканалы, ответственные за гиперчувствительность зубов, и помочь устранить предкариозные повреждения в эмали и дентине.

В одном из воплощений осажденный карбонат кальция обычно предпочтительно является природным карбонатом кальция. Без намерения быть связанными конкретной теорией, выдвигают гипотезу о том, что природный карбонат кальция обладает высоко кристаллической структурой, что делает его очень твердым, тогда как осажденный карбонат кальция является аморфным и более рыхлым, имея поэтому более низкую абразивность, в то же время сохраняя адекватную чистящую способность.

Более неожиданно обнаружение того, что комбинация фторида и основной аминокислоты, например аргинина, в продукте для ухода за полостью рта в соответствии с конкретными воплощениями данного изобретения дает сверх того неожиданное благоприятное воздействие и качественно отличное от того, что можно наблюдать при использовании композиций, содержащих эффективное количество любого из двух компонентов отдельно, в отношении стимуляции реминерализации, восстановления после предкариозных повреждений и повышения здоровья полости

рта. Кроме того, обнаружено, что это действие может быть дополнительно усилено добавлением абразива с мелкими частицами, который может действовать так, что способствует заполнению микротрещин в эмали и микроканалцев в dentine.

5 Присутствие основной аминокислоты, как также неожиданно обнаружено, снижает адгезию бактерий на поверхности зубов, особенно когда основная аминокислота представлена в комбинации с анионным ПАВ. Комбинация основной аминокислоты и анионного ПАВ и/или анионного полимера, например ПВМ/МК (PVM/MA), повышает также доставку антимикробных средств, особенно триклозана.

10 Данное изобретение, таким образом, включает в себя также способы (i) снижения или подавления образования кариеса зубов, (ii) снижения, восстановления после или замедления образования предкариозных повреждений эмали, например, которые определены количественной оценкой по индуцируемой светом флуоресценции (QLF; КСФ) или оценкой кариеса по электропроводности (ЕСМ; ОКЭ), (iii) снижения или замедления деминерализации и стимуляции реминерализации зубов, (iv) снижения гиперчувствительности зубов, (v) снижения или замедления возникновения гингивита, (vi) стимуляции заживления ран или порезов во рту, (vii) снижения уровней продуцирующих кислоту бактерий, (viii) повышения относительных уровней аргинолитических бактерий, (ix) подавления образования микробной биопленки в ротовой полости, (x) формирования и/или сохранения рН налета на уровнях, по меньшей мере, рН примерно 5,5 после сахарной провокации, (xi) снижения массы налета, (xii) снижения сухости во рту, (xiii) снижения эрозии, (xiv) отбеливания зубов, (xv) иммунизации или защиты зубов от кариогенных бактерий, (xvi) очищения зубов и полости рта и/или (xvii) стимуляции общего здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, путем снижения возможности системного инфицирования через ткани ротовой полости, включающие применение композиции данного изобретения для полости рта, например, путем применения композиции данного изобретения для полости рта у субъекта, нуждающегося в этом.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### Общее описание

Данное изобретение, таким образом, включает композицию для ухода за полостью рта (композиция 1.0), содержащую

35 i) эффективное количество основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли;

ii) фракцию мелких частиц, содержащую, по меньшей мере, примерно 5%, например, по меньшей мере, примерно 20% от массы, причем частицы имеют d50 менее примерно 5 мкм; и

40 iii) необязательно, дополнительно включающую эффективное количество источника фторида, например растворимой фторидной соли; например любую из следующих композиций:

1.0.1. Композиция 1.0, в которой основная аминокислота является аргинином, лизином, цитруллином, орнитинном, креатинином, гистидином, диаминобутановой кислотой, диаминопропионовой кислотой, их солями и/или их комбинациями.

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

50 1.0.3. Любая из предшествующих композиций, представленная в форме соли ди- или трипептида, содержащего основную аминокислоту.

1.0.4. Любая из предшествующих композиций, в которой основная аминокислота является аргинином, например L-аргинином.

1.0.5. Любая из предшествующих композиций, в которой основная аминокислота частично или полностью находится в форме соли.

1.0.6. Любая из предшествующих композиций, в которой основная аминокислота включает фосфат аргинина.

5 1.0.7. Любая из предшествующих композиций, в которой основная аминокислота включает гидрохлорид аргинина.

1.0.8. Любая из предшествующих композиций, в которой основная аминокислота включает сульфат аргинина.

10 1.0.9. Любая из предшествующих композиций, в которой основная аминокислота включает бикарбонат аргинина.

1.0.10. Любая из предшествующих композиций, в которой соль основной аминокислоты образуется *in situ* путем нейтрализации основной аминокислоты кислотой или солью кислоты.

15 1.0.11. Любая из предшествующих композиций, в которой соль основной аминокислоты образуется нейтрализацией основной аминокислоты с образованием предварительной смеси перед комбинированием с фторидной солью.

1.0.12. Любая из предшествующих композиций, в которой основная аминокислота присутствует в количестве, соответствующем от примерно 0,1 мас.% до примерно 15 мас.%, например от примерно 1 мас.% до примерно 10 мас.%, например от примерно 3 мас.% до примерно 10 мас.% от общей массы композиции, причем массу основной аминокислоты рассчитывают по форме свободного основания.

25 1.0.13. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в количестве примерно 7,5 мас.% от общей массы композиции.

1.0.14. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в количестве примерно 5 мас.% от общей массы композиции.

30 1.0.15. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в количестве примерно 3,75 мас.% от общей массы композиции.

1.0.16. Композиция 1.0.11, в которой основная аминокислота присутствует в количестве примерно 1,5 мас.% от общей массы композиции.

35 1.0.17. Любая из предшествующих композиций, в которой фторидная соль является фторидом олова, фторидом натрия, фторидом калия, монофторфосфатом натрия, фторсиликатом натрия, фторсиликатом аммония, фторидом амина (например, N'-октадецилтриметилендиамин-N,N,N'-трис(2-этанол)дигидрофторидом), фторидом аммония, фторидом титана, гексафторсульфатом и их комбинациями.

40 1.0.18. Любая из предшествующих композиций, в которой фторидная соль является фторфосфатом.

1.0.19. Любая из предшествующих композиций, в которой фторидная соль является монофторфосфатом натрия.

45 1.0.20. Любая из предшествующих композиций, в которой фторидная соль присутствует в количестве от примерно 0,01 мас.% до примерно 2 мас.% от общей массы композиции.

1.0.21. Любая из предшествующих композиций, в которой фторидная соль дает фторидный ион в количестве от примерно 0,1 мас.% до примерно 0,2 мас.% от общей массы композиции.

50 1.0.22. Любая из предшествующих композиций, в которой фторидная соль дает фторидный ион в количестве от примерно 50 до примерно 25000 м.д.

1.0.23. Любая из предшествующих композиций, которая является жидкостью для полоскания рта, содержащей от 100 до примерно 250 м.д. доступного фторидного

иона.

1.0.24. Любая из предшествующих композиций, которая представляет собой зубной порошок или зубную пасту, содержащую от примерно 750 до примерно 2000 м.д. доступного фторидного иона.

5 1.0.25. Любая из предшествующих композиций, причем данная композиция содержит от примерно 750 до примерно 2000 м.д. фторидного иона.

1.0.26. Любая из предшествующих композиций, причем данная композиция содержит от примерно 1000 до примерно 1500 м.д. фторидного иона.

10 1.0.27. Любая из предшествующих композиций, причем данная композиция содержит примерно 1450 м.д. фторидного иона.

1.0.28. Любая из предшествующих композиций, у которой рН составляет от примерно 6 до примерно 9, например между примерно 6,5 и 7,4 или между примерно 7,5 и примерно 9.

15 1.0.29. Любая из предшествующих композиций, у которой рН составляет от 6,5 до примерно 7,4.

1.0.30. Любая из предшествующих композиций, у которой рН является примерно нейтральным.

20 1.0.31. Любая из предшествующих композиций, у которой рН составляет от примерно 8,5 до примерно 9,5.

1.0.32. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая абразивное вещество или порошок.

25 1.0.33. Непосредственно предшествующая композиция, в которой абразивное вещество или порошок выбраны из бикарбоната натрия, фосфата кальция (например, дигидрат двухзамещенного фосфата кальция), сульфата кальция, осажденного карбоната кальция, диоксида кремния (например, гидратированной окиси кремния), оксида железа, оксида алюминия, перлита, частиц пластика, например полиэтилена, и их сочетаний.

30 1.0.34. Непосредственно предшествующая композиция, в которой абразивное вещество выбрано из фосфата кальция (например, дигидрата двухзамещенного фосфата кальция), сульфата кальция, осажденного карбоната кальция, диоксида кремния (например, гидратированного диоксида кремния), пиррофосфата кальция и их сочетаний.

35 1.0.35. Любая из предшествующих композиций, содержащая абразивное вещество в количестве от примерно 15 мас.% до примерно 70 мас.% от общей массы композиции.

40 1.0.36. Любая из предшествующих композиций, содержащая абразивную фракцию мелких частиц, по меньшей мере, в 5%, имеющую d50 менее чем 5 мкм.

1.0.37. Любая из предшествующих композиций, имеющая РАИД менее примерно 150.

1.0.38. Любая из предшествующих композиций, имеющая РАИД от примерно 30 до примерно 130.

45 1.0.39. Любая из предшествующих композиций, имеющая РАИД от примерно 30 до примерно 70.

50 1.0.40. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, примерно 5% мелких частиц синтетического аморфного диоксида кремния (d50 от примерно 3 до примерно 4 мкм).

1.0.41. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, 20% мелких частиц осажденного карбоната кальция (d50 от примерно 0,5 до примерно 3 мкм).

1.0.42. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая средство против образования зубного камня.

1.0.43. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая средство против образования зубного камня, которое является полифосфатом, например пирофосфатом, триполифосфатом или гексаметафосфатом, например, в форме соли натрия.

1.0.44. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, одно ПАВ.

1.0.45. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, одно ПАВ, выбранное из лаурилсульфата натрия, кокамидопропилбетаина и их сочетаний.

1.0.46. Любая из предшествующих композиций, содержащая анионное ПАВ.

1.0.47. Любая из предшествующих композиций, содержащая лаурилсульфат натрия.

1.0.48. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, одно увлажняющее вещество.

1.0.49. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, одно увлажняющее вещество, выбранное из глицерина, сорбита и их сочетаний.

1.0.50. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, один полимер.

1.0.51. Любая из предшествующих композиций, содержащая, по меньшей мере, один полимер, выбранный из полиэтиленгликолей, сополимеров поливинилметилового эфира и малеиновой кислоты, полисахаридов (например, производных целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлозы или полисахаридных камедей, например, ксантановой камеди или каррагенановой смолы) и их комбинаций.

1.0.52. Любая из предшествующих композиций, содержащая отрезки или фрагменты смол.

1.0.53. Любая из предшествующих композиций, содержащая вкусовую добавку, отдушку и/или красящее вещество.

1.0.54. Любая из предшествующих композиций, содержащая воду.

1.0.55. Любая из предшествующих композиций, содержащая антибактериальное средство.

1.0.56. Любая из предшествующих композиций, содержащая антибактериальное средство, выбранное из галогенированного дифенилового эфира (например, триклозан), растительных экстрактов и эфирных масел (например, экстракт розмарина, экстракт чая, экстракт магнолии, тимол, ментол, эвкалиптол, гераниол, карвактол, цитраль, гинокитол, катехол, метилсалицилат, эпигаллокатехингаллат, эпигаллокатехингалловая кислота, экстракт мисвак, экстракт облепихи), бисгуанидиновых антисептиков (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, повидонйода, делмопинола, салифлуора, ионов металла (например, соли цинка, например, цитрат цинка, соли олова, соли меди, соли железа), сангвинарина, прополиса и окислительных средств (например, перекись водорода, забуференный пероксиборат натрия или пероксикарбонат), фталевой кислоты и ее солей, моноперфталевой кислоты и ее солей и сложных эфиров, аскорбилстеарата, олеилсаркозина, алкилсульфата, диоктилсульфосукцината, салициланилида, домифенбромида, делмопинола, октапинола и других пиперидинопроизводных, композиций ницина, хлоритных солей и смесей любых из предшествующих.

1.0.57. Любая из предшествующих композиций, содержащая противовоспалительное соединение, например ингибитор, по меньшей мере, одного из провоспалительных факторов хозяина, выбранных из матриксных металлопротеиназ (ММП; ММР), циклооксигеназ (ЦОГ; СОХ), ПГЕ<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-1β превращающего фермента (ИПФ; ICE), фактора трансформации роста β1 (ФТРβ1; TGF-β1), индуцируемой синтазы оксида азота (иNOс; iNOS), гиалуронидазы, катепсинов, ядерного фактора каппа В (ЯФ-кВ; NF-кВ) и ассоциируемой с рецепторами ИЛ-1 киназы (IRAK), например, выбранное из аспирина, кеторолака, флурбипрофена, ибупрофена, напроксена, индометацина, аспирина, кетопрофена, пироксикама, меклофенаминовой кислоты, нордигидрогуайаретовой кислоты и их смесей.

1.0.58. Любая из предшествующих композиций, содержащая антиоксидант, например выбранный из группы, состоящей из кофермента Q10, PQQ, витамина С, витамина Е, витамина А, анетолдитиотиона и их смесей.

1.0.59. Любая из предшествующих композиций, содержащая триклозан.

1.0.60. Любая из предшествующих композиций, содержащая антибактериальное средство в количестве от примерно 0,01 до примерно 5 мас.% от общей массы композиции.

1.0.61. Любая из предшествующих композиций, содержащая триклозан в количестве от примерно 0,01 до примерно 1 мас.% от общей массы композиции.

1.0.62. Любая из предшествующих композиций, содержащая триклозан в количестве примерно 0,3% от общей массы композиции.

1.0.63. Любая из предшествующих композиций, содержащая триклозан и источник иона Zn<sup>2+</sup>, например цитрат цинка.

1.0.64. Любая из предшествующих композиций, содержащая отбеливающее средство.

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

1.0.66. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая перекись водорода или источник перекиси водорода, например пероксид мочевины или пероксидные соль или комплекс (например, такие как пероксифосфатные, пероксикарбонатные, перборатные, пероксисиликатные или персульфатные соли: например, пероксифосфат кальция, перборат натрия, карбонатпероксид натрия, пероксифосфат натрия и персульфат калия) или полимерные комплексы пероксида водорода, такие как полимерные комплексы перекиси водорода-поливинилпирролидона.

1.0.67. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая источник кальция и фосфата, выбранные из (i) комплексов кальция-стекла, например натрийфосфосиликаты кальция и (ii) кальций-протеиновые комплексы, например казеинфосфопептид-аморфный фосфат кальция.

1.0.68. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая растворимую кальциевую соль, например выбранную из сульфата кальция, хлорида кальция, нитрата кальция, ацетата кальция, лактата кальция и их комбинаций.

1.0.69. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая средство, которое мешает фиксации или предотвращает фиксацию бактерий, например солброл или хитозан.

1.0.70. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая

физиологически приемлемую соль калия, например нитрат калия, цитрат калия или хлорид калия, в количестве, эффективном для снижения чувствительности дентина.

1.0.71. Любая из предшествующих композиций, содержащая от от примерно 0,1% до примерно 7,5% физиологически приемлемой соли калия, например нитрата калия и/или хлорида калия.

1.0.72. Любая из предшествующих композиций, в которой соль основной аминокислоты является бикарбонатом аргинина, фторид представлен монофторфосфатом натрия и абразивное вещество является осажденным карбонатом кальция.

1.0.73. Любая из предшествующих композиций, в которой соль основной аминокислоты является бикарбонатом аргинина, фторид представлен монофторфосфатом натрия и абразивное вещество является диоксидом кремния.

1.0.74. Любая из предшествующих композиций, эффективная при применении в полости рта, например, при чистке щеткой, для (i) снижения образования полостей в зубах, (ii) снижения, восстановления после или отдаления образования предкариозных повреждений эмали, например, при выявлении количественной оценкой по индуцируемой светом флуоресценции (КСФ; QLF) или оценкой кариеса по электропроводности (ЕСМ; ОКЭ), (iii) снижения или подавления деминерализации и стимуляции реминерализации зубов, (iv) снижения гиперчувствительности зубов, (v) снижения или подавления формирования гингивита, (vi) стимуляции заживления ран (язв) или порезов во рту, (vii) снижения уровней продуцирующих кислоту бактерий, (viii) повышения относительных уровней аргинолитических бактерий, (ix) подавления формирования микробной биопленки в полости рта, (x) создания и/или поддержания рН налета на уровнях, по меньшей мере, рН 5,5 после сахарной провокации, (xi) снижения массы налета, (xii) снижения сухости во рту, (xiii) очищения зубов и полости рта, (xiv) снижения эрозии, (xv) отбеливания зубов и/или (xvi) иммунизации зубов от кариогенных бактерий.

1.0.75. Композиция, полученная или получаемая путем объединения ингредиентов, которые представлены в любой из предшествующих композиций.

1.0.76. Любая из предшествующих композиций в форме, выбранной из жидкости для полоскания рта, зубной пасты, зубного геля, зубного порошка, неабразивного геля, мусса, пены, аэрозольной композиции для рта, лепешки, таблетки для полости рта, приспособления для ухода за зубами и продукта для ухода за домашними животными.

1.0.77. Любая из предшествующих композиций, причем данная композиция является зубной пастой.

1.0.78. Любая из предшествующих композиций, причем данная композиция является зубной пастой, необязательно дополнительно содержащей одно или более из: воды, абразивных веществ, ПАВ, пенообразующих веществ, витаминов, полимеров, ферментов, увлажняющих веществ, загустителей, антимикробных средств, консервантов, вкусовых добавок, красителей и/или их сочетаний.

1.0.79. Любая из предшествующих композиций с 1.0 по 1.0.76, которая является жидкостью для полоскания рта.

В другом воплощении изобретение представляет композицию данного изобретения (композиция 1.1), например, по любому из предшествующих вариантов композиций 1.0-1.0.79, содержащую

i) эффективное количество основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли;

ii) эффективное количество источника фторида, например растворимой фторидной

соли;

iii) анионное ПАВ, например лаурилсульфат натрия.

В еще одном воплощении изобретение представляет композицию данного изобретения (композиция 1.2), например, по любому из предшествующих вариантов

композиций 1.0-1.0.79, содержащую

i) эффективное количество основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли;

ii) эффективное количество источника фторида, например растворимой фторидной соли;

iii) анионное ПАВ, например лаурилсульфат натрия;

iv) анионный полимер, например сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида;

v) антибактериальное вещество, например триклозан.

В еще одном воплощении изобретение представляет композицию данного изобретения (композиция 1.3), например, по любому из предшествующих вариантов композиций 1.0-1.0.79, содержащую

i) эффективное количество основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли;

ii) эффективное количество источника фторида, например растворимой фторидной соли; и

iii) абразивное вещество, состоящее из мелких частиц, имеющих РАИД менее примерно 160, например от примерно 30 до примерно 130, например, содержащее, по меньшей мере, примерно 5% абразивного вещества, имеющего d50 менее примерно 5 микрометров, например диоксид кремния, имеющий d50 от примерно 3 до примерно 4 мкм, или осажденный карбонат кальция, имеющий d50 от примерно 0,5 до примерно 3 мкм.

В еще одном воплощении данное изобретение представляет способ (способ 2) для улучшения здоровья полости рта, включающий применение эффективного количества композиции для полости рта по любому из воплощений композиции 1.0, 1.1, 1.2, 1.3 или 1.4 в полости рта у субъекта, нуждающегося в этом, например способ для

i) снижения или подавления образования кариеса зубов,

ii) снижения, восстановления после или подавления образования предкариозных повреждений эмали, например тех, которые обнаруживают количественной оценкой по индуцируемой светом флуоресценции (QLF; КСФ) или оценкой кариеса по электропроводности (ЕСМ; ОКЭ),

iii) снижения или подавления деминерализации и стимуляции реминерализации зубов,

iv) снижения гиперчувствительности зубов,

v) снижения или подавления гингивита,

vi) стимуляции заживления ран (язв) или порезов во рту,

vii) снижения уровней продуцирующих кислот бактерий,

viii) повышения относительных уровней аргинолитических бактерий,

ix) подавления образования микробной биопленки в полости рта,

x) повышения и/или сохранения рН налета на уровнях, по меньшей мере, рН примерно 5,5 после сахарной провокации,

xi) снижения формирования (увеличения) налета,

xii) снижения эрозии,

xiii) отбеливания зубов,

xiv) улучшения общего состояния здоровья,

xv) иммунизации или защиты зубов против кариогенных бактерий и/или очистки зубов и полости рта.

Данное изобретение, кроме того, включает использование аргинина в производстве композиции данного изобретения, например для использования по любому из указаний, представленных для способа 2.

Данное изобретение, кроме того, включает композицию для ухода за полостью рта, содержащую основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли, и абразивное вещество, причем абразивное вещество включает фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, примерно 5% от общей массы композиции, причем частицы фракции мелких частиц имеют  $d_{50}$  менее 5 мкм, для использования при лечении чувствительных зубов в полости рта пациента. Неожиданно было обнаружено, что такая композиция, включающая комбинацию основной аминокислоты и фракции из мелких частиц абразивного вещества, проявляет свойство закрытия (дефектов) дентина зубов.

Данное изобретение, кроме того, представляет композицию для ухода за полостью рта, содержащую основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли, и фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, примерно 5% композиции по массе, причем частицы фракции мелких частиц имеют  $d_{50}$  менее 5 мкм для усиления свойства закрытия дефектов дентина в полости рта пациента.

Данное изобретение, кроме того, представляет применение основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли в композиции для ухода за полостью рта, содержащую фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, 5% от композиции по массе, причем частицы фракции мелких частиц имеют  $d_{50}$  менее 5 мкм для усиления свойства закрытия дефектов дентина в полости рта пациента.

Данное изобретение, кроме того, представляет применение основной аминокислоты в свободной форме или в форме соли для производства лекарственного средства, которое включает фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, 5% по массе от лечебного средства, причем частицы фракции мелких частиц имеют  $d_{50}$  менее 5 мкм для усиления свойства закрытия дефектов дентина в полости рта пациента.

Данное изобретение, кроме того, представляет способ лечения чувствительных зубов в полости рта, причем данный способ включает лечение полости рта пациента с помощью композиции, содержащей основную аминокислоту в свободной форме или в форме соли и фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, 5% от композиции по массе, причем частицы фракции мелких частиц имеют  $d_{50}$  менее 5 мкм для усиления свойства закрытия дефектов дентина в полости рта пациента.

Поэтому специалист в области составов для ухода за полостью рта может увидеть, что неожиданный технический эффект и преимущество усиленного свойства закрытия дефектов дентина чувствительных зубов может быть результатом состава и применения композиции для ухода за полостью рта, например зубного порошка или зубной пасты, в соответствии с одним или более из аспектов данного изобретения, которые направлены на получение комбинаций активных компонентов или ингредиентов и, предпочтительно, на обеспечение их соответствующего количества в композиции.

Уровни активных ингредиентов будут меняться в зависимости от природы системы доставки и конкретного активного вещества. Например, основная аминокислота может присутствовать на уровнях от, например, примерно 0,1 до примерно 20 мас.% (выраженных на массу в свободной форме), например от примерно 0,1 до примерно 3 мас.% для жидкости для полоскания рта, например от примерно 1 до примерно 10

мас.% для потребительской зубной пасты или от примерно 7 до примерно 20 мас.% для профессионального или прописываемого для лечения продукта. Фторид может присутствовать на уровне, например от примерно 25 до примерно 10000 м.д., например, от примерно 25 до примерно 250 м.д. для жидкости для полоскания рта, от примерно 750 до примерно 2000 м.д. для потребительской зубной пасты или от примерно 2000 до примерно 10000 м.д. для профессионального или прописываемого для лечения продукта. Уровни антибактериального вещества будут меняться подобно уровням, используемым в зубной пасте, составляя, например, от примерно в 5 до примерно в 15 раз выше используемых в жидкости для полоскания рта. Например, жидкость для полоскания рта может содержать, например, примерно 0,03 мас.% триклозана, тогда как зубная паста может содержать примерно 0,3% триклозана.

#### Основные аминокислоты

Основные аминокислоты, которые можно использовать в композициях и при способах данного изобретения, включают не только основные аминокислоты природного происхождения, такие как аргинин, лизин и гистидин, но также любые основные аминокислоты, имеющие карбоксильную группу и аминогруппу в молекуле, которые являются водорастворимыми и дают водный раствор с рН, равным примерно 7 или более.

Соответственно, основные аминокислоты включают, но не ограничиваются этим, аргинин, лизин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоту, диаминопропионовую кислоту, их соли или их сочетания. В конкретном воплощении основные аминокислоты выбраны из аргинина, цитруллина и орнитина.

В определенных воплощениях основной аминокислотой является аргинин, например L-аргинин или его соль.

В некоторых воплощениях основная аминокислота включает, по меньшей мере, одно промежуточное соединение, продуцируемое в аргининдеиминазной системе. Промежуточные соединения, продуцируемые в аргининдеиминазной системе, могут применяться в композиции для ухода за полостью рта с получением нейтрализации налета для сдерживания развития и/или профилактики кариеса. Аргинин является природной основной аминокислотой, которую можно обнаружить в полости рта. Аргинин во рту может использоваться некоторыми штаммами бактерий зубного налета, такими как *S.sanguis*, *S.gordonii*, *S.parasanguis*, *S.rattus*, *S.milleri*, *S.anginosus*, *S.faecalis*, *A.naeslundii*, *A.odonolyticus*, *L.cellobiosus*, *L.brevis*, *L.fermentum*, *P.gingivalis* и *T.denticola*, для их выживания. Такие микроорганизмы могут погибнуть в кислой среде, которая может присутствовать в областях, близких к поверхности зубов, где ацидогенные и ацидофильные кариогенные штаммы могут использовать сахара с продуцированием органических кислот. Таким образом, эти аргинолитические штаммы могут разлагать аргинин до аммиака с получением щелочности для выживания и, кроме того, буфера для налета и образуют враждебную среду для кариогенных систем.

Такие аргинолитические микроорганизмы могут катаболизировать аргинин с помощью системы ферментов внутриклеточного метаболического пути, называемой «аргининдеиминазной системой», посредством которой при метаболизме образуются промежуточные соединения. При этом метаболическом пути L-аргинин может разлагаться до L-цитруллина и аммиака с помощью аргининдеиминазы. L-цитруллин затем может разлагаться орнитантранскарбамилазой в присутствии неорганического фосфата до L-орнитина и карбамилфосфата. Карбаматкиназа затем может разрушать карбамилфосфат с образованием еще одной молекулы аммиака и диоксида углерода,

и при этом процессе образуется также АТФ (аденозин-5'-трифосфат). АТФ может использоваться аргинолитическими бактериями в качестве источника энергии для роста. Соответственно, при ее использовании, аргининдеиминазная система может давать две молекулы аммиака.

5 Было обнаружено, что при некоторых воплощениях аммиак может помочь в нейтрализации pH налета во рту со сдерживанием развития и/или профилактикой кариеса зубов.

10 Композиция для ухода за полостью рта при некоторых воплощениях данного изобретения может включать промежуточные соединения, продуцируемые аргининдеиминазной системой. Такие промежуточные соединения могут включать цитруллин, орнитин и карбамилфосфат. При некоторых воплощениях другая композиция для ухода за полостью рта включает цитруллин. При некоторых воплощениях другая композиция для ухода за полостью рта включает орнитин. При некоторых воплощениях другая композиция для ухода за полостью рта включает карбамилфосфат. В других воплощениях композиция для ухода за полостью рта включает любую комбинацию цитруллина, орнитина, карбамилфосфата и/или других промежуточных соединений, продуцируемых аргининдеиминазной системой.

15 Композиция для ухода за полостью рта может включать описанные выше промежуточные соединения в эффективном количестве. При некоторых воплощениях композиция для ухода за полостью рта включает от примерно 1 ммоль/л до примерно 10 ммоль/л промежуточного соединения. При других воплощениях композиция для ухода за полостью рта включает от примерно 3 ммоль/л до примерно 7 ммоль/л промежуточного соединения. При других воплощениях композиция для ухода за полостью рта включает примерно 5 ммоль/л промежуточного соединения.

20 Композиции данного изобретения предназначены для местного применения во рту, и поэтому соли для применения по данному изобретению должны быть безопасными для такого применения в представленных количествах и концентрациях. Подходящие соли включают соли, которые известны специалистам в данной области как фармацевтически приемлемые соли и обычно считаются физиологически приемлемыми в представленных количествах и концентрациях. Физиологически приемлемые соли включают получаемые с фармацевтически приемлемыми неорганическими или органическими кислотами или основаниями, например, соли с присоединением кислоты, образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например гидрохлоридная или бромидная соль, и соли с присоединением основания, образуемые основаниями, которые образуют физиологически приемлемый катион, например те, которые получают со щелочными металлами, такими как калий и натрий, или щелочноземельными металлами, такими как кальций и магний. Физиологически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных методик, известных специалистам, например путем взаимодействия достаточно щелочного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, дающей физиологически приемлемый анион.

30 В разных воплощениях основная аминокислота присутствует в количестве, составляющем от примерно 0,5 мас.% до примерно 20 мас.% от общей массы композиции, от примерно 1 мас.% до примерно 10 мас.% от общей массы композиции, например, примерно 1,5 мас.%, примерно 3,75 мас.%, примерно 5 мас.% или примерно 7,5 мас.% от общей массы композиции.

45 РАИД (RDA): РАИД представляет собой аббревиатуру для абразивного износа

дентина по радиоактивному методу, относительной оценки абразивности. Обычно, извлеченные человеческие зубы или зубы крупного рогатого скота облучают в нейронном потоке, помещают в метилметакрилат (костный клей), снимают эмаль, вставляют в щеточную машину, чистят четкой по стандартам Американской Ассоциации Стоматологов (American Dental Association (ADA)) (стандартная зубная щетка, давление 150 г, 1500 ходов, густая суспензия 4 к 1 вода:зубная паста). Затем измеряют и регистрируют радиоактивность воды после смывания. Для контроля эксперимента испытание повторяют с эталонной пастой ADA, изготовленной из пирофосфата кальция, причем это измерение давало значение, равное 100, для калибровки относительной шкалы.

#### Источник фторида

Композиции для ухода за полостью рта могут дополнительно включать один или более из источников иона фтора, например растворимые фторидные соли. Широкий ряд дающих фторидный ион веществ можно использовать в качестве источников растворимых фторидов в данных композициях. Примеры подходящих дающих фторидный ион веществ найдены в патентах US 3535421 Bruner et al.; US 4885155, Pagan, Jr. et al. и US 3678154, Widder et al., включенных сюда путем ссылки.

Типичные примеры источников фторидного иона включают, но не ограничиваются этим, фторид олова, фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, фторид амина, фторид аммония и их сочетания. В определенных воплощениях источник фторидного иона включает фторид олова, фторид натрия, монофторфосфат натрия, а также их смеси.

В определенных воплощениях композиция для ухода за полостью рта данного изобретения может также содержать источник фторидных ионов или дающий фтор ингредиент в количествах, достаточных для обеспечения от примерно 25 м.д. до 25000 м.д. фторидных ионов, обычно, по меньшей мере, примерно 500 м.д., например примерно от 500 до примерно 2000 м.д., например от примерно 1000 до примерно 1600 м.д., например примерно 1450 м.д. Соответствующий уровень фторида будет зависеть от конкретного применения. Жидкость для полоскания рта, например, должна обычно содержать от примерно 100 до примерно 250 м.д. фторида. Зубная паста для обычного потребительского использования должна обычно содержать от примерно 1000 до примерно 1500 м.д., причем детская зубная паста содержит несколько меньше. Чистящее средство или покрытие для профессионального применения могли бы содержать такое большое количество, как 5000 или даже 25000 м.д. фторида.

Источники фторидного иона могут быть добавлены в композиции данного изобретения на уровне от примерно 0,01 мас.% до примерно 10 мас.% в одном из воплощений, или от примерно 0,03 мас.% до примерно 5 мас.%, а в другом воплощении от примерно 0,1 мас.% до примерно 1 мас.% по массе от композиции в целом в другом воплощении. Масса фторидных солей для получения соответствующего уровня фторидного иона будет очевидно изменяться в зависимости от массы противоиона в данной соли.

Когда композиция содержит бикарбонат кальция, монофторфосфат натрия предпочтительнее фторида натрия по соображениям стабильности.

#### Абразивные вещества

Композиции данного изобретения могут содержать абразив из осажденного карбоната кальция (ОКК), абразив из фосфата кальция, например трехзамещенный фосфат кальция ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), гидроксипатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) или дигидрат

двухзамещенного фосфата кальция ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , иногда также обозначаемый здесь DiCal) или пирофосфат кальция. Альтернативно, в качестве абразива может быть использован карбонат кальция, а в частности, осажденный карбонат кальция.

5 Данные композиции могут включать один или более из дополнительных абразивных веществ, например абразивы из диоксида кремния, такие как осажденный диоксид кремния, имеющий средний размер частиц до 20 мкм, такой как Zeodent 115<sup>®</sup>, поставляемый на рынок J.M. Huber. Другие применимые абразивы включают также  
10 метафосфат натрия, метафосфат калия, силикат алюминия, кальцинированную окись алюминия, бентонит или другие кремнеземные вещества или их комбинации.

Применимые здесь абразивные полирующие вещества из диоксида кремния, а также другие абразивы обычно имеют средний размер частиц между примерно 0,1 и примерно 30 мкм, примерно 5 и примерно 15 мкм. Абразивы из диоксида кремния  
15 могут быть из осажденного диоксида кремния или силикагелей, таких как силикаксерогели, описанные в патентах US 3538230, Pader et al. и US 3862307, Digiulio, оба включены сюда путем ссылки. Конкретные силикаксерогели поступают на рынок под торговым названием Syloid<sup>®</sup> W.R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Материалы из осажденного диоксида кремния включают те, которые поставляет на  
20 рынок J.M. Huber Corp. под торговым названием Zeodent<sup>®</sup>, включая диоксид кремния, имеющий обозначения Zeodent 115 и 119. Эти абразивы из диоксида кремния описаны в патенте US 4340583, Wason, включенном сюда в виде ссылки.

В некоторых воплощениях абразивные вещества, применимые на практике в  
25 композициях для ухода за полостью рта в соответствии с данным изобретением, включают силикагели и осажденный аморфный диоксид кремния, имеющие значение поглощения масла, составляющее примерно менее  $100 \text{ см}^3/100 \text{ г}$  диоксида кремния и в интервале от примерно  $45 \text{ см}^3/100 \text{ г}$  до примерно  $70 \text{ см}^3/100 \text{ г}$  диоксида кремния. Значения поглощения масла количественно определяют с использованием  
30 метода ASTA Rub-Out D281. В некоторых воплощениях диоксид кремния имеет коллоидные частицы со средним размером частиц от примерно 3 мкм до примерно 12 мкм и от примерно 5 мкм до примерно 10 мкм.

В конкретных воплощениях абразивные вещества содержат большую фракцию  
35 очень мелких частиц, например имеющих  $d_{50}$  менее 5 мкм. Например, диоксид кремния с мелкими частицами (SPS) имеет  $d_{50}$  от примерно 3 до примерно 4 мкм, например, Sorbosil AC43<sup>®</sup> (Ineos). Такие мелкие частицы особенно пригодны для композиций, направленных на снижение гиперчувствительности. Компонент из  
40 мелких частиц может присутствовать в комбинации со вторым абразивом с более крупными частицами. В некоторых воплощениях, например, композиция содержит от примерно 5 до примерно 25% мелких частиц, например, SPS и от примерно 10 до примерно 30% обычного абразивного вещества.

Абразивы из диоксида кремния с низким поглощением масла, особенно пригодные  
45 для практического применения по данному изобретению, поставляет на рынок под торговым названием Sylodent XWA<sup>®</sup> Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent 650 XWA<sup>®</sup>, гидрогель диоксида кремния, образованный из частиц коллоидного диоксида кремния, имеющий содержание воды примерно 29%  
50 по массе, со средним размером от примерно 7 до примерно 10 мкм в диаметре и поглощением масла менее примерно  $70 \text{ см}^3/100 \text{ г}$  диоксида кремния, является примером абразивного вещества с низким поглощением масла, применимым при практическом осуществлении данного изобретения. Абразивное вещество

присутствует в композиции для ухода за полостью рта данного изобретения в концентрации от примерно 10 до примерно 60% по массе, в другом воплощении от примерно 20 до примерно 45% по массе и в еще одном воплощении от примерно 30 до примерно 50% по массе.

5 В некоторых воплощениях основная аминокислота включена в композицию средства для чистки зубов, имеющую базовый состав, включающий карбонат кальция, а в частности осажденный карбонат кальция, в качестве абразивного средства. L-аргинин и соли аргинина, такие как бикарбонат аргинина, сами отчетливо горькие по  
10 вкусу и в водном растворе могут также придавать рыбный вкус. Поэтому, предполагалось, что, когда L-аргинин или соли аргинина включены в продукты для ухода за полостью рта, такие как композиции для чистки зубов, в эффективных концентрациях, для придания антикавернозной эффективности и для снижения чувствительности, обычно в количестве от 2 до 10 мас.% от массы композиции для  
15 чистки зубов в целом, этот вкус и ощущение во рту от композиций для чистки зубов были бы ухудшены по сравнению с той же композицией без добавления L-аргинина или солей аргинина.

Однако неожиданно было обнаружено в соответствии с этим аспектом данного  
20 изобретения, что добавление L-аргинина или солей аргинина к базовой композиции средства для чистки зубов, включающей карбонат кальция, может обеспечивать значительное улучшение характеристик вкуса и ощущения во рту композиции для чистки зубов и повышение общей приемлемости продукта для покупателя.

#### Средства для повышения пенообразования

25 Композиции для ухода за полостью рта данного изобретения могут также включать средство для повышения количества пены, которая образуется, когда происходит чистка щеткой в полости рта.

Иллюстративными примерами средств, которые повышают количество пены,  
30 включают, но не ограничиваются этим, полиоксиэтилен и некоторые полимеры, включая, но не ограничивая этим, альгинатные полимеры.

Полиоксиэтилен может повышать количество пены и густоту пены, образуемой компонентом основы для композиции для ухода за полостью рта данного изобретения. Полиоксиэтилен также общеизвестен как полиэтиленгликоль («ПЭГ») или полиэтиленоксид. Полиоксиэтилены, пригодные для данного изобретения, обычно имеют молекулярную массу от примерно 200000 до примерно 7000000. В одном из воплощений молекулярная масса обычно составляет от примерно 600000 до примерно 2000000, а в другом воплощении - от примерно 800000 до примерно 1000000.  
40 Polyox<sup>®</sup> является торговым названием для полиоксиэтилена с высокой молекулярной массой, производимого Union Carbide.

Полиоксиэтилен может присутствовать в количестве от примерно 1% до примерно 90%, в одном из воплощений - от примерно 5% до примерно 50%, а в другом воплощении - от примерно 10% до примерно 20% по массе от компонента основы  
45 композиций для ухода за полостью рта данного изобретения. Дозировка пенообразующего вещества в композиции для ухода за полостью рта (т.е. единственная доза) составляет от примерно 0,01 до примерно 0,9% по массе, от примерно 0,05 до примерно 0,5% по массе, а в другом воплощении - от примерно 0,1 до примерно 0,2% по массе.  
50

#### Поверхностно-активные вещества

Другим веществом, необязательно включаемым в композицию для ухода за полостью рта данного изобретения, является поверхностно-активное вещество (ПАВ)

или смесь совместимых ПАВ. Подходящими ПАВ являются те, которые достаточно стабильны в широком интервале рН, например анионные, катионные, неионные или цвиттерионные ПАВ.

5 Подходящие ПАВ описаны более полно, например, в патентах US 3959458 Agricola et al.; US 3937807, Naefele; US 4051234 Gieske et al., которые включены сюда путем ссылки.

10 В некоторых воплощениях анионные ПАВ, применимые здесь, включают водорастворимые соли алкилсульфатов, имеющие от примерно 10 до примерно 18 атомов углерода в алкильном радикале, и водорастворимые соли сульфонированных моноглицеридов жирных кислот, имеющие от примерно 10 до примерно 18 атомов углерода. Лаурилсульфат натрия, лауроилсаркозинат натрия и кокосовые моноглицеридсульфонаты натрия являются примерами анионных ПАВ этого типа. Могут также использоваться смеси анионных ПАВ.

15 В другом воплощении катионные ПАВ, применимые в данном изобретении, могут быть в широком смысле определены как производные алифатических соединений четвертичного аммония, имеющие одну длинную алкильную цепь, содержащую от примерно 8 до примерно 18 атомов углерода, такие как лаурилтриметиламмония хлорид, цетилпиридиния хлорид, цетилтриметиламмония бромид, диизобутилфеноксипиридиния хлорид, кокосовые алкилтриметиламмония нитрит, цетилпиридиния фторид и их смеси.

Иллюстративными катионными ПАВ являются фториды четвертичного аммония, описанные в патенте US 3535421 Briner et al., включенном сюда в виде ссылки.

25 Некоторые катионные ПАВ могут также действовать в композициях как бактерицидные вещества.

Иллюстративными неионными ПАВ, которые можно использовать в данных композициях данного изобретения, можно в широком смысле дать определение как соединениям, получаемым путем конденсации алкиленоксидных групп (гидрофильных по природе) с органическим гидрофобным соединением, которое может быть алифатическим или алкилароматическим по природе. Примеры подходящих неионных ПАВ включают, но не ограничиваются этим, Pluronic, полиэтиленоксидные конденсаты алкилфенолов, продуктов, получаемых конденсацией этиленоксида с продуктом реакции пропиленоксида и этилендиамина, этиленоксидные конденсаты алифатических спиртов, оксиды третичных аминов с длинной цепью, третичные фосфиноксиды с длинной цепью, диалкилсульфоксиды с длинной цепью и смеси таких веществ.

40 В некоторых воплощениях цвиттерионные синтетические ПАВ, применимые в данном изобретении, можно в широком смысле описать как производные алифатических соединений четвертичного аммония, фосфония и сульфония, в который алифатические радикалы могут быть с прямой или разветвленной цепью, и причем один из алифатических заместителей содержит от примерно 8 до примерно 18 атомов углерода, и один содержит анионную солибилизирующую в воде группу, например карбокси, сульфонатную, сульфатную, фосфатную или фосфонатную.

Иллюстративные примеры ПАВ, подходящие для включения в композицию, включают, но не ограничиваются этим, алкилсульфат натрия, лауроилсаркозинат натрия, амидопропилбетаин кокосового масла и полисорбат 20 и их комбинации.

50 В конкретном воплощении композиция данного изобретения содержит анионное ПАВ, например лаурилсульфат натрия.

ПАВ или смеси совместимых ПАВ могут присутствовать в композициях данного

изобретения в количестве от примерно 0,1% до примерно 5,0%, в другом воплощении - от примерно 0,3% до примерно 3,0% и в еще одном воплощении - от примерно 0,5% до примерно 2,0% по массе от композиции в целом.

#### Улучшающие вкус и запах вещества

5 Композиции для ухода за полостью рта данного изобретения могут также включать улучшающие вкус и запах вещества. Улучшающие вкус и запах вещества, которые используют при практическом осуществлении данного изобретения, включают, но не ограничиваются этим, эфирные масла, а также различные  
10 улучшающие вкус и запах альдегиды, сложные эфиры, спирты и подобные вещества. Примеры эфирных масел включают масла курчавой мяты, перечной мяты, гаультерии, сассафраса, гвоздики, шалфея, эвкалипта, майорана, циннамона, лимона, лайма, грейпфрута и апельсина. Также применимы такие химические вещества, как ментол,  
15 карвон и анетол. При некоторых воплощениях используются масла перечной мяты и кудрявой мяты.

Улучшающие вкус и запах вещества включают в композицию в концентрации от примерно 0,1 до примерно 5% по массе и от примерно 0,5 до примерно 1,5% по массе. Дозировка улучшающего вкус и запах вещества в конкретной дозе композиции для  
20 ухода за полостью рта (например, одной дозе) составляет от примерно 0,001 до примерно 0,05% по массе, а в другом воплощении от примерно 0,005 до примерно 0,015% по массе.

#### Хелатирующие средства

25 Композиции для ухода за полостью рта данного изобретения могут также, необязательно, включать одно или более из хелатирующих веществ, способных образовывать комплекс с кальцием, обнаруживаемым в клеточных стенках бактерий. Связывание этого кальция ослабляет бактериальную клеточную стенку и усиливает лизис бактерий.

30 Другая группа средств, пригодных для использования в качестве хелатирующих веществ в данном изобретении, представляет собой растворимые пирофосфаты. Пирофосфатные соли, используемые в данных композициях, могут быть любыми из пирофосфатных солей щелочных металлов. При некоторых воплощениях соли включают четырехзамещенный пирофосфат щелочного металла, двухзамещенный  
35 щелочным металлом дигидропирофосфат, трехзамещенный щелочным металлом моногидропирофосфат и их смеси, где щелочными металлами являются натрий и калий. Данные соли применимы как в их гидратированной, так и негидратированной формах. Эффективное количество пирофосфатной соли, применимое в данной  
40 композиции, обычно достаточно для получения, по меньшей мере, примерно 1,0 мас.% пирофосфатных ионов, от примерно 1,5 мас.% до примерно 6 мас.%, от примерно 3,5 мас.% до примерно 6 мас.% таких ионов.

#### Полимеры

45 Композиции для ухода за полостью рта данного изобретения также, необязательно, включают один или более из полимеров, таких как полиэтиленгликоли, сополимеры поливинилметилового эфира и малеиновой кислоты, полисахариды (например, производные целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлоза, или полисахаридные камеди, например, ксантановая камедь или каррагенановая камедь). Кислотные  
50 полимеры, например полиакрилатные гели, могут быть представлены в форме их свободных кислот или частично или полностью нейтрализованных водорастворимых солей щелочных металлов (например, калия и натрия) или аммония. Некоторые воплощения включают сополимеры от 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или

малеиновой кислоты с другим полимеризуемым этиленонасыщенным мономером, например метилвиниловый эфир (метоксиэтилен), имеющий молекулярную массу (ММ) от примерно 30000 до примерно 1000000. Эти сополимеры доступны для приобретения, например, в виде Gantrez AN 139 (ММ 500000), AN 119 (ММ 250000) и S-97 фармацевтической марки (ММ 70000) у GAF Chemicals Corporation.

Другие рабочие полимеры включают такие, как сополимеры 1:1 малеинового ангидрида с этилакрилатом, гидроксиметакрилатом, N-винил-2-пирролидоном или этилен, причем последний доступен для приобретения, например, в виде Monsanto ЕМА No. 1103. MB 10000 и ЕМА марки 61, и сополимеры акриловой кислоты с метил или гидроксиэтилметакрилатом, метил или этилакрилатом, изобутилвиниловым эфиром или N-винил-2-пирролидоном.

Обычно подходящими являются полимеризованные олефино- или этиленонасыщенные карбоновые кислоты, содержащие активированную межуглеродную олефиновую двойную связь и, по меньшей мере, одну карбоксильную группу, то есть кислоту, содержащую олефиновую двойную связь, которая легко функционирует при полимеризации из-за ее присутствия в молекуле мономера в альфа-бета-положении по отношению к карбоксильной группе или в виде части концевой метиленовой группировки. Иллюстративными для таких кислот являются акриловая, метакриловая, этакриловая, альфа-хлоракриловая, кротоновая, бета-акрилоксипропионовая, сорбиновая, альфа-хлорсорбиновая, циннамовая, бета-стирилакриловая, муконовая, итаконовая, цитраконовая, мезаконовая, глютаконовая, аконитовая, альфа-фенилакриловая, 2-бензилакриловая, 2-циклогексилакриловая, ангеликовая, умбелликовая, фумаровая, малеиновая кислоты и ангидриды. Другие разные олефиновые мономеры, сополимеризуемые с такими карбоксильными мономерами, включают винилацетат, винилхлорид, диметилмалеат и тому подобное. Сополимеры содержат достаточно групп карбоксильной соли для обеспечения растворимости в воде.

Дополнительная группа полимерных веществ включает композицию, содержащую гомополимеры замещенных акриламидов и/или гомополимеров ненасыщенных сульфоновых кислот и их солей, в частности, когда полимеры имеют в основе ненасыщенные сульфоновые кислоты, выбранные из акриламидоалкансульфоновые кислоты, такие как 2-акриламид-2-метилпропансульфоновая кислота, имеющая молекулярную массу от примерно 1000 до примерно 2000000, описанные в патенте US 4842847. Jun.27, 1989, Zahid, включенном сюда в виде ссылки.

Другая применимая группа полимерных веществ включает полиаминокислоты, особенно те, которые содержат пропорции анионных поверхностно-активных аминокислот, таких как аспарагиновая кислота, глютаминавая кислота и фосфосерин, которые описаны в патенте US 4866161, Sikes et al., включенном сюда в виде ссылки.

При изготовлении композиций для ухода за полостью рта иногда необходимо добавлять некоторый загуститель для получения желаемой консистенции или для стабилизации или улучшения действия композиции. В некоторых воплощениях загустителями являются карбоксивиниловые полимеры, каррагенан, гидроксиэтилцеллюлоза и водорастворимые соли эфиров целлюлозы, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза и натрийкарбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза. Могут быть также включены натуральные камеди, такие как карайя, аравийская камедь и камедь трагаканта. Можно также использовать коллоидный алюмосиликат магния или тонко измельченный диоксид кремния в качестве компонента композиции загустителя для дальнейшего улучшения текстуры композиции. При некоторых

воплощениях загустители используют в количестве от 0,5% до примерно 5,0% по массе от композиции в целом.

#### Ферменты

5 Композиции для ухода за полостью рта данного изобретения могут также включать один или более ферментов. Применимые ферменты включают любые из доступных протеаз, глюканогидролаз, эндогликозидаз, амилаз, мутаназ, липаз и муциназ или их совместимых смесей. В некоторых воплощениях фермент является протеазой, декстриназой, эндогликозидазой и мутаназой. В другом воплощении 10 фрагмент является папаином, эндогликозидазой или смесью декстриназы и мутаназы. Дополнительные ферменты, пригодные для использования по данному изобретению, описаны в патентах US 5000939, Dring et al., US 4992420; US 4355022; US 4154815; US 4058595; US 3991177 и US 3696191, все включены сюда путем ссылки. Фермент из смеси 15 нескольких совместимых ферментов в настоящем изобретении составляет от примерно 0,002% до примерно 2,0% в одном из воплощений или от примерно 0,05% до примерно 1,5% в другом воплощении или в еще одном воплощении от примерно 0,1% до примерно 0,5%.

#### Вода

20 Вода также может присутствовать в композициях для ухода за полостью рта данного изобретения. Вода, используемая для изготовления промышленно производимых композиций для ухода за полостью рта, должна быть деионизированной и свободной от органических примесей. Водой обычно доводят баланс композиций, и они включают от примерно 10% до примерно 90%, от 25 примерно 20% до примерно 60% или от примерно 10 до примерно 30% по массе от композиций для ухода за полостью рта. Это количество воды включает свободную воду, которую добавляют к тому количеству, которое вводят с другими веществами, так, как с сорбитом или другими компонентами по данному изобретению.

#### Увлажняющие вещества

30 В некоторых воплощениях в композиции для ухода за полостью рта также желательно включать увлажняющее вещество для предотвращения затвердевания композиции при нахождении в контакте с воздухом. Некоторые увлажняющие вещества могут также придавать желаемую сладость или вкус композициям для 35 чистки зубов. Увлажняющее вещество по чистой основе увлажняющего вещества, обычно включено в количестве от примерно 15% до примерно 70% в одном воплощении или от примерно 30% до примерно 65% в другом воплощении по массе от композиции для чистки зубов.

40 Подходящие увлажняющие вещества включают пищевые многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, ксилит, пропиленгликоль, а также другие полиолы и смеси этих увлажняющих веществ. Смеси глицерина и сорбита можно использовать при некоторых воплощениях здесь в качестве увлажняющего компонента композиций зубных паст.

45 В дополнение к описанным выше компонентам воплощения данного изобретения могут также включать ряд необязательных ингредиентов для чистки зубов, некоторые из которых описаны ниже.

50 Необязательные ингредиенты включают, например, но не ограничиваются этим, адгезивные вещества, мыльные вещества, вкусовые вещества, подсластители, дополнительные средства против образования налета, абразивные вещества и красители. Эти и другие необязательные компоненты дополнительно описаны в патентах US 5004597, Majeti; US 3959458, Agricola et al. и US 3937807, Haefele, все

включены сюда путем ссылки.

#### Способы получения

Композиции данного изобретения могут быть изготовлены с использованием методов, которые являются общепринятыми в области изготовления продуктов для ухода за полостью рта.

В одном из иллюстративных воплощений композицию для ухода за полостью рта изготавливают путем нейтрализации или частичной нейтрализации аргинина в фазе геля кислотой, например фосфорной кислотой, соляной кислотой или угольной кислотой, и смешивания с образованием предварительной смеси 1.

К предварительной смеси 1 добавляют такие активные вещества, как, например, витамины, СРС, фторид, абразивные вещества и другие желательные активные ингредиенты, и смешивают с образованием предварительной смеси 2.

Когда конечный продукт является зубной пастой, к предварительной смеси 2 добавляют основу зубной пасты, например двухзамещенный фосфат кальция, осажденный карбонат кальция и/или диоксид кремния, и перемешивают. Конечную густую суспензию формируют в продукт для ухода за полостью рта.

#### Применение композиции

Данное изобретение в аспекте его способа включает применение в полости рта эффективного количества описанных здесь композиций.

Композиции и способы по данному изобретению применимы в соответствии со способом для защиты зубов путем облегчения восстановления и реминерализации, в частности для снижения или подавления формирования кариеса зубов, снижения или подавления деминерализации и стимуляции реминерализации зубов, снижения гиперчувствительности зубов и снижения, восстановления после или подавления образования предкариозных повреждений эмали, например при обнаружении с количественной оценкой по индуцируемой светом флуоресценции (QLF; КСФ) или оценкой кариеса по электропроводности (ЕСМ; ОКЭ).

Количественная оценка по индуцируемой светом флуоресценции представляет собой флуоресценцию в видимом свете, которую можно обнаружить на ранних стадиях повреждения и длительно контролировать развитие или регрессию. Нормальные зубы флуоресцируют в видимом свете; деминерализованные зубы - нет, или это происходит только в меньшей степени. Область деминерализации может быть количественно оценена, и ее развитие может быть проконтролировано. Синий лазерный свет используют для того, чтобы вызвать аутофлуоресценцию зубов. Области, в которых есть потеря минералов, имеют более низкую флуоресценцию и выглядят темнее по сравнению со здоровой поверхностью зубов. Для количественной оценки флуоресценции исходя из белого пятна или области/объема, ассоциируемых с повреждением, используют соответствующее программное обеспечение. Обычно пациенты с существующими повреждениями в виде белого пятна привлекаются в качестве участников испытания. Оценку выполняют *in vivo* реальных зубов. Площадь/объем повреждения оценивают в начале клинического наблюдения. Снижение (улучшение в отношении) площади/объема повреждения оценивают в конце 6 месяцев использования продукта. Данные часто регистрируют в виде процента улучшения по сравнению с исходным состоянием.

Контроль кариеса по электропроводности представляет собой методику, используемую для оценки содержания минералов в зубах на основе электрического сопротивления. При измерении электропроводности используется тот факт, что заполненные жидкостью каналы при деминерализации и эрозии эмали проводят

электроток. Так как зуб теряет минералы, он начинает оказывать меньшее сопротивление электротоку из-за повышенной пористости. Поэтому повышение проводимости зубов пациента может указывать на деминерализацию. Обычно

5 проводят исследования поверхностей корней с существующим повреждением. Измерения выполняют *in vivo* у реальных зубов. Изменения электросопротивления выполняют до лечения и после 6 месяцев лечения. Кроме того, производят классическую оценку кариеса по поверхности корней с использованием тактильной пробы. Твердость определяется по трехоченочной шкале: твердая, плотная или  
10 мягкая. При этом типе исследования результаты обычно регистрируют в виде электрического сопротивления (чем выше число, тем лучше) для оценок ККЭ, и улучшение твердости повреждения на основе оценки тактильной пробы.

Композиции данного изобретения, таким образом, применимы при способе  
15 снижения предкариозных повреждений эмали (при оценке с помощью КСФ или ККЭ) по сравнению с композицией, в которой отсутствуют эффективные количества фтора и/или аргинина.

Композиции данного изобретения, кроме того, применимы при способах снижения уровня опасных бактерий в полости рта, например при способах снижения или  
20 замедления развития гингивита, снижения уровней продукции кислоты бактериями, повышения относительных уровней аргинолитических бактерий, подавления формирования микробной биопленки в полости рта, повышения и/или поддержания рН налета на уровне, по меньшей мере, рН 5,5 после провокации сахаром, снижения повышения налета и/или чистки зубов и полости рта.

25 И наконец, благодаря повышению рН во рту и и противодействию патогенным бактериям композиции данного изобретения применимы для стимуляции заживления язв или порезов во рту.

Улучшение здоровья полости рта оказывает благоприятное действие на общее  
30 состояние здоровья, так как ткани рта могут быть входными воротами для общих инфекций. Хорошее здоровье полости рта связано с общим здоровьем, включая здоровье сердечно-сосудистой системы. Композиции и способы данного изобретения дают особое благоприятное действие благодаря основным аминокислотам, в частности аргинину, являются источником азота, который обеспечивает  
35 метаболические пути синтеза NO, и, таким образом, усиливают микроциркуляцию в тканях полости рта. Получение менее кислой среды во рту также помогает снизить расстройство функций желудка и создает среду, менее благоприятную для *Helicobacter*, которые связаны с язвами кишечника. Аргинин, в частности, необходим для высокого  
40 уровня экспрессии специфических рецепторов иммунных клеток, например рецепторов Т-клеток, так что аргинин может усиливать эффективность иммунного ответа. Соединения и способы данного изобретения, таким образом, полезны для повышения общего здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы.

Композиции и способы по данному изобретению могут быть включены в  
45 композиции для ухода за полостью рта и зубов, такие как зубные пасты, прозрачные пасты, гели, жидкости для полоскания для рта, аэрозольные композиции и жевательные резинки.

В соответствии с описанием интервалы использованы как обозначение для  
50 описания каждого и любого значения, которое находится в рамках интервала. Любое значение в интервале может быть выбрано как конечное интервала. Кроме того, все источники, процитированные здесь, включены путем ссылки на них во всей полноте. При явлении противоречия в определении в описании данного изобретения, и

появлении этого с процитированным источником, руководствоваться данным описанием. Понятно, что когда описывают композиции, они могут быть описаны по их ингредиентам, что является обычным в данной специальности, несмотря на то что эти ингредиенты могут реагировать друг с другом в реальной композиции, когда его  
5 изготавливают, хранят и используют, и такие продукты, как подразумевается, охватывают описанные композиции.

Следующие примеры дополнительно описывают и демонстрируют иллюстративные воплощения в рамках объема данного изобретения. Примеры даны только для  
10 иллюстрации, а не предназначены в качестве ограничений данного изобретения, так как многие варианты возможны без выхода из его сущности и объема. Различные модификации данного изобретения, в дополнение к представленным здесь, должны быть очевидны для специалистов в данной области и, как подразумевается, попадают под действие прилагаемой формулы изобретения.

### ПРИМЕРЫ

#### Пример 1 - Испытание РАИД состава с карбонатами аргинина и кальция

Составы с природным карбонатом кальция проявляют высокие показатели при  
РАИД:

Состав А: Профилактическая паста:

31% Sylodent 756

15% Vicron 25-11 (тонкоизмельченный  $\text{CaCO}_3$ , природный источник)

14% Vicron 41-8 (тонкоизмельченный  $\text{CaCO}_3$ )

10% бикарбоната аргинина

РАИД: 230

Состав В: Потребительская композиция для чистки чувствительных зубов

50% Vicron 25-11 (тонкоизмельченный  $\text{CaCO}_3$ )

7% Sylodent 15

2% бикарбоната аргинина

РАИД: 179

#### Пример 2 - Составы с низкими показателями РАИД

Составы с осажденным карбонатом кальция (ОКК) проявляют низкие показатели  
РАИД:

ИСХОДНОЕ ВЕЩЕСТВО	МАССА
Деионизированная вода	30,260
Сорбит 70%	23,000
Карбоксиметилцеллюлоза	0,940
Ксантановая камедь	0,210
Сахарин-натрий	0,450
Натрий	1,100
Бикарбонат натрия	0,500
N-силикат (1:3,26, 41 ВЕ)	0,800
L-аргинина бикарбонат	5,000
Осажденный кальций	35,000
Лаурилсульфат натрия	1,620
Метил-п-гидроксибензоат	0,100
Пропил-п-гидроксибензоат	0,020
Вкусовая добавка	1,000
Всего	100,000
РАИД:	107

#### Пример 3 - Композиция с низким показателем РАИД с мелкими частицами ОКК

	ИСХОДНОЕ ВЕЩЕСТВО	МАССА
	Деионизированная вода	25,660
	Сорбит 70%	23,000
5	Карбоксиметилцеллюлоза	0,800
	Ксантановая камедь	0,150
	Сахарин-натрий	0,250
	Монофторфосфат натрия	1,100
	Бикарбонат натрия	0,500
10	N-силикат (1:3,26, 41 BE)	0,800
	L-аргинина бикарбонат	10,000
	Осажденный карбонат кальция	10,000
	Осажденный карбонат кальция с мелкими частицами	25,000
	Лаурилсульфат натрия	1,620
	Метил-п-гидроксibenзоат	0,100
15	Пропил-п-гидроксibenзоат	0,020
	Вкусовая добавка	1,000
	Всего	100,000
	РАИД:	52

#### Пример 4 - Составы с мелкими частицами диоксида кремния

Прототипы изготовлены с включением 5% и 10% мелких частиц диоксида кремния (d50, 3-4 микрона, Sorbosil AC43 от Ineos) в основу из ОКК средства для чистки зубов в/5% бикарбоната аргинина. Дентиновые диски чистили щеткой прототипами чистящего средства, чтобы имитировать трехдневный режим чистки 25 зубов или 6 чисток. Изображения в конфокальной микроскопии взяты на 3 этапах: перед обработками (исходный уровень), после обработок чистящим средством и после провокации кислотой.

Составы, содержащие мелкие частицы диоксида кремния, демонстрируют лучшую эффективность после провокации кислотой по сравнению с контрольным средством для чистки зубов.

Ингредиент	Состав I	Состав II	Состав III	Состав IV	Состав V
Сорбит	22,25	22,25	22,25	22,25	22,25
Натрий КМЦ	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ксантановая камедь	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Монофторфосфат натрия	1,10	1,10	1,10	1,10	1,10
Сахарин-натрий	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
40 Гидроксид натрия	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Бикарбонат аргинина	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Бикарбонат натрия	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50
Осажденный карбонат кальция	34,00	34,00	34,00	29,00	29,00
45 Синтетический аморфный диоксид кремния (d50 3-4 мкм)	-	5,00	10,00	5,00	10,00
Нитрат калия	-	-	-	5,00	5,00
Лаурилсульфат натрия	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Вкусовая добавка	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Вода (для баланса)	QS	QS	QS	QS	QS

#### Изготовление дентинового диска

1. Дентиновые диски вырезают из удаленных зубов людей.
2. Дентиновые диски затем шлифуют песком с помощью наждачной бумаги 600 и

полируют со стороны увеличения. Диски помещают в свежий фосфатно-буферный физиологический (ФБФР; PBS) раствор.

3. Используя пинцет, дентиновый диск болтают в 30 мл 6% лимонной кислоты в течение 1 минуты, затем диск споласкивают ФБФР.

4. Дентиновый диск помещают в 60 мл ДИ воды и обрабатывают ультразвуком в течение 60 минут. Чистые диски помещают в ФБФР для хранения.

5. Исходные показатели снимали по конфокальной микроскопии - каждая ячейка в двух повторах.

#### Обработка

1. Окунают зубную щетку в лабораторный стакан, содержащий деионизированную воду. Затем с помощью 1-дюймовой ленты выдавленного чистящего средства чистят диск чистящим средством для зубов в одном направлении в течение 45 секунд.

Споласкивают ФБФР и взбалтывают в течение 1 часа в ФБФР, повторяя чистку до 6 обработок, затем оценивают при конфокальной микроскопии.

2. Провокация кислотой, содержащейся в кока-коле: дентиновый диск болтают с помощью пинцета в течение 1 минуты в классической газированной воде кока-кола, затем споласкивают ФБФР, а затем ДИ водой. Помещают в ФБФР для хранения перед оценкой.

Испытывали *in vitro* три средства для чистки зубов в отношении закрытия дефектов дентина: составы I, II и III (таблица 1). Изображения по конфокальной микроскопии получали на исходном этапе, после 6 чисток щеткой и после провокации кислотой. Обработки с чисткой щеткой дают в результате повышенное закрытие дефектов дентина при добавлении мелких частиц диоксида кремния (МДК; SPS). Образец без добавления МДК (композиция I, контрольная) показал только умеренное закрытие после 6 обработок при сравнении с 5% и 10% МДК.

#### Пример 5 - Состав для чистки зубов, содержащий осажденный карбонат кальция (ОКК)

Группа потребителей-испытателей, обученная испытанию свойств составов для чистки зубов в отношении ощущений, испытывали разные составы для чистки зубов, которые использовали в условиях двойного слепого потребительского испытания с повторением потребительского использования составов для чистки зубов.

Группу просили использовать составы для чистки зубов общепринятым образом, а затем оценить различные свойства в отношении ощущений. Для базового состава для чистки зубов, содержащего осажденный карбонат кальция (ОКК), известный состав действовал как плацебо контроль, и испытывали также соответствующие составы, дополнительно содержащие 1, 2, 3 или 5 мас.% бикарбоната аргинина. Неожиданно было обнаружено, что для содержащих бикарбонат аргинина составов ОКК проявлялось повышение приемлемости для потребителя в отношении интенсивности вкуса, охлаждающего ощущения и факта свойств образования пены, и, кроме того, данный состав, дополнительно содержащий 2 мас.% бикарбоната аргинина, вызывал общее предпочтение по вкусу, вкусу во время чистки щеткой и вкусу после чистки. Кроме того, составы, дополнительно содержащие бикарбонат аргинина, воспринимались значительно лучше, чем плацебо контроль по всем видам свойств, включая ощущаемую эффективность, ощущения чистоты рта/зубов, приемлемость продукта, вкус и общее качество продукта.

В противоположность этому, когда испытывали составы, содержащие двухзамещенный фосфат кальция, а не осажденный карбонат кальция (ОКК) в качестве основы, добавление бикарбоната аргинина не выразилось в значительно

улучшенных сенсорных характеристиках по сравнению с тем же составом без добавления бикарбоната аргинина.

Пример показывает, что добавление такой основной аминокислоты, как аргинин, в частности, в виде бикарбоната, неожиданно может улучшать сенсорные характеристики составов для чистки зубов, в частности больше всего у имеющих основу составов из осажденного карбоната кальция (ОКК), при использовании в составе для ухода за полостью рта данного изобретения.

#### Пример 6 - Другие основные аминокислоты, а не аргинин

Ночную культуру *S. sanguis* выращивали при 37°C в триптиказном соевом бульоне (Becton Dickinson, Sparks, MD). Культуру центрифугировали при 5000 об/мин в течение 5 минут при объеме 1 миллилитр одновременно в предварительно взвешенных пробирках, чтобы собрать примерно 5 миллиграммов влажного осадка по массе. Осадок снова суспендировали в 20-миллимолярном калийфосфатном буфере (JT Baker, Phillipsburg, NJ), pH 4,0, чтобы имитировать стрессовую среду для бактериальной клетки, где для выживания продуцировался бы аммиак. Конечная концентрация составляла 5 миллиграммов на миллилитр. К этой конечной концентрации добавляли до 5-миллимолярной конечной концентрации L-аргинин, L-цитруллин или L-орнитин вместе с сахарозой до конечной концентрации 0,1% (VWR, West Chester, PA). Эту смесь затем инкубировали при 37°C в вибрационной водяной бане в течение 30 минут до того, как определится продукция аммиака.

Чтобы сделать анализ на аммиак, использовали набор для анализа на аммиак от Diagnostic Chemicals Limited (Oxford, CT). Предназначенное использование этого специфического набора состоит в количественном определении аммиака в плазме *in vitro*, но данная методика может быть модифицирована для определения количества продукции аммиака в налете и/или у бактерий.

Таблица, ниже, представляет значения продукции аммиака по 6 отдельным испытаниям с использованием *S. sanguis* при pH 4,0, как описано выше. Результаты подтверждают, что промежуточные соединения, продуцируемые аргининдеиминазной системой, можно использовать для продукции аммиака для выживания клетки.

	L-аргинин	L-цитруллин	L-орнитин
Испытание #	Аммиак (м.д.)	Аммиак (м.д.)	Аммиак (м.д.)
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	1,06	0,951	0,134

Данный пример показывает, что другие основные аминокислоты, кроме аргинина, эффективны для продукции аммиака в полости рта и, таким образом, повышают pH налета при использовании в композиции для ухода за полостью рта данного изобретения.

#### Формула изобретения

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая
  - а) эффективное количество бикарбоната аргинина;
  - б) фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, 5% от массы состава, причем частицы во фракции мелких частиц имеют d50 менее примерно 5 мкм, и где

фракция мелких частиц выбрана из осажденного карбоната кальция, диоксида кремния и их смесей.

2. Композиция по п.1, дополнительно содержащая эффективное количество растворимой фторидной соли.

3. Композиция по п.1, где фракция мелких частиц содержит осажденный карбонат кальция, имеющий  $d_{50}$  от примерно 0,5 до примерно 4 мкм, диоксид кремния, имеющий  $d_{50}$  от примерно 1 до примерно 4 мкм, и их смеси.

4. Композиция по п.1, имеющая показатели абразивного износа дентина по радиоактивному методу (RDA; PAИД) от примерно 30 до примерно 130.

5. Композиция по п.1, имеющая показатели абразивного износа дентина по радиоактивному методу (RDA; PAИД) от примерно 30 до примерно 70.

6. Композиция по п.1, содержащая, по меньшей мере, 20% мелких частиц, имеющих  $d_{50}$  менее примерно 5 мкм.

7. Композиция по п.1, где фракция мелких частиц содержит осажденный карбонат кальция, и где композиция дополнительно содержит монофторфосфат натрия.

8. Композиция по п.1, где фракция мелких частиц содержит диоксид кремния, и где композиция дополнительно содержит монофторфосфат натрия.

9. Композиция по п.1, дополнительно содержащая анионное поверхностно-активное вещество.

10. Композиция по п.9, где анионное поверхностно-активное вещество является лаурилсульфатом натрия.

11. Композиция по п.1, дополнительно содержащая антибактериальное средство.

12. Композиция по п.11, где антибактериальное средство является триклозаном.

13. Композиция по п.1, дополнительно содержащая анионный полимер.

14. Композиция по п.13, где анионный полимер является сополимером метилвинилового эфира и малеинового ангидрида.

15. Композиция по п.1 в форме зубной пасты, дополнительно содержащая один компонент или более из: воды, абразивных веществ, поверхностно-активных веществ, пенообразующих веществ, витаминов, полимеров, ферментов, увлажняющих веществ, загустителей, антимикробных средств, консервантов, улучшающих вкус и запах веществ, красителей, и/или их сочетаний.

16. Применение композиции для ухода за полостью рта по п.1 для нанесения на полость рта пациента, нуждающегося в этом, для:

а) снижения или подавления возникновения кариеса зубов,

б) снижения, восстановления после или подавления развития предкариозных повреждений эмали,

в) снижения или подавления деминерализации и стимуляции реминерализации зубов,

г) снижения гиперчувствительности зубов,

д) снижения или подавления гингивита,

е) стимуляции заживления язв или порезов во рту,

ж) снижения уровней продуцирующих кислоты бактерий,

з) повышения относительных уровней аргинолитических бактерий,

и) подавления образования микробной биопленки в полости рта,

к) повышения и/или сохранения рН налета на уровнях, по меньшей мере, рН 5,5 после провокации сахаром,

л) снижения формирования налета,

м) снижения эрозии и/или

н) очищения зубов и полости рта.

17. Применение по п.16 для снижения гиперчувствительности зубов.

18. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая бикарбонат аргинина и абразивное вещество, выбранное из осажденного карбоната кальция, диоксида кремния и их смесей, причем абразивное вещество включает фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, 5% от общей массы композиции, причем частицы фракции мелких частиц имеют d50 менее 5 мкм, для применения при лечении чувствительных зубов в полости рта пациента.

19. Композиция для ухода за полостью рта по п.18, где бикарбонат аргинина присутствует в количестве от 0,1 до 20 мас.% от общей массы композиции.

20. Композиция для ухода за полостью рта по п.18 или 19, где бикарбонат аргинина присутствует в количестве от 1 до примерно 10 мас.% от общей массы композиции.

21. Композиция для ухода за полостью рта по п.18, дополнительно содержащая антибактериальное средство в количестве от 0,01 до 5 мас.% от общей массы композиции.

22. Композиция для ухода за полостью рта по п.21, где антибактериальное средство присутствует в количестве от 0,01 до 1 мас.% от общей массы композиции.

23. Композиция для ухода за полостью рта по п.21, где антибактериальное средство является триклозаном.

24. Композиция для ухода за полостью рта по п.18, дополнительно содержащая растворимую фторидную соль в количестве от 0,01 до 2 мас.% от общей массы композиции.

25. Композиция для ухода за полостью рта по п.18, дополнительно содержащая источник фторидных ионов в количестве для обеспечения от 50 до 25000 м.д. по массе фторидных ионов от общей массы композиции.

26. Композиция для ухода за полостью рта по п.24 или 25, где растворимая фторидная соль или источник фторидных ионов выбраны из фторида натрия, монофторфосфата и их смесей.

27. Композиция для ухода за полостью рта по п.18, дополнительно содержащая анионное поверхностно-активное вещество в количестве от 0,01 до 10 мас.% от общей массы композиции.

28. Композиция для ухода за полостью рта по п.27, где анионное поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,3 до 4,5 мас.% от общей массы композиции.

29. Композиция для ухода за полостью рта по п.27 или 28, где анионное поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, лауретсульфата натрия и их смесей.

30. Композиция для ухода за полостью рта по п.18, где фракция мелких частиц составляет, по меньшей мере, 20 мас.% от общей массы композиции.

31. Композиция для ухода за полостью рта по п.30, где абразивное вещество составляет от 15 до 70 мас.% от общей массы композиции.

32. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая бикарбонат аргинина и фракцию мелких частиц, составляющую, по меньшей мере, 5% от общей массы композиции, в которой частицы фракции мелких частиц имеют d50 менее примерно 5 мкм, для повышения закрытия дефектов дентина в полости рта пациента, где фракция мелких частиц выбрана из осажденного карбоната кальция, диоксида кремния и их смесей.

33. Композиция для ухода за полостью рта по п.32, где бикарбонат аргинина присутствует в количестве от 0,1 до 20 мас.% от общей массы композиции.

34. Композиция для ухода за полостью рта по п.32 или 33, дополнительно содержащая антибактериальное средство, включающее триклозан в количестве от 0,01 до 5 мас.% от общей массы композиции.

5 35. Композиция для ухода за полостью рта по п.32, дополнительно содержащая растворимую фторидную соль в количестве от 0,01 до 2 мас.% от общей массы композиции.

10 36. Композиция для ухода за полостью рта по п.32, дополнительно содержащая источник фторидных ионов в количестве для обеспечения от 50 до 25000 м.д. по массе фторидных ионов от общей массы композиции.

15 37. Композиция для ухода за полостью рта по п.32, дополнительно содержащая анионное поверхностно-активное вещество в количестве от 0,01 до 10 мас.% от общей массы композиции, причем анионное поверхностно-активное вещество выбрано из лаурилсульфата натрия, лауретсульфата натрия и их смесей.

38. Композиция для ухода за полостью рта по п.32, где фракция мелких частиц составляет, по меньшей мере, 20 мас.% от общей массы композиции.

20

25

30

35

40

45

50