



(51) МПК  
*A61K 8/21* (2006.01)  
*A61K 8/24* (2006.01)  
*A61K 8/27* (2006.01)  
*A61K 8/44* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A61K 8/21 (2021.02); A61K 8/24 (2021.02); A61K 8/27 (2021.02); A61K 8/44 (2021.02); A61Q 11/00 (2021.02)*

(21)(22) Заявка: 2017120789, 14.06.2017

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
05.12.2012

Дата регистрации:  
23.06.2021

Приоритет(ы):  
 Номер и дата приоритета первоначальной заявки,  
 из которой данная заявка выделена:  
 2015126796 05.12.2012

(43) Дата публикации заявки: 14.12.2018 Бюл. № 35

(45) Опубликовано: 23.06.2021 Бюл. № 18

Адрес для переписки:  
 107061, Москва, Преображенская пл., 6, ООО  
 "Вахнина и Партнеры"

(72) Автор(ы):

**РЕДЖЕ Аарти (US),  
 СУРИАНО Дэвид Ф. (US),  
 САЛЛИВАН Ричард (US),  
 СТРАНИК Майкл А. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)**

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: RU 2395271 C2, 27.07.2010. WO 00/  
 61092 A1, 19.10.2000. US 2008/181856 A1,  
 31.07.2008. WO 2010/112577 A1, 07.10.2010. EP  
 1792544 A1, 06.06.2007. WO 2009/099450 A1,  
 13.08.2009. WO 2009/100269 A1, 13.08.2009. JP  
 2006-045215 A, 16.02.2006.

(54) КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ФОСФАТ ЦИНКА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области средств для ухода за полостью рта. Предлагаемое средство для чистки зубов содержит от 1 до 3% по массе фосфата цинка, где фосфат цинка добавлен в средство для чистки зубов в качестве предварительно образованной соли, аргинин в свободной или орально приемлемой форме соли в количестве от 1 до 8% по массе, от 2 до 8% по массе щелочной фосфатной соли, выбранной из натрия фосфата двухосновного, калия фосфата двухосновного, пирофосфата кальция,

тетранатрия пирофосфата, тетракалия пирофосфата, триполифосфата натрия и смеси любых двух или более из этого, от 700 до 2000 ч. на млн фторида в основе средства для чистки зубов с абразивом на основе диоксида кремния. Использование указанного выше состава обеспечивает улучшенное осаждение цинка и защиту эмали по отношению к кислотному воздействию по сравнению с композициями, содержащими аргинин и цитрат цинка. 5 з.п. ф-лы, 3 табл., 4 пр.

RU 2 750 199 C 2

RU 2 750 199 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 8/21* (2006.01)  
*A61K 8/24* (2006.01)  
*A61K 8/27* (2006.01)  
*A61K 8/44* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61K 8/21* (2021.02); *A61K 8/24* (2021.02); *A61K 8/27* (2021.02); *A61K 8/44* (2021.02); *A61Q 11/00* (2021.02)

(21)(22) Application: **2017120789, 14.06.2017**(24) Effective date for property rights:  
**05.12.2012**Registration date:  
**23.06.2021**

Priority:

Number and date of priority of the initial application,  
from which the given application is allocated:  
**2015126796 05.12.2012**

(43) Application published: **14.12.2018 Bull. № 35**(45) Date of publication: **23.06.2021 Bull. № 18**

Mail address:

**107061, Moskva, Preobrazhenskaya pl., 6, OOO  
"Vakhnina i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**REDZHE Aarti (US),  
SURIANO Devid F. (US),  
SALLIVAN Richard (US),  
STRANIK Majkl A. (US)**

(73) Proprietor(s):

**KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)**

**(54) COMPOSITIONS CONTAINING ZINK PHOSPHATE**

(57) Abstract:

FIELD: oral care products.

SUBSTANCE: invention relates to the field of oral care products. The proposed dentifrice contains from 1 to 3% by weight of zinc phosphate, where zinc phosphate is added to the dentifrice as a preformed salt, arginine in free or orally acceptable salt form in an amount of 1 to 8% by weight, from 2 to 8% by weight of an alkaline phosphate salt selected from sodium phosphate dibasic, potassium phosphate dibasic, calcium pyrophosphate, tetrasodium pyrophosphate,

tetrapotassium pyrophosphate, sodium tripolyphosphate, and a mixture of any two or more of these, from 700 to 2000 ppm fluoride-based dentifrice with a silicon dioxide-based abrasive.

EFFECT: use of the above composition provides improved zinc deposition and enamel acid exposure protection compared to compositions containing arginine and zinc citrate.

6 cl, 3 tbl, 4 ex

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Зубная эрозия подразумевает деминерализацию и повреждение структуры зубов вследствие кислотной атаки от небактериальных источников. Эрозия обнаруживается сначала в эмали и, если ее не остановить, может перейти в находящийся под ней дентин.

5 Зубная эрозия может быть вызвана или усугубляться кислыми продуктами и напитками, воздействием хлорированной воды в бассейне и регургитацией кислоты из желудка. Зубная эмаль представляет собой отрицательно заряженную поверхность, что, естественно, притягивает к себе положительно заряженные ионы, такие как ионы кальция и водорода, при устойчивости к отрицательно заряженным ионам, таким как  
10 ионы фтора. В зависимости от относительного рН окружающей слюны зубная эмаль теряет или получает положительно заряженные ионы, такие как ионы кальция. Обычно слюна имеет рН между 7,2 и 7,4. Когда рН понижается и концентрация ионов водорода становится относительно высокой, ионы водорода будут заменять ионы кальция в эмали, образуя кислый фосфат (фосфорную кислоту), которая повреждает эмаль и  
15 создает пористую, губчатую шероховатую поверхность. Если слюна остается кислой в течение продолжительного периода времени, то реминерализации может не произойти, и зуб будет продолжать терять минералы, приводя к тому, что зуб ослабевает и, в конечном итоге, теряет структуру.

20 Существует необходимость в улучшенных продуктах для лечения и уменьшения эрозии.

Ионы тяжелых металлов, таких как цинк, устойчивы к кислотной атаке. Цинк стоит выше водорода в электрохимическом ряду потенциалов, так, что металлический цинк в кислом растворе будет реагировать с выделением водорода, поскольку цинк переходит  
25 в раствор в виде дикатионов,  $Zn^{2+}$ . При исследовании зубного налета и кариеса было показано, что цинк обладает антибактериальными свойствами.

Растворимые соли цинка, такие как цитрат цинка, были использованы в композициях для чистки зубов, однако имеют ряд недостатков. Свободные ионы цинка могут реагировать с ионами фторида с образованием фторида цинка, который является  
30 нерастворимым и поэтому снижает биодоступность как цинка, так и фторида. Кроме того, ионы цинка в растворе придают неприятный, вяжущий привкус, поэтому было трудно получить составы, которые обеспечивают эффективные уровни цинка, а также обладают приемлемыми органолептическими свойствами. Наконец, ионы цинка реагируют с анионными поверхностно-активными веществами, такими как  
35 лаурилсульфат натрия, препятствуя тем самым вспениванию и очистке.

Фосфат цинка ( $Zn_3(PO_4)_2$ ) нерастворим в воде, несмотря на растворимость в кислотных или основных растворах, например, растворах минеральных кислот, уксусной кислоты, аммиака или гидроксидов щелочных металлов. См., например, Мерк Индекс, 13 Изд. (2001) стр. 1812, монография номер 10205. Отчасти потому, что он  
40 воспринимается в рассматриваемой области техники в качестве, как правило, инертного материала, он широко используется в зубных цементах, например, при цементировании вкладок, коронок, мостов и ортодонтических приспособлений, которые предназначены для нахождения во рту в течение многих лет. Цинк-фосфатные зубные цементы, как правило, готовят путем смешивания порошков оксида цинка и оксида магния с  
45 жидкостью, состоящей, в основном, из фосфорной кислоты, воды, и буферов, так что цемент, включающий фосфат цинка, образуется *in situ* в результате реакции с фосфорной кислотой.

Краткое содержание

Было обнаружено, что фосфат цинка, при помещении в составе, например, при

кислом или щелочном рН, может в достаточной степени растворяться при использовании для обеспечения эффективной концентрации ионов цинка в эмали, способствуя тем самым защите от эрозии, уменьшению бактериальной колонизации и развитию биопленки, и обеспечению усиления блеска зубов. В некоторых вариантах осуществления в состав входят аминокислоты, например, основные аминокислоты, например, аргинин или лизин, которые могут давать щелочной рН состава. Кроме того, было обнаружено, что фосфат цинка в составе со вторым источником фосфата усиливает осаждение фосфата. Все это является неожиданным, учитывая слабую растворимость фосфата цинка и распространенное в рассматриваемой области техники мнение, что он является в существенной степени инертным в условиях ротовой полости, о чем свидетельствует его широкое применение в зубном цементе. В то же время препараты, содержащие фосфат цинка, не демонстрируют плохой вкус и ощущения во рту, слабую доставку фторида и слабое вспенивание и очистку, связанные с обычными продуктами на основе цинка, для ухода за полостью рта, которые используют более растворимые соли цинка.

Таким образом, изобретение предоставляет композиции для ухода за полостью рта, например, средства для чистки зубов, которые содержат фосфат цинка. В некоторых вариантах осуществления, фосфат цинка добавляют в средства для чистки зубов, в качестве предварительно сформированной соли. В одном варианте осуществления композиция дополнительно содержит аминокислоту, например, основную аминокислоту. Композиции могут необязательно дополнительно включать источник фторида и/или дополнительный источник фосфата. Композиции могут быть составлены в виде обычного средства для чистки зубов или основы для полоскания рта, например, содержащие абразивные вещества, например, абразивы на основе диоксида кремния, поверхностно-активные вещества, пенообразователи, витамины, полимеры, ферменты, увлажнители, загустители, противомикробные средства, консерванты, ароматизаторы, красители и/или их комбинации. Например, в одном варианте осуществления, изобретение предоставляет средство для чистки зубов, включающее примерно 2% фосфата цинка, примерно 5% аргинина, примерно 5% щелочных фосфатных солей и примерно 1450 миллионных частей фторида, в основе средства для чистки зубов с абразивом на основе диоксида кремния.

Изобретение далее предоставляет способы применения композиций по изобретению для снижения и подавления кислотной эрозии эмали, очистки зубов, уменьшения бактериально-образованной биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, ингибирования кариеса и образования кариозных полостей, и уменьшения дентинной гиперчувствительности, включающие очистку зубов щеткой с композицией по изобретению.

Дополнительные области применимости настоящего изобретения станут очевидными из подробного описания, представленного далее. Следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, несмотря на указание предпочтительного варианта осуществления изобретения, предназначены только для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Ниже следующее описание предпочтительного варианта(ов) осуществления представляет собой просто типичное по характеру и никоим образом не предназначено для ограничения изобретения, его применения или использования.

Как используется в настоящем документе, термин "предварительно образованная соль" в случае, когда используется в отношении фосфата цинка означает, что фосфат цинка не образуется *in situ* в средстве для чистки зубов или средстве для полоскания

рта, например, посредством реакции фосфорной кислоты и соли цинка.

Таким образом, изобретение предоставляет, в первом варианте осуществления, композицию для ухода за полостью рта для нерегулярного применения, например, ежедневного применения, например, в виде средства для чистки зубов или средства для

5 полоскания рта, содержащую фосфат цинка (композиция 1), например,

1.1. Композиция 1 в виде средства для чистки зубов, включающая фосфат цинка в основу средства для чистки зубов, например, где фосфат цинка присутствует в эффективном количестве, например, в количестве от 0,5 до 4% по массе, например, примерно от 1 до 3% по массе, в основе средства для чистки зубов.

10 1.2. Композиция 1.1, где в основе средства для чистки зубов содержится эффективное количество абразива на основе диоксида кремния, например, 10-30%, например, примерно 20%.

1.3. Композиция 1 в виде жидкости для полоскания рта, содержащая фосфат цинка, например, в количестве от 0,005 до 0,05% по массе, например, примерно 0,01-0,03% по

15 массе в основе для жидкости для полоскания рта.

1.4. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая эффективное количество источника ионов фторида, например, предоставляющая от 500 до 3000 миллионных долей фторида.

1.5. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая эффективное

20 количество фторида, например, где фторид является солью, выбранной из фторида олова, фторида натрия, фторида калия, монофторфосфата натрия, фторсиликата натрия, фторсиликата аммония, аминокторида (например, N'-октадецилтриметилендиамин-N,N,N'-трис(2-этанол)-дифторгидрата), фторида аммония, фторида титана, гексафторосульфата и их комбинаций.

1.6. Любая из вышеуказанных композиций, содержащих аминокислоту в количестве, достаточном для повышения растворимости фосфата цинка, например, примерно от 0,5 мас.% до примерно 20 мас.% от общей массы композиции, примерно от 0,5 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

30 композиции в случае средства для чистки зубов, или например, примерно 0,5-2 мас.%, например, примерно 1% в случае жидкости для полоскания рта.

1.7. Любая из вышеуказанных композиций, содержащих основную аминокислоту, например, аргинин или лизин или их комбинации, например, l-аргинин, например, в эффективном количестве, например, в количестве, эффективном в комбинации с

35 фосфатом цинка для уменьшения эрозии, дентинной гиперчувствительности и/или накопления зубного налета, например, в количестве примерно 1-10% от общей массы композиции в случае средства для чистки зубов, или например, примерно 0,5-2 мас.%, например, примерно 1% в случае жидкости для полоскания рта.

1.8. Любая из предшествующих композиций, содержащих основную аминокислоту,

40 например, аргинин, в количестве, достаточном для повышения рН состава, превышающего рН 8, например, до рН 8,5-10.

1.9. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая дополнительные источники ионов цинка, например, выбранных из цитрата цинка, сульфата цинка, силиката цинка, лактата цинка, оксида цинка, а также их комбинаций;

45 например, в одном варианте осуществления, средства для чистки зубов, содержащего 1% фосфата цинка и 1% цитрата цинка.

1.10. Любая из предшествующих композиций, содержащая эффективное количество одной или более щелочных фосфатных солей, например, солей натрия, калия или

кальция, например, выбранных из щелочных двухосновных фосфатных и щелочных пиродифосфатных солей, например, щелочных фосфатных солей, выбранных из натрия фосфата двухосновного, калия фосфата двухосновного, дикальция фосфата дигидрата, пиродифосфата кальция, тетранатрия пиродифосфата, тетракалия пиродифосфата, триполифосфата натрия и смеси любых двух или более из этого, например, в количестве 1-20%, например, 2-8%, например, примерно 5% от массы композиции.

1.11. Любая из вышеуказанных композиций, содержащих буферные вещества, например, натрий-фосфатный буферный раствор (например, однозамещенный фосфат натрия и динатрийфосфат).

1.12. Любая из вышеуказанных композиций, содержащих влагоудерживающее вещество, например, выбранное из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, ксилита и их смесей, например, содержащая, по меньшей мере 20%, например, 20-40%, например, 25-35% глицерина.

1.13. Любая из предшествующих композиций, содержащих одно или более поверхностно-активных веществ, например, выбранных из анионных, катионных, цвиттер-ионных и неионных поверхностно-активных веществ и их смесей, например, включающих анионное поверхностно-активное вещество, например, поверхностно-активное вещество, выбранное из лаурилсульфата натрия, лаурилэфирсульфата натрия и их смеси, например, в количестве от примерно 0,3% до примерно 4,5% по массе, например, 1-2% лаурилсульфата натрия (SLS); и/или цвиттер-ионных поверхностно-активных веществ, например, поверхностно-активное вещество на основе бетаина, например, кокамидопропил бетаин, например, в количестве от примерно 0,1% до примерно 4,5% по массе, например, 0,5-2% кокамидопропилбетаина.

1.14. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая изменяющее вязкость количество одного или более из полисахаридной камеди, например, ксантановой камеди или каррагинана, загуститель на основе диоксида кремния и их сочетания.

1.15. Любая из предшествующих композиций, содержащих пластинки или фрагменты камеди.

1.16. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая ароматизирующее вещество, отдушку и/или краситель.

1.17. Любая из вышеуказанных композиций, содержащих эффективное количество одного или более антибактериальных средств, например, содержащая антибактериальный агент, выбранный из галогенированного дифенилового эфира (например, триклозана), травяных экстрактов и эфирных масел (например, экстракта розмарина, экстракта чая, экстракта магнолии, тимола, ментола, эвкалиптола, гераниола, карвакрола, цитраля, хинокитола, катехола, метилсалицилата, эпигаллокатехингаллата, эпигаллокатехина, галловой кислоты, экстракта мисвака, экстракта облепихи, бисгуанидных антисептиков (например, хлоргексидин, алексидин или октенидин), четвертичных соединений аммония (например, цетилпиридиния хлорида (CPC), хлорида бензалкония, хлорида тетрадецилпиридиния (TPC), N-тетрадецилсульфат-4-этилпиридинийхлорида (TDEPC)), фенольных антисептиков, гексетидина, октенидина, сангвинарина, повидониодина, делмопинола, салифтора, ионов металлов (например, солей цинка, например, цитрата цинка, солей фторида олова, солей меди, солей железа), сангвинарина, прополиса и окисляющих веществ (например, перекиси водорода, буферизованного пероксибората или пероксикарбоната натрия), фталевой кислоты и ее солей, моноперфталевой кислоты и ее солей и эфиров, аскорбилстеарата, олеилсаркозина, алкилсульфата, диоктилсульфосукцината, салициланилида,

домифенметила, делмофинола, октафинола и других пиперидиновых производных, препаратов ницина, солей хлорита; и смеси любого из вышеуказанного; например, включающий триклозан или цетилпиридинийхлорид.

5 1.18. Любая из вышеуказанных композиций, включающая антибактериально эффективное количество триклозана, например, 0,1-0,5%, например, примерно 0,3%.

1.19. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая отбеливающий агент, например, выбранный из группы, состоящей из пероксидов, хлоритов металлов, перборатов, перкарбонатов, пероксикислот, гипохлоритов и их сочетаний.

10 1.20. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая пероксид водорода или источник пероксида водорода, например, пероксид карбамида или соль или комплекс пероксида (например, таких как соли пероксифосфата, пероксикарбоната, пербората, пероксисиликата или персульфата; например, пероксифосфат кальция, перборат натрия, карбонатпероксид натрия, пероксифосфат натрия и персульфат  
15 калия);

1.21. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая средство, которое препятствует или предотвращает бактериальное присоединение, например, солброл или хитозан.

1.22. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая источник  
20 кальция и фосфата, выбранный из (i) кальций-стеклянных комплексов, например, кальция натрия фосфоросиликатов, и (ii) кальций-белковых комплексов, например, казеинфосфопептид-аморфный фосфат кальция.

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

1.24. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая физиологически или перорально приемлемую соль калия, например, нитрат калия или хлорид калия, в количестве, эффективном для снижения дентинальной чувствительности.

1.25. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая анионный  
30 полимер, например, синтетический анионный полимерный поликарбоксилат, например, где анионный полимер выбран из сополимеров 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризующимся этиленненасыщенным мономером; например, где анионный полимер представляет собой сополимер метил-винилового эфира/  
малеинового ангидрида (PVM/MA), имеющий среднюю молекулярную массу (M.W.)  
35 от примерно 30000 до примерно 1000000, например, от примерно 300000 до примерно 800000, например, где анионный полимер составляет примерно 1-5%, например, примерно 2% от массы композиции.

1.26. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая освежитель дыхания, отдушку или ароматизатор.

40 1.27. Любая из вышеуказанных композиций, где рН композиции является кислым или основным, например, от рН 4 до рН 5,5 или от рН 8 до рН 10.

1.28. Любая из вышеуказанных композиций, которая представляет собой средство для чистки зубов, где композиция содержит

1-3%, например, около 2% фосфата цинка;  
45 2-8%, например, около 5% L-аргинина (свободное основание);  
2-8%, например, около 5% щелочных фосфатных солей, например, выбранных из

натрия фосфата двухосновного, калия фосфата двухосновного, дикальцийфосфата дигидрата, пирофосфата кальция, тетранатрийпирофосфата, тетракалийпирофосфата,

триполифосфата натрия и смеси любых двух или более из этого;

700-2000 мг, например, примерно 1450 миллионных частей фторида, например, 0,3-0,4%, например, примерно 0,32% фторида натрия;

в основе средства для чистки зубов с абразивом на основе диоксида кремния.

5 1.29. Любая из вышеуказанных композиций, которая представляет собой жидкость для полоскания рта, где композиция содержит

5-10%, например, примерно 7,5% глицерина;

3-7%, например, примерно 5,5% сорбита;

5-10%, например, примерно 7% пропиленгликоля;

10 0-0,1% TSPP;

0,01-1% подсластителя, например, примерно 0,02% сахарина;

0,01-1%, например, примерно 0,05% лимонной кислоты;

0-0,1% ксантана;

0,005-0,05%, например, примерно 0,028% фосфата цинка;

15 0-0,01% цетилпиридиний хлорида;

0,01-0,1%, например, примерно 0,05% сорбата калия;

0,05-1%, например, примерно 0,1-0,2% ароматизатора;

0,1-2%, например, примерно 1% кокамидопропилбетаина;

20 Воду (необязательно вместе с любыми дополнительными ингредиентами), чтобы восполнить баланс, например, примерно 70-85%, например, примерно 80% воды.

1.30. Любая из вышеуказанных композиций, содержащих те же ингредиенты, что и в проверяемом составе примера 1 или примера 4 ниже.

1.31. Любая из предшествующих композиций, эффективных при применении для полости рта, например, с использованием щетки, для (i) уменьшения

25 гиперчувствительности зубов, (ii) для уменьшения накопления зубного налета, (iii) уменьшения или предупреждения деминерализации и содействия реминерализации

зубов, (iv) подавления образования микробной биопленки в полости рта, (v) уменьшения или подавления гингивита, (vi) для ускорения заживления язвочек или порезов во рту,

(vii) снижения уровней бактерий, продуцирующих кислоту, (viii) для увеличения

30 относительных уровней не вызывающих кариес и/или не образующих зубной налет

бактерий, (ix) уменьшения или подавления образования зубного кариеса, (x) уменьшения, заживления или подавления предкариозных поражений эмали, например, выявленных

путем количественной фотоиндуцированной флуоресценции (QLF) или электрического измерения кариеса (ЕСМ), (xi) лечения, облегчения или снижения сухости во рту, (xii)

35 чистки зубов и полости рта, (xiii) снижения эрозии, (xiv) отбеливания зубов; и/или (xv) обеспечения системного здоровья, включая здоровье сердечно-сосудистой системы,

например, путем снижения потенциала системной инфекции через ткани полости рта.

1.32. Композиции, полученные или получаемые путем комбинирования ингредиентов, указанных в любой из предшествующих композиций.

40 Изобретение далее предусматривает использование фосфата цинка при изготовлении композиции для ухода за полостью рта, например, средства для чистки зубов, и способы повышения уровня цинка в эмали. В некоторых вариантах осуществления фосфат цинка добавляют в средство для чистки зубов в качестве предварительно образованной соли.

Изобретение также предоставляет способы применения композиций по изобретению 45 для повышения уровня цинка в эмали и для лечения, уменьшения или контроля возникновения эрозии эмали, включающие применение композиции, как описано выше, например, любой из Композиции 1 и последующих, для зубов, например, с помощью щетки. В различных вариантах осуществления изобретение обеспечивает (i) уменьшение



гиперчувствительности зубов, (ii) уменьшение накопления зубного налета, (iii) уменьшение или предупреждение деминерализации и содействия реминерализации зубов, (iv) подавление образования микробной биопленки в полости рта, (v) уменьшение или подавление гингивита, (vi) ускорение заживления язвочек или порезов во рту, (vii) 5 снижение уровней бактерий, продуцирующих кислоту, (viii) увеличение относительных уровней не вызывающих кариес и/или не образующих зубной налет бактерий, (ix) уменьшение или подавление образования зубного кариеса, (x) уменьшение, заживление или подавление предкариозных поражений эмали, например, выявленных путем 10 количественной фотоиндуцированной флуоресценции (QLF) или электрического измерения кариеса (ЕСМ), (xi) лечение, облегчение или снижение сухости во рту, (xii) очистку зубов и полости рта, (xiii) снижение эрозии, (xiv) отбеливание зубов; и/или (xv) предупреждение накопления зубного камня и (xvi) содействие системному здоровью, включая здоровье сердечно-сосудистой системы, например, путем снижения потенциала 15 системной инфекции через ткани полости рта, включающий применение любой из Композиций 1 и следующих, как описано выше, для ротовой полости нуждающегося в этом лица, например, путем чистки зубов один или более раз в день любой из Композиции 1 и следующих. Изобретение также предоставляет Композиции 1 и следующие для применения в любом из этих способов.

**Активные вещества:** Композиции по изобретению могут включать различные 20 вещества, которые являются активными для защиты и повышения прочности и целостности эмали и структуры зубов и/или для уменьшения бактерий и связанных с этим кариесом и/или заболеванием десен. Эффективная концентрация активных ингредиентов, используемых в настоящем документе, зависит от конкретного вещества и используемой системы доставки. Следует понимать, что зубную пасту, например, 25 обычно разбавляют водой при использовании, тогда как средство для полоскания рта, как правило, не разбавляют. Таким образом, эффективная концентрация активных веществ в зубной пасте обычно в 5-15 раз выше, чем требуется для полоскания полости рта. Концентрация также зависит от точно выбранной соли или полимера. Например, в случае, если активный агент содержится в форме соли, противоион повлияет на массу 30 соли, так что если противоион является более тяжелым, больше соли (по массе) потребуется для обеспечения той же концентрации активного иона в конечном продукте. Аргинин, где присутствует, может присутствовать на уровнях от, например, примерно 0,1 до примерно 20 мас.% (выраженная как масса свободного основания), например, примерно от 1 до примерно 10 мас.% для потребительской зубной пасты, или примерно 35 от 7 до примерно 20 мас.% для профессионального продукта или продукта для рекомендованного лечения. Фторид, если присутствует, может присутствовать на уровнях, например, от примерно 25 до примерно 25000 миллионных долей, например, от примерно 750 до примерно 2000 миллионных долей для потребительской зубной пасты, или примерно от 2000 до примерно 25000 миллионных долей для 40 профессионального продукта или продукта для рекомендованного лечения. Уровни антибактериальных веществ будут меняться аналогично уровням, используемым в зубной пасте, составляя, например, в примерно 5 - примерно 15 раз больше таковых, используемых для полоскания полости рта. Например, зубная паста с триклозаном может содержать примерно 0,3 мас.% триклозана.

**Источник фторид-ионов:** Композиции для ухода за полостью рта могут 45 дополнительно включать один или несколько источников фторид-ионов, например, растворимых солей фторида. Широкое разнообразие предоставляющих фторид-ионы материалов может быть использовано в качестве источников растворимого фторида

в настоящих композициях. Примеры подходящих предоставляющих фторид-ионы материалов приводятся в патенте США № 3535421, Бринеру и соавт.; патенте США № 4885155, Паррану, мл. с соавт. и патенте США № 3678154, Виддеру с соавт. Характерные источники фторид-ионов включают, но не ограничиваются ими, фторид олова, фторид натрия, фторид калия, монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторсиликат аммония, аминофторид, фторид аммония и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления источник фторид-ионов включает фторид олова, фторид натрия, монофторфосфат натрия, а также их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция для ухода за полостью рта по изобретению может также содержать источник фторид-ионов или фтор-предоставляющих ингредиентов в количествах, достаточных для поступления от примерно 25 миллионных долей до примерно 25000 миллионных долей фторидных ионов, как правило, по меньшей мере, примерно 500 миллионных долей, например, от примерно 500 до примерно 2000 миллионных долей, например, от примерно 1000 до примерно 1600 миллионных долей, например, примерно 1450 миллионных долей. Подходящий уровень фторида будет зависеть от конкретного приложения. Зубная паста для общего бытового использования обычно содержит от примерно 1000 до примерно 1500 миллионных долей, а детская зубная паста содержит несколько меньше. Средство для чистки зубов или покрытие для профессионального применения могут содержать вплоть до примерно 5000 или даже примерно 25000 миллионных долей фторида. Источники фторид-ионов можно добавлять в композиции по изобретению на уровне от примерно 0,01 мас.% до примерно 10 мас.% в одном варианте осуществления или от примерно 0,03 мас.% до примерно 5 мас.%, и в другом варианте осуществления от примерно 0,1 мас.% до примерно 1 мас.% в другом варианте осуществления. Массы фторидных солей для обеспечения надлежащего уровня фторид-ионов, очевидно, будут меняться в зависимости от массы противоиона в соли.

**Аминокислоты:** В некоторых вариантах осуществления композиции по изобретению содержат аминокислоту. В конкретных вариантах осуществления аминокислота может представлять собой основную аминокислоту. Под "основной аминокислотой" понимаются природные основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин и гистидин, а также любые основные аминокислоты, имеющие карбоксильную группу и аминогруппу в молекуле, которая является водорастворимой и обеспечивает водный раствор с рН примерно 7 или выше. Соответственно, основные аминокислоты включают, но не ограничиваются ими, аргинин, лизин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоту, диаминопропионовую кислоту, их соли или их комбинации. В конкретном варианте осуществления основные аминокислоты выбраны из аргинина, цитруллина и орнитина. В некоторых вариантах осуществления основная аминокислота является аргинином, например, l-аргинином или его солью. В других вариантах аминокислота является кватернизированной, т.е. аминогруппа дополнительно замещена с образованием составляющей четвертичного аммония, который может образовывать внутреннюю соль с карбоксильной группой, например, бетаин (N,N,N-триметилглицин).

В различных вариантах осуществления аминокислота присутствует в количестве от примерно 0,5 мас.% до примерно 20 мас.% от общей массы композиции, от примерно 0,5 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 в случае средства для чистки зубов, или, например, примерно 0,5-2 мас.%, например, примерно 1% в случае жидкости для полоскания рта.

**Абразивы:** Композиции по изобретению, например, Композиция 1 и след. включают абразивы на основе диоксида кремния, и могут содержать дополнительные абразивные

средства, например, абразивы на основе фосфата кальция, например, трикальцийфосфат ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ), гидроксиапатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) или дикальция фосфатдигидрат ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , также иногда именуемый DiCal) или пирофосфат кальция; абразив на основе карбоната кальция; или абразивные материалы, например, метафосфат натрия, метафосфат калия, силикат алюминия, кальцинированный оксид алюминия, бентонит или другие кремнистые материалы, или их комбинации.

Другие абразивные полировальные материалы на основе диоксида кремния, используемые в настоящем документе, а также другие абразивы обычно имеют средний размер частиц в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 30 мкм, от примерно 5 до примерно 15 мкм. Абразивы на основе диоксида кремния могут быть из осажденного диоксида кремния или силикагелей, таких как ксерогели на основе диоксида кремния, описанные в патенте США № 3538230 Падеру и соавт. и патенте США № 3862307 Дугиулио. Конкретные ксерогели на основе диоксида кремния поступают в продажу под торговым названием Syloid® от W. R. Grace & Co., Davison Chemical Division.

Материалы на основе осажденного диоксида кремния включают материалы от J. M. Huber Corp. вышедшие на рынок под торговым наименованием Zeodent®, включая диоксид кремния, несущий обозначение Zeodent 115 и 119. Эти абразивы на основе диоксида кремния описаны в патенте США № 4340583 Уэйсону. В некоторых вариантах, абразивные материалы, полезные в практике композиций для ухода за полостью рта в соответствии с изобретением, включают силикагели и осажденный аморфный диоксид кремния, имеющий коэффициент маслостойкости менее чем 100 куб. см/100 г кремния и в диапазоне от примерно 45 куб. см/100 г до примерно 70 куб. см/100 г диоксида кремния. Коэффициент маслостойкости определяют с помощью способа ASTA Rub-Out Method D281. В определенных вариантах кремнеземы представляют собой коллоидные частицы, имеющие средний размер частиц от примерно 3 мкм до примерно 12 мкм и от примерно 5 до примерно 10 мкм. Абразивы на основе диоксида кремния с низким коэффициентом маслостойкости, особенно полезные в практике изобретения, продаются под торговым обозначением Sylodent XWA® Davison Chemical Division of W.R. Grace & Co., Балтимор, Мэриленд. 21203. Sylodent 650 XWA®, гидрогель на основе диоксида кремния, состоящий из частиц коллоидного кремнезема, имеющих содержание воды 29% по массе, составляя в среднем от примерно 7 до примерно 10 микрон в диаметре, и коэффициент маслостойкости менее чем примерно 70 куб. см/100 г диоксида кремния, является примером абразива на основе диоксида кремния с низкой маслостойкостью, полезного в практике настоящего изобретения.

**Пенообразователи:** Композиции для ухода за полостью рта по изобретению также могут включать средство для увеличения количества пены, которая образуется при использовании щетки в ротовой полости. Иллюстративные примеры средств, которые увеличивают количество пены, включают, без ограничения, полиоксиэтилен и некоторые полимеры, включая, без ограничения, альгинатные полимеры. Полиоксиэтилен может увеличивать количество пены и толщину пены, вырабатываемую компонентом-носителем для ухода за полостью рта по настоящему изобретению. Полиоксиэтилен также широко известен как полиэтиленгликоль ("ПЭГ") или полиэтиленоксид. Полиоксиэтилены, подходящие для данного изобретения, должны иметь молекулярную массу от примерно 200000 до примерно 7000000. В одном варианте осуществления, молекулярная масса составляет от примерно 600000 до примерно 2000000, а в другом варианте осуществления - от примерно 800000 до примерно 1000000. Polyox® является торговым наименованием полиоксиэтилена с высокой молекулярной массой, производимой компанией Union Carbide. Полиоксиэтилен может присутствовать в

количестве от примерно 1% до примерно 90%, в одном варианте осуществления от примерно 5% до примерно 50%, и в другом варианте осуществления от примерно 10% до примерно 20% от массы компонента-носителя для ухода за полостью рта композиций для ухода за полостью рта по настоящему изобретению. В случае присутствия, количество пенообразователя в составе для ухода за полостью рта (т.е. однократная доза) составляет от примерно 0,01 до примерно 0,9% по массе, примерно от 0,05 до примерно 0,5% по массе, и в другом варианте массе примерно от 0,1 до примерно 0,2% по массе.

Поверхностно-активные вещества: Композиции, применимые в изобретении, могут содержать анионные поверхностно-активные вещества, например:

i. водорастворимые соли моноглицеридмоносульфатов высших жирных кислот, такие как натриевая соль моносульфатного моноглицерида гидрированных жирных кислот кокосового масла, такие как N-метил N-кокоилтаурат натрия, кокомоноглицеридсульфат натрия.

ii. высшие алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия.

iii. высшие алкилэфирные сульфаты, например, с формулой  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$ , где m представляет собой 6-16, например, 10, n представляет собой 1-6, например, 2, 3 или 4, и X представляет собой Na или K, например, лаурет-2 сульфат натрия ( $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$ ).

iv. высшие алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензолсульфонат натрия (лаурилбензолсульфонат натрия).

v. высшие алкилсульфоацетаты, такие как лаурилсульфоацетат натрия (додецилсульфоацетат натрия), эфиры высших жирных кислот 1,2-

дигидроксипропансульфоната, сульфоколаурат (N-2-этиллаураткалий сульфоацетамид) и лаурилсаркозинат натрия.

Под "высшим алкилом" подразумевается, например, алкил  $\text{C}_{6-30}$ . В конкретных вариантах осуществления анионное поверхностно-активное вещество выбирают из лаурилсульфата натрия и эфира лаурилсульфата натрия. Анионное поверхностно-активное вещество может присутствовать в количестве, которое является эффективным, например, при  $>0,01\%$  от массы состава, но не при концентрации, которая будет оказывать раздражающее действие на ткани ротовой полости, например, при  $<10\%$ , а оптимальная концентрация зависит от конкретного состава и конкретного поверхностно-активного вещества. Например, концентрации, использованные для полоскания рта, как правило, составляют порядка одной десятой от той, что используется в зубной пасте. В одном варианте анионное поверхностно-активное вещество присутствует в зубной пасте в количестве от примерно 0,3% до примерно 4,5% по массе, например, примерно 1,5%. Композиции по изобретению могут дополнительно содержать смеси поверхностно-активных веществ, например, содержащие анионные поверхностно-активные вещества и другие поверхностно-активные вещества, которые могут быть анионными, катионными, цвиттер-ионными или неионными. Как правило, поверхностно-активные вещества представляют собой вещества, которые являются достаточно стабильными в широком диапазоне pH.

Поверхностно-активные вещества описаны более полно, например, в патенте США № 3959458 Агрикола и соавт.; патенте США № 3937807, Хафел; и патенте США № 4051234, Гиеске и соавт. В некоторых вариантах осуществления анионные поверхностно-активные вещества, полезные в настоящем документе, включают водорастворимые соли алкилсульфатов, имеющие от примерно 10 до примерно 18 атомов углерода в алкильном

радикале, и водорастворимые соли сульфонированных моноглицеридов жирных кислот, имеющие примерно от 10 до примерно 18 атомов углерода. Лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия и моноглицеридсульфонаты натрия из кокоса являются примерами анионных поверхностно-активных веществ этого типа. В конкретном варианте осуществления, композиция по изобретению, например, Композиция 1 и сл., содержит лаурилсульфат натрия.

Поверхностно-активное вещество или смеси совместимых поверхностно-активных веществ могут присутствовать в композициях по настоящему изобретению в количестве от примерно 0,1% до примерно 5,0%, в другом варианте осуществления приблизительно от 0,3% до приблизительно 3,0%, и в другом варианте осуществления, примерно от 0,5% до примерно 2,0% от общей массы композиции.

**Средства предупреждения появления зубного камня:** В различных вариантах настоящего изобретения, композиции содержат антикалькулезное (предупреждающее появление зубного камня) средство. Подходящие антикалькулезные средства включают, без ограничения, фосфаты и полифосфаты (например, пирофосфаты), полиаминопропансульфоновую кислоту (AMPS), гексаметафосфатные соли, цитраттригидрат цинка, полипептиды, полиолеинсульфонаты, полиолеинфосфаты, дифосфонаты. Изобретение, таким образом, может содержать фосфатные соли в дополнение к фосфату цинка. В конкретных вариантах осуществления, эти соли представляют собой щелочные фосфатные соли, т.е. соли гидроксидов щелочных металлов или гидроксидов щелочноземельных металлов, например, натриевые, калиевые или кальциевые соли. "Фосфат", как используется в настоящем документе, включает орально приемлемые моно- и полифосфаты, например, P<sub>1-6</sub> фосфаты, например, мономерные фосфаты, такие как одноосновный, двухосновный или трехосновный фосфаты; димерные фосфаты, такие как пирофосфаты; и мультимерные фосфаты, например, гексаметафосфат натрия. В конкретных примерах, выбранный фосфат выбирается из солей щелочного двузамещенного фосфата и щелочного пирофосфата, например, выбранного из натрий фосфата двухосновного, калия фосфата двухосновного, дикальций фосфата дигидрата, пирофосфата кальция, тетранатрийпирофосфата, тетракалийпирофосфата, триполифосфата натрия и смеси любых двух или более из этого. В конкретном варианте осуществления, например, композиции включают смесь тетрапирофосфата натрия (Na<sub>4</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>), пирофосфата кальция (Ca<sub>2</sub>P<sub>2</sub>O<sub>7</sub>) и натрия фосфата двузамещенного (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), например, в количестве примерно 3-4% натрий фосфата двузамещенного и примерно 0,2-1% каждого из пирофосфатов. В другом варианте осуществления, композиции включают смесь тетранатрий пирофосфата (TSPP) и натрийтриполифосфата (STPP)(Na<sub>5</sub>P<sub>3</sub>O<sub>10</sub>), например, в пропорции TSPP примерно 1-2% и STPP примерно от 7% до примерно 10%. Такие фосфаты предоставляют в количестве, эффективном для уменьшения эрозии эмали, для помощи в чистке зубов и/или уменьшения зубного камня на зубах, например, в количестве 2-20%, например, примерно 5-15% от массы композиции.

**Ароматизирующие вещества:** Композиции для ухода за полостью рта по изобретению могут также содержать ароматизирующее вещество. Ароматизирующие вещества, которые используются в практике настоящего изобретения, включают, без ограничения, эфирные масла, а также различные вкусовые альдегиды, эфиры, спирты и аналогичные материалы. Примеры эфирных масел включают масла мяты курчавой, мяты перечной, грушанки, сассафраса, гвоздики, шалфея, эвкалипта, майорана, корицы, лимона, лайма, грейпфрута и апельсина. Также полезными являются такие химические вещества, как

ментол, карвон и анетол. Некоторые варианты осуществления используют масла мяты перечной и мяты курчавой. Ароматизирующее вещество может быть включено в оральную композицию в концентрации от примерно 0,1 до примерно 5% по массе, например, примерно от 0,5 до примерно 1,5% по массе.

5        **Полимеры:** Композиции для ухода за полостью рта по изобретению также могут содержать дополнительные полимеры для регулировки вязкости состава или улучшения растворимости других ингредиентов. Такие дополнительные полимеры включают полиэтиленгликоль, полисахариды (например, производные целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлоза, или полисахаридные камеди, например, ксантановая камедь  
10 или желирующее вещество каррагенан). Кислые полимеры, например, полиакрилатные гели, могут быть представлены в форме их свободных кислот или частично или полностью нейтрализованных растворимых в воде щелочных металлов (например, калия и натрия) или солей аммония.

Могут присутствовать загустители на основе диоксида кремния, которые образуют  
15 полимерные составы или гели в водных средах. Следует отметить, что эти загустители на основе диоксида кремния физически и функционально отличаются от частиц абразивов на основе диоксида кремния, также присутствующих в композиции, поскольку загустители на основе диоксида кремния находятся в очень мелкодисперсном состоянии и обеспечивают небольшое абразивное действие или его отсутствие. Другие загустители  
20 представляют собой карбоксивиниловые полимеры, каррагенан, гидроксиэтилцеллюлозу и водорастворимые соли эфиров целлюлозы, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза и натрийкарбоксиметилгидроксиэтилцеллюлоза. Также могут быть включены природные камеди, такие как карайя, гуммиарабик и трагакантовая камедь. Коллоидный силикат магний-алюминия может также использоваться в качестве компонента загущающей  
25 композиции для дальнейшего улучшения текстуры композиции. В некоторых вариантах используются загустители в количестве от примерно 0,5% до примерно 5,0% от общей массы композиции.

Композиции по изобретению могут включать анионный полимер, например, в количестве от примерно 0,05 до примерно 5%. Такие вещества, как известно, в основном  
30 используемые в средствах для чистки зубов, хотя и не для этого конкретного приложения, полезного в настоящем изобретении, раскрыты в патентах США №№ 5188821 и 5192531; и включают синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, такие как сополимеры 1:4 до 4:1 малеинового ангидрида или кислоты с другим полимеризующимся этиленненасыщенным мономером, предпочтительно  
35 метилвиниловым эфиром/малеиновым ангидридом, имеющим молекулярную массу (M.W.) примерно от 30000 до примерно 1000000, наиболее предпочтительно от примерно 300000 до примерно 800000. Эти сополимеры доступны, например, как Gantrez., например, AN 139 (M.W. 500000), AN 119 (M.W. 250000) и предпочтительно в S-97 фармацевтического качества (M.W. 700000) доступен от ISP Technologies, Inc., Баунд  
40 Бруке, Нью-Джерси 08805. Усиливающие вещества, если присутствуют, то присутствуют в количествах в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 3% по массе. Другие применяющиеся полимеры включают те, такие как 1:1 сополимеры малеинового ангидрида с этилакрилатом, гидроксиэтилметакрилатом, N-винил-2-пирролидоном или этиленом, причем последний доступен, например, как Monsanto ЕМА № 1103, M.W.  
45 10000 и ЕМА-качества 61, и 1:1 сополимеры акриловой кислоты с метил- или гидроксиэтил-метакрилатом, метил- или этил-акрилатом, изобутилвиниловым эфиром или N-винил-2-пирролидоном. Подходящими, как правило, являются полимеризованные олефиново- или этилен-ненасыщенные карбоновые кислоты,

содержащие активированную углерод-углерод олефиновую двойную связь и, по меньшей мере, одну карбоксильную группу, то есть кислоту, содержащую олефиновую двойную связь, которая легко функционирует в полимеризации из-за ее присутствия в молекуле мономера либо в альфа-, либо в бета-положении относительно карбоксильной группы или как часть терминальной метиленовой группировки. Иллюстративными примерами таких кислот являются акриловая, метакриловая, этакриловая, альфа-хлоракриловая, кротоновая, бета-акрилоксипропионовая, сорбиновая, альфа-хлорсорбиновая, коричневая, бета-стирилакриловая, муконовая, итаконовая, цитраконовая, мезаконовая, глутаконовая, аконитовая, альфа-фенилакриловая, 2-бензилакриловая, 2-циклогексилакриловая, ангеликовая, умбелловая, фумаровая, малеиновая кислоты и ангидриды. Другие отличные олефиновые мономеры, сополимеризующиеся с такими карбоновыми мономерами, включают винилацетат, винилхлорид, диметилмалеата и тому подобное. Сопolíмеры содержат достаточно карбоксильных солевых групп для водорастворимости. Другой класс полимерных веществ включает композицию, содержащую гомополимеры замещенных акриламидов и/или гомополимеры ненасыщенных сульфоновых кислот и солей этого, в частности, где полимеры основаны на ненасыщенных сульфоновых кислотах, выбранных из акриламидоаликановой сульфоновой кислоты, такой как 2-акриламид-2-метилпропансульфоновая кислота, имеющая молекулярную массу от примерно 1000 до примерно 2000000, описанную в патенте США № 4842847, 27 июня 1989 г. Захиду. Еще один полезный класс полимерных агентов включает полиаминокислоты, содержащие соотношения анионных поверхностно-активных аминокислот, таких как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и фосфосерин, например, как раскрыто в патенте США № 4866161 Сайксу и соавт.

**Вода:** Композиции для ухода за полостью рта могут включать значительные объемы воды. Вода, применяемая в подготовке коммерческих композиций для ухода за полостью рта, должна быть деионизированной и свободной от органических примесей. Количество воды в композиции включает свободную воду, которая добавляется, плюс то количество, которое вводится с другими материалами.

**Увлажнители:** В определенных вариантах композиций для ухода за полостью рта, также желательно включать увлажнитель, чтобы предотвратить композицию от затвердевания при воздействии воздуха. Некоторые увлажнители могут также придавать желательно сладость или аромат композиции для чистки зубов. Подходящие увлажнители включают пищевые многоатомные спирты, такие как глицерин, сорбит, ксилит, пропиленгликоль, а также другие полиолы и смеси этих увлажнителей. В одном варианте осуществления изобретения, главным увлажнителем является глицерин, который может присутствовать при уровнях более чем 25%, например, 25-35%, примерно 30%, с 5% или меньше других увлажнителей.

**Другие необязательные ингредиенты:** Помимо описанных выше компонентов, варианты осуществления данного изобретения могут содержать различные необязательные ингредиенты для чистки зубов, некоторые из которых описаны ниже. Необязательные ингредиенты включают, например, но без ограничения, клеи, пенообразующие вещества, ароматизирующие вещества, подсластители, дополнительные средства от зубного налета, абразивы и красители. Эти и другие необязательные компоненты дополнительно описаны в патенте США № 5004597, Маджети; патенте США № 3959458 Агрикола и соавт. и патенте США № 3937807, Хафел, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки.

Как используется повсюду, диапазоны используются в качестве сокращения для

описания каждого и любого значения, которое находится в пределах диапазона. Любое значение в пределах диапазона может быть выбрано в качестве границы диапазона. Кроме того, все ссылки, цитируемые здесь, включены путем ссылки в своем полном объеме. В случае конфликта между определением в настоящем раскрытии и таковым из процитированной ссылки, настоящее раскрытие является определяющим.

Если не указано иное, все проценты и количества, выраженные в настоящем документе и в других местах спецификации, следует понимать как проценты по массе. Приведенные количества основаны на активной массе материала.

### ПРИМЕРЫ

#### Пример 1

Подготавливают тестируемое средство для чистки зубов, содержащее 2% фосфата цинка в сочетании с 5% аргинина, 1450 миллионных частей фторида и фосфаты. Это средство для чистки зубов имеет рН 9,13, соответствующий относительно высокому содержанию аргинина. Средства для чистки зубов, содержащие 2% цитрата цинка, 1% цитрата цинка, 1% цитрата цинка + 1% фосфата цинка, не содержащие цинка или не содержащие аргинина, также подготавливают в соответствии со следующими составами (ингредиенты от массы композиции):

Таблица 1

Ингредиент	2% Фосфат цинка	2% Цитрат цинка	1% Цитрат цинка	1% Фосфат цинка + 1% Цитрат цинка	Без аргинина
ПЭГ 600	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
СМС-7	0.65	0.65	0.65	0.65	0.65
Ксантан	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Сорбитол	27.0	27.4	28.4	28.4	28.4
Глицерин	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
Сахарин	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Тетрапирофосфат натрия	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Пирофосфат кальция	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
Натрия фосфат двухосновный	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Натрия фторид (для предоставления 1450 м.д. фторида)	0.32	0.32	0.32	0.32	0.32
Вода	QS	QS	QS	QS	QS
Диоксид титана	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Абразив на основе диоксида кремния	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
Загуститель на основе диоксида кремния	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
L-Аргинин	5.0	5.0	5.0	5.0	----- -
Лаурилсульфат натрия	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Ароматизатор	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
Фосфат цинка	2.0	-----	-----	1.0	-----
Цитрат цинка	-----	2.0	1.0	1.0	1.0

#### Пример 2

Средство для чистки зубов Примера 1, содержащее 2% фосфата цинка, вместе с аргинином и фторидом, показывает высокую эффективность по отношению к



кислотному воздействию по сравнению с контрольным средством для чистки зубов, содержащим 1% цитрата цинка.

Методология *in vitro* применяется для определения активности защиты эмали составов-прототипов по примеру 1. Эмалевые субстраты (N=6/8 на ячейку) готовят путем внедрения резцов крупного рогатого скота в полимер на основе метакрилата и последовательной полировки при помощи карбидной бумаги 600 и 1200 grit. Соблюдают осторожность, чтобы не проникнуть в слой дентина при полировке эмали до зеркального блеска. Перед началом испытаний, все субстраты эмали предварительно протравливают 5% лимонной кислотой в течение 30 сек. Половина стороны каждого субстрата маскируется кислотостойкой лентой для защиты поверхности в качестве контрольной поверхности. В модели, используемой для оценки продукции, чередовались 1-мин период обработки продукта с 2-мин периодами кислотного воздействия в соответствии с постоянной последовательностью Т-С-С-С-С-Т (Т = обработка продукта, С = кислотное воздействие). Кислотное воздействие выполняется с использованием 1% водного раствора лимонной кислоты (без буферизации), доведенного до значения рН=3,8 при помощи NaOH. Все эмалевые субстраты хранятся в стерильном искусственном солевом растворе при 37°C в то время, когда не подвергаются обработке или воздействию. Этот режим проводится, в общей сложности, в течение пяти дней, в конце которых применяется анализ на микротвердость для количественного определения эмали, потерянной из-за эрозии на каждом эмалевом субстрате на защищенных и открытых поверхностях. Изменение в процентах твердости рассчитывается. Без обработки, с использованием деионизированной воды вместо тестируемого средства для чистки зубов, изменение в процентах твердости является очень высоким, приближающимся к 80%, при незначительной вариации от эксперимента к эксперименту в зависимости от конкретного субстрата.

Состав, содержащий 2% фосфата цинка, эффективен в отношении деминерализации в этой *in vitro* модели с рН-циклами для изучения защитного эффекта обработок на раннее растворение эмали, со снижением твердости после повторяющегося кислотного воздействия лишь на 24,3%, что меньше, чем снижение твердости на 26,3%, наблюдаемое для состава с 1% цитратом цинка. Отдельный эксперимент показывает, что при увеличении количества цитрата цинка в составе с 1% до 2% не приводит к увеличению эффективности в отношении кислотного воздействия. Максимальный эффект достигается уже при 1%. Таким образом, эффективность состава с фосфатом цинка в этом тесте превосходит или, по меньшей мере, не хуже максимального эффекта, достигаемого при использовании состава с цитратом цинка, что удивительно в свете существующего в рассматриваемой области техники мнения о том, что фосфат цинка является относительно инертным в полости рта.

Дополнительные эксперименты проводят для оценки составов, содержащих фосфат цинка (ZnP) с аргинином и без него, и составов, содержащих 1% фосфата цинка и цитрата цинка. Коммерческая эмаль-защитная зубная паста (Коммерческая 1), содержащая фторид натрия и нитрат калия, включена в качестве положительного контроля. (Примечание: препараты, приготовленные из различных человеческих зубов, используются для каждой серии экспериментов, поэтому могут быть некоторые различия между сериями экспериментов):

	Без обработки	ZnP	ZnP + Цитрат цинка	ZnP+Arg	Коммерческий 1
% Уменьшения твердости	67,56	34,13	44,19	31,26	32,96

В этих сериях экспериментов, фосфат цинка с аргинином, по меньшей мере, не хуже положительного контроля, и неожиданно, является значительно лучшим, чем сочетание фосфата цинка и цитрата цинка.

### Пример 3

5 Электронная спектроскопия для химического анализа (ESCA, также известная как рентгеновская фотоэлектронная спектроскопия или XPS) представляет собой способ  
поверхностного анализа, используемый для получения химической информации об  
поверхностях твердых материалов. В способе характеристики материалов используется  
10 пучек рентгеновского излучения для возбуждения твердого образца, дающего в  
результате эмиссию фотоэлектронов. Энергетический анализ этих фотоэлектронов  
предоставляет оба элементного и химического связывания информацию о поверхности  
образца. Относительно невысокая кинетическая энергия фотоэлектронов дает ESCA  
выборку глубиной примерно 30 Å. ESCA используется для анализа минерального  
15 состава эмали до и после применения теста в сравнении с контрольными средствами  
для чистки зубов на субстратах полированной и протравленной эмали, подготовленных  
и обработанных, как описано в вышеприведенных примерах, подтверждающих, что  
цинк доставляется к поверхности эмали и что цинк остается на поверхности даже после  
кислотных воздействий, а также подтверждающие эффективную доставку фторида.

Данные ESCA для образцов эмали, обработанных различными Zn/аргинин/фосфат  
20 противозероэрозийными пастами Примера 1, приведены в таблице 3 ниже, в которой  
приводятся детектированные элементы и их соответствующие атомные концентрации.  
Все образцы анализируются после каждой стадии полировки, травления и обработки.  
Для простоты, только средняя композиция для всех образцов представлена для  
полированной и протравленной поверхности. Во всех случаях, три-четыре отдельные  
25 зоны анализируются для каждого образца. Для обработанных образцов, представлены  
композиции отдельных областей, а также средняя композиция для каждого образца.

С и N детектируются на полированных и протравленных образцах с поверхностной  
органики. Са и Р детектируются из гидроксилатапата (НАР) в эмали, с соотношением  
Р/Са, типичным для поверхностей эмали. Среднее соотношение Р/Са для протравленной  
30 поверхности несколько ниже, чем для полированных поверхностей, что свидетельствует  
о снижении поверхностного фосфата по отношению к Са, имеющему место после  
травления. Низкий уровень цинка детектируется для полированных поверхностей,  
который удаляется с помощью травления. Фторид также детектируется как для  
полированной, так и протравленной поверхности при низких уровнях. Низкий уровень  
35 Na также наблюдается. В целом, композиции полированной и протравленной  
поверхностей эмали типичны для эмали крупного рогатого скота.

С и N детектируются на поверхности всех обработанных образцов с поверхностной  
органики. Уровни С для всех образцов выше, чем таковые для протравленных  
поверхностей, вследствие наличия остаточной органики, скорее всего от пасты. Уровни  
40 N также выше для исследуемых образцов по отношению к протравленным поверхностям.

Са и Р также детектируются на поверхностях образцов, от НАР в эмали. Соотношения  
Р/Са для исследуемых образцов выше, чем для такового протравленных поверхностей,  
что свидетельствует об избытке фосфата по отношению к Са. Для всех образцов,  
концентрации Na также значительно больше, чем таковые для протравленной эмали.  
45 Более высокие уровни фосфатов и Na на обработанных образцах свидетельствует о  
том, что фосфат Na из пасты осаждается на эмалевых поверхностях. Si также  
детектируется в низких количествах на обработанной эмали, из-за остаточного диоксида  
кремния из пасты.

Для эмалевых образцов, обработанных пастами, содержащими цитрат цинка или фосфат цинка, повышенные уровни цинка наблюдаются на поверхности. Что же касается предыдущих исследований, соотношение Zn/Ca являются лучшим средством для сравнения поглощения цинка на поверхности эмали. Соотношение Zn/Ca для эмали, обработанной пастой с фосфатом цинка, является большим, чем для паст с цитратом цинка. Это означает, что паста с фосфатом цинка осаждает больше цинка на эмаль, чем продукты с цитратом цинка. В пересчете на моли, фосфат цинка содержит больше цинка, чем равное по массе количество цитрата цинка. Этим может объясняться большее количество цинка, детектируемое на эмали, обработанной пастой с фосфатом цинка, но в любом случае ясно, что фосфат цинка является эффективным при доставке цинка к поверхности эмали. В целом, соотношения Zn/Ca, наблюдаемые для образцов в настоящем исследовании, примерно в два раза выше такового для образцов эмали из исследования с рН-циклами, о котором сообщалось ранее.

ESCA-положения пиков цинка может предоставить сведения о химическом состоянии цинка на поверхности эмали. Положения пиков цинка для всех образцов, обработанных цинк-содержащими пастами, являются одинаковыми. Это говорит о том, что цинк, присутствующий во всех образцах, находится в сходной химической форме. Кроме того, положения пиков цинка для образцов, обработанных цинковой пастой, являются теми же, что и для фонового цинка на полированных эмалевых поверхностях. Фоновый цинк, неотъемлемо присутствующий в эмали, вероятно, находится в форме цинкового НАР. Таким образом, данные свидетельствуют, что цинк на обработанной эмали может также находиться в форме цинкового НАР.

F в виде фторида детектируется на поверхностях всех образцов эмали, обработанных пастами. Относительное поглощение фторида между образцами также лучше определяется при помощи соотношений Zn/Ca. Полученные данные свидетельствуют о том, что эмали, обработанные пастами с 1% и 2% цитрата цинка, обладали сходными соотношениями Zn/Ca, что позволяет предположить сходное поглощение F. Эмаль, обработанная пастами с цитратом цинка без аргинина и  $Zn_3(PO_4)_2$ , демонстрирует чуть меньшие соотношения Zn/Ca, чем другие образцы. Более низкое поглощение фторида для последних двух обработок находится, однако, в пределах нормальной вариации для данного вида исследования.

Результаты ESCA указывают, что осаждение цинка имеет место для эмали, обработанной пастами, содержащими либо цитрат цинка, либо фосфат цинка. Осаждение цинка больше для пасты, содержащей фосфат цинка по сравнению с пастами с цитратом цинка. Полученные данные также позволяют предположить, что цинк может присутствовать на поверхности в виде цинк-НАР. Повышенные уровни фторида наблюдаются также для всех обработанных пастами образцов.

Подробные результаты анализа представлены в таблице 3 (ниже).

40

45

Таблица 3

ESCA анализ эмали - Zn / Аргинин / PO <sub>4</sub> / NaF противозерозийная паста														
Образец	Атомное процентное содержание											Соотношение		
			C	O	N	Ca	P	Zn	Na	F	Si	P/Ca	Zn/Ca	F/Ca
5	Полированы все 5 образцов													
		среднее	23.84	49.56	0.58	14.39	11.04	0.09	0.42	0.10	-	0.77	0.007	0.007
	Протравлены все 5 образцов													
		среднее	31.88	44.05	0.46	13.22	9.75	0.00	0.51	0.13	-	0.74	0.000	0.010
10	1% Цитрат цинка без аргинина													
	обработанный		40.57	36.10	0.82	8.78	8.32	0.54	3.35	0.48	1.05	0.95	0.062	0.055
			43.35	34.21	0.99	8.49	7.94	0.55	3.08	0.50	0.88	0.94	0.065	0.059
			44.50	33.64	1.00	8.47	7.82	0.53	2.88	0.49	0.67	0.92	0.063	0.058
		среднее	42.81	34.65	0.94	8.58	8.03	0.54	3.10	0.49	0.87	0.94	0.063	0.057
15	1% Цитрат цинка с аргинином													
	обработанный		43.06	37.74	0.93	6.23	6.11	0.33	2.88	0.45	2.27	0.98	0.053	0.072
			42.48	36.77	0.74	7.25	6.84	0.45	2.50	0.51	2.43	0.94	0.062	0.070
		*	38.71	37.10	0.82	8.14	8.00	0.47	3.99	0.51	1.15	0.98	0.058	0.063
		среднее	41.42	37.20	0.83	7.21	6.98	0.42	3.12	0.49	1.95	0.97	0.058	0.068
20	2% Цитрат цинка с аргинином													
	обработанный	*	47.28	31.68	1.19	7.15	7.42	0.39	2.42	0.49	1.15	1.04	0.055	0.069
			42.77	34.84	1.21	8.22	8.43	0.55	2.60	0.55	0.83	1.03	0.067	0.067
			43.07	34.28	1.26	7.94	8.22	0.51	3.12	0.52	1.08	1.04	0.064	0.065
		среднее	44.37	33.60	1.22	7.77	8.02	0.48	2.71	0.52	1.02	1.03	0.062	0.067
25	2% Zn <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> с аргинином													
	обработанный	*	43.90	34.75	1.11	6.21	6.63	0.47	4.11	0.31	1.58	1.07	0.076	0.050
			44.59	34.50	1.07	6.79	6.81	0.54	2.52	0.36	2.82	1.00	0.080	0.053
			37.08	40.09	0.91	7.86	7.62	0.72	2.80	0.43	2.49	0.97	0.092	0.055
			39.47	37.94	1.09	7.48	7.89	0.59	3.67	0.42	1.44	1.05	0.079	0.056
		среднее	41.26	36.82	1.05	7.09	7.24	0.58	3.28	0.38	2.08	1.01	0.082	0.053
30		* - Cl также дететировался												

Как показывают эти данные, доставка цинка к эмали с использованием состава с фосфатом цинка (среднее 0,58) фактически выше, чем доставка цинка с помощью любого из составов с цитратом цинка. Включение цинка в эмаль, возможно, посредством состава материала с цинк-гидроксиапатитом, выгодно с учетом благоприятного воздействия цинка в контроле эрозии и снижения осадений бактериальной биопленки. Доставка фторида при помощи состава с фосфатом цинка также находится в приемлемом диапазоне, показывая значительное осаждение фторида по сравнению с контролем, аналогично составу, содержащему цитрат цинка без аргинина.

#### Пример 4

Несмотря на то, что фосфат цинка нерастворим в воде, он, как выяснилось, растворим в кислых растворах. Составы, содержащие, например, 2% молочной кислоты (ок. pH 2,4), или даже, по меньшей мере, 0,05% лимонная кислота (ок. pH 4), с 0,01-0,03% фосфата цинка не проявляют осаждение. Установлено, что растворимость фосфата цинка можно повысить в составе, содержащем аминокислоту и/или бетаиновое поверхностно-активное вещество. Стабильная жидкость для полоскания рта представлена следующим образом:

Ингредиент	Масса %
Сорбитол	5,5
Глицерин	7,5
Пропиленгликоль	7
Сахарин натрия	0,02
Лимонная кислота (безводная)	0,05
Фосфат цинка	0,028
Ароматизатор/краситель	0,12
Сорбат калия	0,05
Кокамидопропил бетаин	1
Вода	QS
Всего	100

## (57) Формула изобретения

1. Средство для чистки зубов, содержащее от 1 до 3% по массе фосфата цинка, где фосфат цинка добавлен в средство для чистки зубов в качестве предварительно образованной соли, и аргинин в свободной или орально приемлемой форме соли в количестве от 1 до 8% по массе, от 2 до 8% по массе щелочной фосфатной соли, выбранной из натрия фосфата двухосновного, калия фосфата двухосновного, пирофосфата кальция, тетранатрия пирофосфата, тетракалия пирофосфата, триполифосфата натрия и смеси любых двух или более из этого, от 700 до 2000 ч. на млн фторида в основе средства для чистки зубов с абразивом на основе диоксида кремния.

2. Средство для чистки зубов по п.1, содержащее один или более увлажнителей и одно или более поверхностно-активных веществ.

3. Средство для чистки зубов по п.1 или 2, дополнительно содержащее эффективное количество одного или более антибактериальных средств.

4. Средство для чистки зубов по п.1 или 2, дополнительно содержащее отбеливающий агент.

5. Средство для чистки зубов по п.1 или 2, дополнительно содержащее один или более источников ионов цинка в дополнение к фосфату цинка.

6. Средство для чистки зубов по п.1 или 2, где рН композиции является щелочным.