



(51) МПК
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 8/20 (2006.01); *A61K 8/27* (2006.01); *A61K 8/44* (2006.01); *A61Q 11/00* (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2015123751, 19.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2012

Дата регистрации:
26.03.2018

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.12.2012

(43) Дата публикации заявки: 02.02.2017 Бюл. № 4

(45) Опубликовано: 26.03.2018 Бюл. № 9

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 20.07.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2012/070506 (19.12.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/098822 (26.06.2014)

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

(72) Автор(ы):

ПАНЬ Лун (US),
 ЮАНЬ Шаотан (US),
 ПИЛЧ Шира (US),
 МАСТЕРС Джеймс Дж. (US),
 ЛЮ Чжицян (US)

(73) Патентообладатель(и):

КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2011/123123 A1, 06.10.2011. RU
2241436 C2, 10.12.2004. EP 0108937 A2,
23.05.1984. FR 2241301 A1, 21.03.1975. GB
2052978 A, 04.02.1981. JP 2004175790 A,
24.06.2004. JPS 57158724 A, 30.09.1982. US
5061815 A, 29.10.1991. IEVA O. HARTWELL.
Preparation and Characterization of Tyrosine
and Lysine Metal Chelate Polyesters and
Polyamides. Journal of (см. прод.)

(54) ОПОЛАСКИВАТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА С ГАЛОГЕНИДОМ ЦИНКА-АМИНОКИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Группа изобретений касается композиции для ухода за полостью рта и способа ее применения. Предлагаемый ополаскиватель для полости рта содержит растворимый комплекс галогенид цинка аминокислоты, где аминокислота представляет собой лизин, в свободной форме или в форме орально приемлемой соли, где комплекс галогенид цинка аминокислоты представляет собой комплекс хлорида цинка лизина, имеющий химическую структуру $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, или в растворе в форме положительно заряженного катиона и хлорид-аниона, или в форме твердой соли, необязательно в форме моно- или дигидрата. Предлагается также

применение вышеуказанного комплекса галогенид цинка аминокислоты для изготовления ополаскивателя для полости рта, а также способ лечения или уменьшения истирания зубной эмали, подавления кариеса зубов и образования полостей и/или снижения гиперчувствительности дентина с использованием данного комплекса, дополнительно включающий стадию ополаскивания достаточным количеством воды или водного раствора, чтобы вызвать осаждение оксида цинка из ополаскивателя для полости рта. Высокая растворимость комплекса цинк-аминокислота-галогенид в сочетании со способностью осаждения соединения цинка при

разбавлении водой обеспечивает эффективную концентрацию ионов цинка для эмали зубов и образование осадка, который может закрыть

дентинные каналы в процессе использования композиции. 3 н. и 12 з.п. ф-лы, 13 табл., 8 пр.

(56) (продолжение):

the American Chemical Society. 1970, V. 92, N. 5, pp. 1284-1289.

R U 2 6 4 8 5 1 3 C 2

R U 2 6 4 8 5 1 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 8/27 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/20 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 8/20 (2006.01); *A61K 8/27* (2006.01); *A61K 8/44* (2006.01); *A61Q 11/00* (2006.01)(21)(22) Application: **2015123751, 19.12.2012**(24) Effective date for property rights:
19.12.2012Registration date:
26.03.2018

Priority:

(22) Date of filing: **19.12.2012**(43) Application published: **02.02.2017** Bull. № 4(45) Date of publication: **26.03.2018** Bull. № 9(85) Commencement of national phase: **20.07.2015**(86) PCT application:
US 2012/070506 (19.12.2012)(87) PCT publication:
WO 2014/098822 (26.06.2014)

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**PAN Lun (US),
YUAN Shaotan (US),
PILCH Shira (US),
MASTERS Dzhajms Dzh. (US),
LYU Chzhitsyan (US)**

(73) Proprietor(s):

KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)(54) **ZINC AMINO ACID HALIDE MOUTHWASH**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, dentistry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to an oral care composition and a method of using same. Disclosed mouthwash comprises a soluble zinc amino acid halide complex, wherein the amino acid is lysine, in free form or in the form of an orally acceptable salt, wherein the zinc amino acid halide complex is a complex of lysine zinc chloride, having a chemical structure $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, or in solution in the form of a positively charged cation and a chloride anion, or in the form of a solid salt, optionally in the form of a mono- or dihydrate. Also disclosed is use of said zinc amino acid halide complex to produce a mouthwash, as well as a method for treating or reducing

the abrasion of tooth enamel, suppressing caries of the teeth and formation of cavities and/or reducing the hypersensitivity of dentin using said complex, further comprising a step of rinsing with a sufficient amount of water or an aqueous solution, to cause precipitation of zinc oxide from the mouthwash.

EFFECT: high solubility of the zinc amino acid halide complex in combination with the ability to precipitate a zinc compound upon dilution with water provides an effective concentration of zinc ions for tooth enamel and the formation of a precipitate that can close the dentinal tubules during the use of the composition.

15 cl, 8 dwg, 13 tbl

R U 2 6 4 8 5 1 3 C 2

R U 2 6 4 8 5 1 3 C 2

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Патологическое истирание зубов включает деминерализацию и повреждение структуры зуба из-за воздействия кислоты из небактериальных источников. Эрозия обнаруживается первоначально в эмали, и, если не остановить, может переходить в подлежащий дентин зуба. Патологическое истирание зубов может вызываться или усугубляться кислыми продуктами и напитками, воздействием хлорированной воды бассейна, и регургитацией желудочного сока. Эмаль зуба является отрицательно заряженной поверхностью, которая, естественно, имеет тенденцию притягивать положительно заряженные ионы, такие как ионы водорода и кальция, вместе с тем отталкивая отрицательно заряженные ионы, такие как ионы фтора. В зависимости от относительной рН окружающей слюны, зубная эмаль будет терять или получать положительно заряженные ионы, такие как ионы кальция. Обычно слюна имеет рН между 7,2 до 7,4. Когда рН снижается, и концентрация ионов водорода становится относительно высокой, ионы водорода будут замещать ионы кальция в эмали, образуя гидрофосфат (фосфорная кислота), который повреждает эмаль и создает пористую, губчатую, шероховатую поверхность. Если слюна остается кислой в течение длительного периода, то реминерализация может не произойти, и зуб будет продолжать терять минералы, что приводит к ослаблению зуба, и, в конечном счете, к потере структуры.

Гиперчувствительность дентина представляет собой острую, локализованную зубную боль в ответ на физическую стимуляцию поверхности дентина такую, как термическая (горячая или холодная), осмотическая, тактильная, комбинация тепловой, осмотической и тактильной стимуляций открытого дентина. Обнажение дентина, которое, как правило, вызвано рецессией десны или потерей эмали, часто приводит к повышенной чувствительности. Дентинные каналцы, выходящие на поверхность, тесно связаны с гиперчувствительностью дентина. Дентинные каналцы выходят из пульпы к зубному цементу. Когда поверхность цемента корня зуба истирается, дентинные каналцы становятся подвержены воздействию внешней среды. Открытые дентинные каналцы предоставляют путь для прохождения потока жидкости к пульповым нервам, проходение вызвано изменением температуры, давления и ионных градиентов.

Ионы тяжелых металлов, такие как ионы цинка, устойчивы к воздействию кислот. Цинк занимает место выше водорода в электрохимическом ряду потенциалов, поэтому металлический цинк в кислом растворе будет реагировать с выделением газообразного водорода, по мере того, как цинк переходит в раствор с образованием дикатионов, Zn^{2+} . Было показано в исследованиях зубного налета и кариеса, что цинк обладает антибактериальными свойствами.

Растворимые соли цинка, такие как цитрат цинка, были применены в композициях для чистки зубов, смотри, например, патент США №6121315, но имеют ряд недостатков. Ионы цинка в растворе придают неприятное вяжущее ощущение во рту, поэтому композиции, которые предоставляют эффективные количества цинка, а также имеют приемлемые органолептические свойства, было трудно получить. Наконец, ионы цинка будут реагировать с анионными поверхностно-активными веществами, такими как лаурилсульфат натрия, таким образом, препятствуя пенообразованию и очистке. Оксид цинка и нерастворимые соли цинка, с другой стороны, могут не справиться с доставкой цинка к зубам из-за их нерастворимости.

В то время как в предшествующем уровне техники описано применение различных композиций по уходу за полостью рта: для лечения гиперчувствительности дентина, кариеса зубов и истирания эмали, и деминерализации, все еще существует потребность в дополнительных композициях и способах, которые дадут улучшенные результаты в

таких способах лечения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящее время было обнаружено, что ионы цинка могут образовывать растворимый комплекс с аминокислотой. Комплекс, содержащий цинк и аминокислоту, и необязательно анион и/или кислород, образует растворимый катионный фрагмент, который, в свою очередь, может образовывать соль с галогенидом или другим анионом. При включении в состав, этот комплекс обеспечивает эффективную концентрацию ионов цинка у эмали, тем самым защищая от эрозии, снижая заселение бактериями и разрастание биопленки, и обеспечивая повышенный блеск зубам. Кроме того, при применении композиция дает осадок, который может закупоривать дентинные каналы, тем самым уменьшая чувствительность зубов. Наряду с обеспечением эффективной доставки цинка по сравнению с составами с нерастворимыми солями цинка, составы, содержащие комплекс цинк-аминокислота не дают плохой привкус и ощущение во рту, некачественную доставку фторида и плохое пенообразование и очистку, относящиеся к обычным продуктам по уходу за полостью рта на основе цинка с применением растворимых солей цинка.

В одном конкретном варианте, комплекс цинк-аминокислота представляет собой комплекс цинк-лизин-HCl, например новый комплекс, названный ZLC, который может быть образован из смеси оксида цинка и гидрохлорида лизина. ZLC имеет химическую структуру $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$, и может существовать в растворе в виде положительно заряженного катиона ($[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$) и хлорид-аниона, или может быть твердой солью, например, кристаллом, необязательно в форме моно- или дигидрата.

Таким образом, изобретение предоставляет композиции по уходу за полостью рта, например, ополаскиватель для полости рта, гель для полости рта или композицию для чистки зубов, которые содержат комплекс цинк-аминокислота, например, комплекс цинк-лизин-хлорида, например, ZLC. Композиции могут необязательно дополнительно содержать источник фторида и/или дополнительный источник фосфата. Композиции могут быть сформулированы в подходящие составы по уходу за полостью рта, например, в обычную зубную пасту, гель для полости рта или основу ополаскивателя для полости рта, например, содержащие один или несколько абразивов, поверхностно-активных веществ, пенообразующих агентов, витаминов, полимеров, ферментов, увлажнителей, загустителей, антибактериальных агентов, консервантов, ароматизаторов и/или красителей.

В конкретном варианте осуществления, настоящее изобретение предоставляет ополаскиватель для полости рта, содержащий комплекс цинк-аминокислота, например, комплекс цинк-лизин-хлорид, например, ZLC.

Настоящее изобретение также относится к способам применения композиций согласно изобретению для уменьшения и подавления кислотного истирания эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей, и уменьшения гиперчувствительности дентина, включающим применение композиции по изобретению к зубам.

Настоящее изобретение также относится к способам получения композиций по изобретению, включающим объединение источника иона цинка (например, ZnO), аминокислоты (например, основной аминокислоты, например, аргинина или лизина) и необязательно источника галогенида, например объединение оксида цинка и лизина гидрохлорида в водном растворе, например, при молярном соотношении Zn:

аминокислота составляющем от 1:1 до 1:3, например, 1:2 и где Zn: галогенид присутствуют в молярном соотношении от 1:1 до 1:3, например, 1:2; необязательное выделение в виде твердого вещества ионного комплекса, образованного таким образом; и смешивание с основой ополаскивателя для полости рта.

5 Дополнительные области применения настоящего изобретения станут очевидными из подробного описания, представленного ниже. Следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры притом, что они указывают на предпочтительный вариант осуществления изобретения, предназначены только для целей иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Последующее описание предпочтительного варианта(ов) носит всего лишь иллюстративный характер и никоим образом не предназначено для ограничения изобретения, его внедрения или применений.

15 Таким образом, изобретение предоставляет, в первом варианте осуществления, ополаскиватель для полости рта (Композиция 1), содержащий цинк в комплексе с аминокислотой;

 например,

1.1. Композиция 1, в которой аминокислота выбрана из лизина, глицина и аргинина, в свободной форме или в форме орально приемлемой кислотно-аддитивной соли, 20 например, в форме гидрохлорида.

1.2. Композиция 1 или 1.1, отличающаяся тем, что аминокислота представляет собой основную аминокислоту, например, аргинин или лизин, в свободной форме или в форме орально приемлемой соли.

25 1.3. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая галогенид в ионной ассоциации с цинком и аминокислотой.

1.4. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что молярное соотношение Zn:аминокислота составляет от 3:1 до 1:5, например, приблизительно 1: 2, и где Zn: галогенид присутствуют в молярном соотношении от 3:1 до 1:3, например, приблизительно 1:2.

30 1.5. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что комплекс цинк-аминокислота образуется, полностью или частично, *in situ* после применения композиции.

1.6. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что комплекс цинк-аминокислота образуется, полностью или частично, *in situ* после составления композиции.

35 1.7. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что аминокислота представляет собой лизин.

1.8. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что цинк присутствует в количестве от 0,05 до 10% по массе композиции, необязательно, по меньшей мере, 0,1, по меньшей мере, 0,2, по меньшей мере, 0,3, по меньшей мере, 0,4, по меньшей мере, 40 0,5, по меньшей мере, 1, по меньшей мере, 2, по меньшей мере, 3, или, по меньшей мере, 4 до 10% по массе композиции, например, приблизительно 0,5-3%, например, приблизительно 2-2,7% масс.

1.9. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что аминокислота присутствует в количестве от 0,05 до 30% масс. по массе композиции, необязательно, 45 по меньшей мере, 0,1, по меньшей мере, 0,2, по меньшей мере, 0,3, по меньшей мере, 0,4, по меньшей мере, 0,5, по меньшей мере, 1, по меньшей мере, 2, по меньшей мере, 3, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 10, по меньшей мере, 15, по меньшей мере, 20 до 30% масс., например, приблизительно 1-10% масс.

1.10. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что молярное соотношение цинка и аминокислоты составляет от 2:1 до 1:4, не обязательно от 1:1 до 1:4, от 1:2 до 1:4, от 1:3 до 1:4, от 2:1 до 1:3, от 2:1 до 1:2, или от 2:1 до 1:1, например, приблизительно 1:2 или 1:3

5 1.11. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая галогенид в ионной ассоциации с цинком и аминокислотой, в которой галогенид, выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и их смесей.

1.12. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что комплекс цинк-аминокислота представляет собой комплекс цинк-лизин-хлорид (например, $(\text{ZnLys}_2\text{Cl})^+\text{Cl}^-$ или $(\text{ZnLys}_3)^{2+}\text{Cl}_2$) или комплекс цинк-аргинин-хлорид.

1.13. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что комплекс цинк-аминокислота представляет собой комплекс цинк-лизин-хлорид, например, ZLC, например, комплекс цинк-лизин-хлорид, имеющий химическую структуру

15 $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+\text{Cl}^-$, или в растворе в виде положительно заряженного катиона (например, $[\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{Cl}]^+$) и хлорид-аниона, или в форме твердой соли, например, кристаллической форме, необязательно в форме моно- или дигидрата.

1.14. Любая из вышеуказанных композиций, которая по существу является прозрачной в составе, но которая становится мутной при разбавлении.

1.15. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что комплекс цинк-аминокислота присутствует в эффективном количестве, например, в количестве 0,1-4% по массе цинка, например, приблизительно 0,1-1% по массе цинка.

1.16. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая эффективное количество источника фторид-ионов, например, дающих от 50 до 3000 м.д. фторида.

1.17. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая эффективное количество фторида, например, в которой фторид представляет собой соль, выбранную из фторида олова, фторида натрия, фторида калия, монофторфосфата натрия, фторсиликата натрия, фторсиликата аммония, фторида амина (например, N'-октадецилтриметилендиамин-N,N,N'-трис(2-этанол)-дигидрофторид), фторида аммония, фторида титана, гексафторсульфата, а также их комбинаций.

1.18. Любая из предшествующих композиций, содержащая эффективное количество одного или более фосфатных солей щелочных металлов, например, соли натрия, калия или кальция, например, выбранных из двухосновных фосфатных солей щелочных металлов и пиррофосфатных солей щелочных металлов, например, фосфатных солей щелочных металлов, выбранных из двухосновного фосфата натрия, двухосновного фосфата калия, дикальций фосфата дигидрата, пиррофосфата кальция, тетранатрийпиррофосфата, тетракалийпиррофосфата, триполифосфата натрия, а также смеси любых двух или нескольких из них, например, в количестве 1-20%, например, 2-8%, например, приблизительно 5% масс. по массе композиции.

1.19. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая буферные агенты, например, натрий-фосфатный буфер (например, одноосновный фосфат натрия и динатрий фосфат).

1.20. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая увлажнитель, например, выбранный из глицерина, сорбита, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, ксилита, а также их смеси, например, содержащая, по меньшей мере, 20%, например, 20-40%, например, 25-35% глицерина.

1.21. Любая из предшествующих композиций, содержащая одно или несколько поверхностно-активных веществ, например, выбранных из анионных, катионных,

цвиттер-ионных, и неионогенных поверхностно-активных веществ и их смесей, например, содержащая анионное поверхностно-активное вещество, например, поверхностно-активное вещество, выбранное из лаурилсульфата натрия, эфира лаурилсульфата натрия и их смеси, например, в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 4,5% масс., например, 1-2% лаурилсульфата натрия (SLS); и/или цвиттер-ионное поверхностно-активное вещество, например, бетаиновое поверхностно-активное вещество, например, кокамидопропилбетаин, например, в количестве от приблизительно 0,1% до приблизительно 4,5% масс., например, 0,5-2% кокамидопропилбетаина.

1.22. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая изменяющее вязкость количество одной или более полисахаридных смол, например ксантановую камедь или каррагенан, кремнеземный загуститель, а также их комбинации.

1.23. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая ароматизаторы, отдушки и/или красители.

1.24. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая эффективное количество одного или более антибактериальных агентов, например, содержащая антибактериальный агент, выбранный из галогенированного дифенилового эфира (например, триклозан), растительных экстрактов и эфирных масел (например, экстракт розмарина, экстракт чая, экстракт магнолии, тимол, ментол, эвкалиптол, гераниол, карвакрол, цитраль, хинокитол, катехин, метилсалицилат, эпигаллокатехин-галлат, эпигаллокатехин, галловая кислота, экстракт мисвак, экстракт облепихи), бигуанидные антисептики (например, хлоргексидин, алексидин или октенидин), четвертичные аммониевые соединения (например, хлорид цетилпиридиния (CPC), хлорид бензалкония, хлорид тетрадецилпиридиния (TPC), хлорид N-тетрадецил-4-этилпиридиния (TDEPC)), фенольные антисептики, гексетидин, октенидин, сангвинарин, повидон йод, делмопинол, салифтор, ионы металлов (например, соли цинка, например, цитрат цинка, соли олова, соли меди, соли железа), сангвинарин, прополис и окисляющие агенты (например, перекись водорода, буферный пероксиборат или пероксикарбонат натрия), фталевая кислота и ее соли, моноперталева кислота и ее соли и сложные эфиры, аскорбилстеарат, олеилсаркозин, алкилсульфат, диоктилсульфосукцинат, салициланилид, домифена бромид, делмопинол, октапинол и другие производные пиперидина, препараты ницина, соли хлористой кислоты; и смеси любых из вышеуказанных веществ; например, содержащая триклозан или цетилпиридинхлорид.

1.25. Любая из вышеуказанных композиций, содержащая эффективное количество антибактериального триклозана, например, 0,1-0,5%, например, приблизительно 0,3%.

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

1.27. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая перекись водорода или источник перекиси водорода, например, пероксид мочевины или перексидная соль, или комплекс (например, такой как пероксифосфатные, пероксикарбонатные, перборатные, пероксисиликатные или персульфатные соли, например пероксисульфат кальция, перборат натрия, карбонат пероксид натрия, пероксифосфат натрия и персульфат калия).

1.28. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая агент, который препятствует или предотвращает прикрепление бактерий, например, солброл или хитозан.

1.29. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая источник

кальция и фосфата, выбранный из (i) комплексов кальций-диоксид кремния, например, фосфосиликаты кальция натрия, и (ii) комплексов кальций-белок, например, казеиновый фосфопептид-аморфный фосфат кальция.

1.30. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая растворимую соль кальция, например, выбранную из сульфата кальция, хлорида кальция, нитрата кальция, ацетата кальция, лактата кальция, а также их комбинаций.

1.31. Любая из предшествующих композиций, дополнительно содержащая физиологически или орально приемлемые соли калия, например, нитрат калия или хлорид калия в количестве, эффективном для снижения чувствительности дентина.

1.32. Любая из вышеуказанных композиций, дополнительно содержащая анионный полимер, например, синтетический анионный полимерный поликарбоксилат, например, в котором анионный полимер выбран из от 1:4 до 4:1 сополимеров малеинового ангидрида или кислоты с другим способным к полимеризации этиленненасыщенным мономером; например, где анионный полимер представляет собой сополимер метилвинилового эфира/малеинового ангидрида (PVM/МА), имеющий среднюю молекулярную массу (M.W.) от приблизительно 30,000 до приблизительно 1,000,000, например, от приблизительно 300,000 до приблизительно 800,000, например, где анионный полимер составляет приблизительно 1-5%, например, приблизительно 2% масс. по массе композиции.

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

1.34. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что рН композиции представляет собой приблизительно нейтральный рН, например, от рН 6 до рН 8, например, приблизительно рН 7.

1.35. Любая из вышеуказанных композиций, отличающаяся тем, что аминокислота представляет собой лизин, и цинк и лизин образуют комплекс цинк-лизин-хлорид, имеющий химическую структуру $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, в количестве, обеспечивающем 0,5-2%, например, приблизительно 1% масс. цинка, состав дополнительно содержащий увлажнитель, например, сорбит, пропиленгликоль и их смеси, например, в количестве 10-25%, например, приблизительно 15-20%, неионогенное поверхностно-активное вещество, например, полоксамер, например, в количестве 0,1-1%, и подсластитель, ароматизаторы, и воду, например, ополаскиватель для полости рта, содержащий

Ингредиенты	%
Сорбит	3-7%, например, приблизительно 4%
ZLC	Чтобы предоставить 0,5-2% Zn, например, приблизительно 1% Zn
Пропиленгликоль	5-10%, например, приблизительно 7%
Полоксамер, например, Полоксамер 407	0,1-1%, например, приблизительно 0,4%
Глицерин	5-10%, например, приблизительно 7,5%
Отдушка и/или подсластитель	0,01-1%
Деионизированная вода	70-85%, например, приблизительно 80%

1.36. Любая из вышеуказанных композиций для применения для уменьшения и подавления кислотного истирания эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей, и уменьшения гиперчувствительности дентина.

Настоящее изобретение также относится к способам уменьшения и подавления кислотного истирания эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей, и снижения гиперчувствительности дентина, включающим

применение эффективного количества композиции по изобретению, например, любой из Композиции 1 и далее к зубам.

Настоящее изобретение также относится к способам уменьшения и подавления кислотного истирания эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей, и снижения гиперчувствительности дентина, включающим применение эффективного количества композиции по изобретению, например, любой из Композиции 1 и далее на зубы, и затем ополаскивание достаточным количеством воды или водного раствора, чтобы вызвать осаждение оксида цинка из композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу получения композиции по уходу за полостью рта, содержащей комплекс цинк-аминокислота, например, любой из Композиции 1 и далее, включающему объединение источника ионов цинка с аминокислотой, в свободной форме или в форме соли (например, объединение оксида цинка с гидрохлоридом лизина), в водной среде, необязательное выделение полученного таким образом комплекса в форме твердой соли, и объединение комплекса с основой ополаскивателя для полости рта.

Например, в различных вариантах осуществления, данное изобретение предоставляет способы (i) уменьшения повышенной чувствительности зубов, (ii) уменьшения накопления зубного налета, (iii) уменьшения или подавления деминерализации и способствования реминерализации зубов, (iv) подавления образования бактериальной биопленки в полости рта, (v) снижения или подавления воспаления десен, (vi) способствования заживлению язв или порезов в ротовой полости, (vii) снижения количества кислоты, производимой бактериями, (viii), увеличения относительного уровня некариогенных и/или не образующих налет бактерий, (ix) уменьшения или подавления образования кариеса, (x) уменьшения, восстановления или подавления предкариозного поражения эмали, например, такого, как обнаруженного с помощью количественной светоиндуцированной флуоресценции (QLF) или электрического измерения кариеса (ЕСМ), (xi) лечения, ослабления или уменьшения сухости во рту, (xii) очистки зубов и полости рта, (xiii) уменьшения истирания, (xiv) отбеливания зубов; (xv) уменьшения зубного камня, и/или (xvi) содействия общему улучшению состояния здоровья, в том числе нормальной работе сердечно-сосудистой системы, например, путем уменьшения вероятности системной инфекции через ткани полости рта, включающего применение любой из Композиции 1 и далее как описано выше в ротовой полости человека, нуждающегося в этом, например, один или несколько раз в день. Кроме того, изобретение относится к Композиции 1 и далее для применения в любом из этих способов.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет ополаскиватель для полости рта, содержащий галогенид цинка аминокислоты. В некоторых вариантах осуществления, галогенид цинка аминокислоты образуется из предшественников. В некоторых вариантах осуществления предшественниками являются источник ионов цинка, источник аминокислоты, и источник галогенида, где источник галогенида может быть частью источника ионов цинка, источника аминокислоты, или галогеноводородной кислотой.

В некоторых вариантах осуществления аминокислоту выбирают из лизина, глицина и аргинина в свободной форме или в форме орально приемлемой кислотно-аддитивной соли. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой основную аминокислоту, в свободной форме или в форме орально приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления, ополаскиватель для полости рта содержит

от приблизительно 0,05% до приблизительно 4% масс. цинка. Ополаскиватель для полости рта по любому из предшествующих пунктов отличающийся тем, что цинк растворен в композиции, но дает осадок цинка в результате применения и разбавления слюной и/или ополаскивания. В других вариантах осуществления источник ионов цинка и источник аминокислоты образуют комплекс цинк-лизин-хлорид или комплекс цинк-аргинин-хлорид.

В некоторых вариантах осуществления комплекс цинк-аминокислота представляет собой комплекс цинк-лизин-хлорид, имеющий химическую структуру

$[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, или в растворе в виде положительно заряженного катиона (например, $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+$) и хлорид-аниона, или в форме твердой соли, необязательно в форме моно- или дигидрата.

Некоторые варианты осуществления дополнительно содержат эффективное количество источника фторид-ионов.

Другие варианты осуществления включают орально приемлемую основу, содержащую ингредиенты, выбранные из одного или нескольких буферных агентов, увлажнителей, поверхностно-активных веществ, загустителей, освежителей дыхания, отдушек, ароматизаторов, красителей, антибактериальных агентов, отбеливающих агентов, агентов, которые препятствуют или предотвращают прикрепление бактерий, источников кальция, источников фосфата, орально приемлемых солей калия, и анионных полимеров.

В некоторых вариантах осуществления значение pH ополаскивателя для полости рта составляет от pH 4 до pH 8.

В других вариантах осуществления аминокислота представляет собой лизин, благодаря чему цинк и лизин образуют комплекс цинк-лизин-хлорид, имеющий химическую структуру $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, в количестве, обеспечивающем 0,5-2% масс. цинка по массе ополаскивателя для полости рта, ополаскиватель для полости рта, дополнительно содержащий увлажнитель в количестве 10-25% масс., неионогенное поверхностно-активное вещество в количестве 0,1-1% масс., и подсластитель, ароматизаторы и воду.

Некоторые варианты осуществления предоставляют ополаскиватель для полости рта для применения для уменьшения и подавления кислотного истирания эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей и/или снижения гиперчувствительности дентина.

В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение галогенида цинка аминокислоты и воды составляет от приблизительно 1:6 до приблизительно 1:1. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение галогенида цинка аминокислоты и воды составляет от приблизительно 1:5 до приблизительно 1:2. В некоторых вариантах осуществления массовое соотношение галогенида цинка аминокислоты и воды составляет приблизительно 1:4.

Некоторые варианты осуществления предоставляют применение галогенида цинка аминокислоты для изготовления ополаскивателя для полости рта. Другие варианты осуществления предоставляют способ лечения или уменьшения истирания зубной эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей и/или снижения гиперчувствительности дентина, включающий применение ополаскивателя для полости рта, как описано в настоящей заявке. Другие варианты осуществления

обеспечивают способы, дополнительно включающие стадию ополаскивания достаточным количеством воды или водного раствора, чтобы вызвать осаждение оксида цинка из ополаскивателя для полости рта.

Настоящее изобретение также относится к применению цинка и аминокислоты для создания композиции по уходу за полостью рта, содержащей комплекс цинк-аминокислота.

Настоящее изобретение также относится к применению комплекса цинк-аминокислота, например, галогенида цинка аминокислоты, например комплекса цинк-лизин-хлорид для уменьшения и подавления кислотного истирания эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей и/или снижения гиперчувствительности дентина.

Не желая быть связанными теорией, полагают, что образование галогенида цинка аминокислоты протекает через образование галогенида цинка, затем координации аминокислотных остатков вокруг расположенного в центре цинка. Используя реакцию ZnO с гидрохлоридом лизина в воде в качестве примера, цинк может реагировать с лизином и/или лизина HCl с образованием прозрачного раствора комплекса Zn-лизин-хлорид ($ZnLys_3Cl_2$), в котором Zn^{++} расположен в октаэдрическом центре, координируемом двумя атомами кислорода и двумя атомами азота в экваториальной плоскости, образованной двумя лизиновыми карбоксильными кислотными группами и аминогруппами соответственно. Цинк также координируется третьим лизином через его азот и карбоксильный кислород в апикальной позиции геометрии металла.

В другом варианте осуществления катион цинка представляет собой комплексы с двумя аминокислотными остатками и двумя остатками хлорида. Например, где аминокислота представляет собой лизин, комплекс имеет формулу

$[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$. В этом комплексе, катион Zn координируется двумя лигандами лизина с двумя атомами N из NH_2 групп и атомами O из карбоксильных групп в экваториальной плоскости. Он отображает искаженную квадратно-пирамидальную геометрию с апикальной позицией, занимаемой атомом Cl^- . Эта новая структура приводит к возникновению положительно заряженного катионного фрагмента, к которому анион Cl^- присоединяется с образованием ионной соли.

Возможны другие комплексы цинка и аминокислоты, и точная форма зависит частично от молярных соотношений исходных соединений, например, если ограничено количество галогенида, то не содержащие галогенид комплексы могут образовывать, например, $ZnOLys_2$, имеющий геометрию пирамиды с экваториальной плоскостью, которая является такой же, как у вышеописанных соединений (Zn связан с двумя атомами кислорода и двумя атомами азота от различных лизинов), в котором вершину пирамиды занимают атомы O.

Смеси комплексов и/или структуры дополнительного комплекса, например, вовлекающие несколько ионов цинка на основе структуры цинка, возможны и включены в объем настоящего изобретения. Когда комплексы находятся в твердой форме, они могут образовывать кристаллы, например, в гидратированной форме.

Независимо от точной структуры комплекса или комплексов, однако, взаимодействие цинка и аминокислоты преобразует нерастворимый оксид цинка или соль цинка в высокорстворимый комплекс при приблизительно нейтральном pH. При увеличении разбавления в воде, однако, комплекс диссоциирует и ион цинка переходит в

нерастворимый оксид цинка. Эта динамика является неожиданной - как правило, ионные композиции становятся более растворимыми при более высоком разведении, не менее - и это облегчает выпадение осадка цинка на зубах после введения, в присутствии слюны и при ополаскивании. Этот осадок закупоривает дентинные каналы, тем самым
5 снижая гиперчувствительность, а также обеспечивает эмаль цинком, что уменьшает кислотное истирание, биопленку и образование зубного налета.

Следует понимать, что другие аминокислоты могут быть использованы вместо лизина в вышеприведенной схеме. Кроме того, следует понимать, что, хотя цинк, аминокислота и необязательно галогенид могут быть в основном в форме
10 предшественников, или в виде ионного комплекса, здесь может быть в некоторой степени равновесие, поэтому относительное содержание вещества, которое на самом деле в комплексе по сравнению с относительным содержанием в форме предшественника может варьироваться в зависимости от конкретных условий формулирования, концентрации веществ, pH, присутствия или отсутствия воды, наличия или отсутствия
15 других заряженных молекул, и так далее.

Активные вещества могут быть доставлены в форме любых составов по уходу за полостью рта, например зубной пасты, геля, ополаскивателя для полости рта, порошка, крема, полоски, резинки, или любого другого известного в данной области техники.

Если активные вещества доставляются в виде ополаскивателя для полости рта, у
20 человека, нуждающегося в полезных свойствах ополаскивания концентрированным раствором, естественное разведение концентрированного раствора слюной будет инициировать осаждение цинка. Кроме того, человек может смешать концентрированный раствор с подходящим количеством водного разбавителя, и ополаскивать смесью.

В другом варианте осуществления смесь готовят и немедленно переносят в
25 удерживающую капшу, такую как та, которая используется для хранения отбеливающих гелей, и человек может носить капшу в течение эффективного периода времени. Зубы, которые находятся в контакте со смесью, будут обработаны. Для применения в удерживающей капше смесь может быть в форме жидкости с низкой вязкостью или в форме геля.

В другом варианте осуществления концентрированный раствор, или смеси
30 концентрированного раствора с водой, наносят на зубы в составе геля, например, в котором гель может оставаться на зубах в течение длительного периода времени для эффективного ухода.

В другом варианте осуществления активный ингредиент предоставляется в зубной
35 пасте. После чистки, активный ингредиент разбавляется слюной и водой, что приводит к осаждению и образованию покрытия и окклюдирующих частиц.

Скорость осаждения из композиции можно варьировать путем регулирования концентрации комплекса в концентрированном растворе, и изменения соотношения основы и воды. Более разбавленная формула приводит к более быстрому осаждению
40 и, при этом, является предпочтительной, когда требуется быстрая обработка.

Преимущества композиций по уходу за полостью рта по настоящему изобретению являются многочисленными. Предоставляя ионы цинка и цинксодержащие соединения, которые могут высвобождать ионы цинка в полости рта, композиции по уходу за полостью рта по настоящему изобретению предоставляют преимущества в отношении
45 бактерий, в отношении образования зубного налета, в отношении воспаления десен, в отношении неприятного запаха, в отношении кариеса, и в отношении зубного камня. Окклюдирующие частицы и поверхностное покрытие представляют собой соединения, содержащие цинк (в частности, ZnO), а также другие производные цинка, которые могут

высвободить ионы цинка в полости рта и обеспечивают различные преимущества, как отражено выше. Дополнительные преимущества включают, но не ограничиваются ими, анти-аттачмент, анти-периодонтитные свойства и препятствование потере костной массы, а также способствование заживлению ран.

5 Вторым преимуществом является анти-эрозийные свойства ионов цинка, которые образуют анти-эрозийное покрытие на поверхностях зубов путем окисления и гидролиза. Поверхностное покрытие, а также окклюдирующие частицы могут вступать в реакцию и нейтрализовать кислоты и, тем самым защищая зубную поверхность от эрозийных
10 воздействий кислот. В связи с этим, большее количество обработок поверхности осаждением/окклюзией приводит к более эффективному уходу, и, следовательно, цинк-аргинин и цинк-лизин являются предпочтительными. Также отмечено, что когда поверхностное покрытие и окклюдирующие частицы нейтрализуют кислоты, полезные ионы цинка и аминокислоты (ниже) могут быть высвобождены, обеспечивая
15 преимущества ухода за полостью рта, помимо анти-эрозийных свойств.

Третьим преимуществом является преимущество в отношении чувствительности, как результат окклюзии. Окклюзия канальцев дентина приводит к облегчению чувствительности.

Четвертым преимуществом является выгода, связанная с аминокислотами. Окклюдирующие частицы и поверхностное покрытие содержат соответствующие
20 аминокислоты, такие как аргинин и лизин. Эти аминокислоты обеспечивают множество преимуществ. Например, основные аминокислоты приводят к увеличению pH зубного налета и могут предоставить антикариозные преимущества.

Композиция может содержать галогенид цинка аминокислоты и/или его предшественник. Предшественники, которые могут реагировать *in situ* с водой с
25 образованием галогенида цинка аминокислоты, включают (i) цинк и гидрогалогениды аминокислот, или (ii) хлорид цинка и аминокислоту, или (iii) источник ионов цинка, аминокислоту и галогеноводородную кислоту, или (IV) комбинацию (i), (ii), и/или (iii). В одном варианте осуществления галогенид цинка аминокислоты может быть получен при комнатной температуре путем смешивания предшественников в растворе, таком
30 как водный раствор. Образование *in situ* обеспечивает легкость формулирования. Предшественники могут быть использованы вместо предварительного образования галогенида цинка аминокислоты. В другом варианте осуществления вода позволяет образовывать галогенид цинка аминокислоты из предшественников, поступающая из слюны и/или воды для ополаскивания, которая вступает в контакт с композицией после
35 применения.

Галогенид цинка аминокислоты представляет собой водорастворимый комплекс, образованный из галогенной кислотной-аддитивной соли цинка (например, хлорид цинка) и аминокислоты, или из галогенной кислотной-аддитивной соли аминокислоты (например, гидрохлорид лизина) и источника ионов цинка, и/или из комбинации всех
40 трех из галогеноводородной кислоты, аминокислоты, и источника ионов цинка.

Примеры аминокислот включают, но не ограничиваются ими, обычные природные аминокислоты, например: лизин, аргинин, гистидин, глицин, серин, треонин, аспарагин, глутамин, цистеин, селеноцистеин, пролин, аланин, валин, изолейцин, лейцин, метионин, фенилаланин, тирозин, триптофан, аспарагиновую кислоту, и глутаминовую кислоту.
45 В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой нейтральную или кислую аминокислоту, например, глицин.

Как видно из приведенных ниже примеров, осаждение цинка из комплекса при разбавлении водой является наиболее заметным, когда комплекс образован из основной

аминокислоты. Таким образом, когда осаждение при разбавлении желательное, основная аминокислота может быть предпочтительной. В некоторых вариантах осуществления, таким образом, аминокислота является основной аминокислотой. Под "основной аминокислотой" подразумевается природные основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, и гистидин, а также любая основная аминокислота, имеющая карбоксильную группу и аминогруппу в молекуле, которая является водорастворимой и обеспечивает водный раствор с рН около 7 или выше. Соответственно, основные аминокислоты включают, но не ограничиваются ими, аргинин, лизин, цитруллин, орнитин, креатин, гистидин, диаминобутановую кислоты, диаминопропионовую кислоту, их соли или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления аминокислота представляет собой лизин. В других вариантах осуществления аминокислота представляет собой аргинин.

Галогенид может быть хлором, бромом или йодом, наиболее часто хлором. Кислотно-аддитивная соль аминокислоты и галогеноводородной кислоты (например, HCl, HBr, или HI) иногда упоминается в настоящем описании как гидрогалогенид аминокислоты. Таким образом, одним из примеров гидрогалогенида аминокислоты является гидрохлорид лизина. Другим - гидрохлорид глицина.

Источником ионов цинка для объединения с галогенидом аминокислоты или аминокислотой, необязательно плюс галогеноводородная кислота в этом случае может быть, например, оксид цинка или хлорид цинка.

В некоторых вариантах осуществления количество галогенида цинка аминокислоты в композиции составляет от 0,05 до 30% масс. по массе композиции. В некоторых вариантах осуществления предшественники, например, цинк и гидрогалогенид аминокислоты, присутствуют в таких количествах, что при объединении в галогенид цинка аминокислоты, галогенид цинка аминокислоты будет присутствовать в количестве от 0,05 до 10% масс. по массе композиции. В любом из этих вариантов осуществления, количество галогенида цинка аминокислоты может быть изменено для достижения желаемой цели, например, для зубной пасты или ополаскивателя для полости рта. В других вариантах осуществления количество галогенида цинка аминокислоты составляет, по меньшей мере, 0,1, по меньшей мере, 0,2, по меньшей мере, 0,3, по меньшей мере, 0,4, по меньшей мере, 0,5, по меньшей мере, 1, по меньшей мере, 2, по меньшей мере, 3, или по меньшей мере 4 до до 10% масс. по массе композиции. В других вариантах осуществления количество галогенида цинка аминокислоты меньше, чем 9, меньше, чем 8, меньше, чем 7, меньше, чем 6, меньше, чем 5, меньше, чем 4, меньше, чем 3, меньше, чем 2, меньше, чем 1, меньше, чем 0,5 до 0,05% масс. по массе композиции. В других вариантах осуществления количество составляет от 0,05 до 5%, от 0,05 до 4%, от 0,05 до 3%, от 0,05 до 2%, от 0,1 до 5%, от 0,1 до 4%, от 0,1 до 3%, от 0,1 до 2%, от 0,5 до 5 %, от 0,5 до 4%, от 0,5 до 3%, или от 0,5 до 2% масс. по массе композиции.

В некоторых вариантах осуществления, цинк присутствует в количестве от 0,01 до 10% масс. по массе композиции. В других вариантах осуществления количество цинка составляет, по меньшей мере, 0,1, по меньшей мере, 0,2, по меньшей мере, 0,3, по меньшей мере, 0,4, по меньшей мере, 0,5, по меньшей мере, 1, по меньшей мере, 2, по меньшей мере, 3, или, по меньшей мере, 4 до 10% масс. по массе композиции. В других вариантах осуществления количество цинка составляет меньше, чем 9, меньше, чем 8, меньше, чем 7, меньше, чем 6, меньше, чем 5, меньше, чем 4, меньше, чем 3, меньше, чем 2, меньше, чем 1, меньше, чем 0,5 до 0,05% масс. по массе композиции. В других вариантах осуществления количество составляет от 0,05 до 5%, от 0,05 до 4%, от 0,05 до 3%, от 0,05 до 2%, от 0,1 до 5%, от 0,1 до 4%, от 0,1 до 3%, от 0,1 до 2%, от 0,5 до 5 %, от 0,5 до

4%, от 0,5 до 3%, или от 0,5 до 2% масс. по массе композиции.

В некоторых вариантах осуществления, гидрогалогенид аминокислоты присутствует в количестве от 0,05 до 30% масс. В других вариантах осуществления количество составляет, по меньшей мере, 0,1, по меньшей мере, 0,2, по меньшей мере, 0,3, по меньшей мере, 0,4, по меньшей мере, 0,5, по меньшей мере, 1, по меньшей мере, 2, по меньшей мере, 3, по меньшей мере, 4, по меньшей мере, 5, по меньшей мере, 10, по меньшей мере, 15, по меньшей мере, 20 до 30% масс. В других вариантах осуществления количество составляет меньше, чем 30, меньше, чем 25, меньше, чем 20, меньше, чем 15, меньше, чем 10, меньше, чем 5, меньше, чем 4, меньше, чем 3, меньше, чем 2, или меньше, чем 1 вплоть до 0,05 % масс. по массе композиции.

В случае если вещества-предшественники присутствуют, то они предпочтительно присутствуют в молярных соотношениях приблизительно таких, как требуется для получения желаемого галогенида цинка аминокислоты, хотя избыток одного или другого вещества может быть желательным в некоторых составах, например, чтобы сбалансировать рН в отношении других компонентов состава, чтобы предоставить дополнительный антибактериальный цинк, или, чтобы предоставить аминокислотный буфер. Предпочтительно, однако, количество галогенида ограничено, так как ограничение количества галогенида несколько стимулирует взаимодействие между цинком и аминокислотой.

В некоторых вариантах осуществления общее количество цинка в композиции составляет от 0,05 до 8% масс. по массе композиции. В других вариантах осуществления общее количество цинка составляет, по меньшей мере, 0,1, по меньшей мере, 0,2, по меньшей мере, 0,3, по меньшей мере, 0,4, по меньшей мере, 0,5 или, по меньшей мере, 1 до 8% масс. по массе композиции. В других вариантах осуществления общее количество цинка в композиции составляет меньше, чем 5, меньше, чем 4, меньше, чем 3, меньше, чем 2 или меньше, чем 1 до 0,05% масс. по массе композиции.

В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение цинка и аминокислоты составляет, по меньшей мере, 2:1. В других вариантах осуществления молярное соотношение составляет, по меньшей мере, 1:1, по меньшей мере, 1:2, по меньшей мере, 1:3, по меньшей мере, 1:4, от 2:1 до 1:4, от 1:1 до 1:4, от 1:2 до 1:4, от 1:3 до 1:4, от 2:1 до 1:3, от 2:1 до 1:2, от 2:1 до 1:1, или 1:3. При соотношении 1:4 ожидается, что цинк будет полностью растворяться.

В некоторых вариантах осуществления композиция является безводной. Безводная означает, что присутствует меньше, чем 5% масс. воды, необязательно меньше, чем 4, меньше, чем 3, меньше, чем 2, меньше, чем 1, меньше, чем 0,5, меньше, чем 0,1 до 0% масс. воды.

В случае безводной композиции, предшественники, например, ТВЗС и гидрогалогенид аминокислоты существенно не реагируют с образованием галогенида цинка аминокислоты. При контакте с достаточным количеством воды, которая может быть в виде слюны и/или воды, используемой для ополаскивания полости рта во время или после применения композиции, предшественники реагируют с образованием галогенида цинка аминокислоты, а затем при дальнейшем разбавлении, дают цинксодержащий осадок на зубах.

Носитель представляет все другие материалы в составе, за исключением комплекса галогенида цинка аминокислоты или его предшественников. Количество носителя представляет собой то количество, чтобы достичь 100% при добавлении к массе галогенида цинка аминокислоты, в том числе любых предшественников.

Активные агенты: Композиции по изобретению могут содержать различные агенты,

которые являются активными для защиты и повышения прочности и целостности эмали и структуры зуба и/или уменьшения количества бактерий, и, связанных с ними, кариеса и/или заболевания десен, включая или в дополнение к комплексам цинк-аминокислота-галогенид. Эффективная концентрация активных ингредиентов, используемых в
5 настоящем документе, будет зависеть от конкретного агента и от используемой системы доставки. Понятно, что зубная паста, например, как правило, будет разбавлена водой при применении, в то время как ополаскиватель для полости рта, как правило, не будет. Таким образом, эффективная концентрация активного агента в зубной пасте обычно
10 будет также зависеть от конкретной выбранной соли или полимера. Например, если активный агент, представлен в форме соли, в которой противоион будет влиять на массу соли, таким образом, что, если противоион является тяжелее, то соли по массе потребуется больше, чтобы обеспечить такую же концентрацию активного иона в конечном продукте. Аргинин, где он присутствует, может присутствовать в количестве,
15 например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20% масс. (выражен как масса свободного основания), например, от приблизительно 1 до приблизительно 10% масс. для потребителя зубной пасты или от приблизительно 7 до приблизительно 20% масс. для профессионального или рецептурного препарата для лечения. Фтор, где он
20 присутствуют, может присутствовать в количестве, например, от приблизительно 25 до приблизительно 25,000 м.д., например от приблизительно 750 до приблизительно 2,000 м.д. для потребителя зубной пасты, или от приблизительно 2000 до приблизительно 25,000 м.д. для профессионального или рецептурного препарата для лечения. Количества антибактериальных агентов будут меняться аналогичным образом, с количеством, используемым в зубной пасте, который составляет, например, приблизительно от 5 до
25 15 раз больше, чем используется в ополаскивателе для полости рта. Например, зубная паста с триклозаном может содержать приблизительно 0,3% масс. триклозана.

Источник фторид-иона: Композиции по уходу за полостью рта могут дополнительно содержать один или несколько источников фторид-иона, например, растворимые
30 фтористые соли. Широкое разнообразие веществ, дающих фторид-ионы, может быть использовано в качестве источников растворимого фторида в композициях по настоящему изобретению. Примеры подходящих веществ, дающих фторид-ионы, можно
найти в патенте США №3535421, Briner et al.; в патенте США №4885155 Parran, Jr. et al. и в патенте США №3678154 Widder et al. Типичные источники фторид-ионов включают,
35 монофторфосфат натрия, фторсиликат натрия, фторосиликат аммония, фторид амина, фторид аммония и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления источник фторид-иона включает фторид олова, фторид натрия, монофторфосфат натрия, а также их смеси. В некоторых вариантах осуществления композиция по уходу за полостью рта по настоящему изобретению может также содержать источник фторид-ионов или
40 ингредиенты, дающие фтор в количестве, достаточном для обеспечения от приблизительно 25 м.д. до приблизительно 25000 м.д. фторид-ионов, как правило, по меньшей мере, приблизительно 500 м.д., например, от приблизительно 500 до приблизительно 2000 м.д., например, от приблизительно 1000 до приблизительно 1600 м.д., например, 1450 м.д. Соответствующее количество фторида будет зависеть от
45 конкретного применения. Зубная паста для общего применения потребителем, как правило, содержит от приблизительно 1000 до приблизительно 1500 м.д., педиатрическая зубная паста содержит несколько меньше. Средство для чистки зубов или покрытие для профессионального применения может содержать не меньше, чем приблизительно

5000 или даже приблизительно 25000 м.д. фторида. Источники фторид-ионов могут быть добавлены в композицию по изобретению в количестве от приблизительно 0,01% масс. до приблизительно 10% масс. в одном варианте осуществления, и приблизительно 0,03% масс. до приблизительно 5% масс. в другом варианте осуществления, от 5 приблизительно 0,1% масс. до приблизительно 1% масс. по массе композиции в другом варианте осуществления. Масса фтористых солей, чтобы предоставить подходящее количество фторид-иона, очевидно, зависит от массы противоиона в соли.

Аминокислоты: В некоторых вариантах осуществления композиции по настоящему изобретению содержат аминокислоту. В конкретных вариантах осуществления 10 аминокислота может быть основной аминокислотой. Под "основной аминокислотой" подразумевается природные основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, и гистидин, а также любая основная аминокислота, имеющая карбоксильную группу и аминокислотную группу в молекуле, которая является водорастворимой и дает водный раствор с рН около 7 или выше. Соответственно, основные аминокислоты включают, но не 15 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 представляет собой аргинин, например, L-аргинин, или его соль.

В различных вариантах осуществления аминокислота присутствует в количестве от 20 приблизительно 0,5% масс. до приблизительно 20% масс. от общей массы композиции, от приблизительно 0,5% масс. до приблизительно 10% масс. от общей массы композиции, например, приблизительно 1,5% масс., приблизительно 3,75% масс., приблизительно 5% масс., или приблизительно 7,5% масс. от общей массы композиции, в случае зубной 25 пасты, или, например, приблизительно 0,5-2% масс., например, приблизительно 1% в случае ополаскивателя для полости рта.

Пенообразующие агенты: Композиции по уходу за полостью рта по настоящему изобретению также могут содержать агент для увеличения количества пены, которая образуется, когда полость рта чистят щеткой. Иллюстративные примеры агентов, 30 которые увеличивают количество пены, включают, но не ограничиваются ими, полиоксиэтилен и некоторые полимеры, включая, но не ограничиваясь этим, альгинатные полимеры. Полиоксиэтилен может увеличивать количество пены и густоту пены, образованную компонентами носителя по уходу за полостью рта по настоящему изобретению. Полиоксиэтилен также широко известен как полиэтиленгликоль ("ПЭГ") 35 или полиэтиленоксид. Полиоксиэтилены, пригодные для данного изобретения, будут иметь молекулярную массу от приблизительно 200,000 до приблизительно 7,000,000. В одном варианте осуществления молекулярная масса будет от приблизительно 600,000 до приблизительно 2,000,000 и в другом варианте от приблизительно 800,000 до приблизительно 1,000,000. Polyox® является торговым названием для 40 высокомолекулярного полиоксиэтилена, производимого компанией Union Carbide. Полиоксиэтилен может присутствовать в количестве от приблизительно 1% до приблизительно 90%, в одном варианте осуществления от приблизительно 5% до приблизительно 50%, а в другом варианте осуществления от приблизительно 10% до приблизительно 20% масс. по массе компонента носителя по уходу за полостью рта 45 композиции по настоящему изобретению. В случае присутствия, количество пенообразующего агента в композиции по уходу за полостью рта (т.е. однократная доза) составляет приблизительно 0,01 до приблизительно 0,9% масс., от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,5% масс., и в другом варианте от приблизительно 0,1 до

приблизительно 0,2% масс.

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

- i. водорастворимые соли моноглицеридов моносulfатов высших жирных кислот, таких как натриевая соль моносulfатированного моноглицерида гидрированного кокосового масла жирных кислот, таких как N-метил-N-кокоилтаурат натрия, кокомоноглицерид сульфат натрия,
- ii. высшие алкилсульфаты, такие как лаурилсульфат натрия,
- iii. высшие алкил-эфир сульфаты, например, формулы $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, 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 лаурил-2сульфат $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na})$,
- iv. высшие алкиларилсульфонаты, такие как додецилбензолсульфонат натрия (лаурил бензол сульфонат натрия).
- v. высшие алкилсульфоацетаты, такие как лаурилсульфоацетат натрия (додецил сульфоацетат натрия), сложные эфиры высших жирных кислот 1,2дигидроксипропансульфоната, сульфокочолат (N-2-этил лаурат калия сульфоацетамид) и лаурилсаркозинат натрия.

Под "высшим алкилом" подразумевается, например, C_{6-30} алкил. В конкретных вариантах осуществления анионные поверхностно-активные вещества выбирают из лаурилсульфата натрия и эфира лаурилсульфата натрия. Анионные поверхностно-активные вещества могут присутствовать в количестве, которое является эффективным, например, > 0,01% масс. по массе композиции, но не в концентрации, которая будет оказывать раздражающее действие на ткани ротовой полости, например, < 10%, и оптимальная концентрация зависит от особенности формулирования и особенности поверхностно-активного вещества. Например, концентрации, используемые в ополаскивателе для полости рта, составляют, как правило, порядка одной десятой тех, что используются для зубной пасты. В одном варианте осуществления анионное поверхностно-активное вещество присутствует в зубной пасте в количестве от приблизительно 0,3% до приблизительно 4,5% масс., например, приблизительно 1,5%. Композиции по изобретению могут необязательно содержать смеси поверхностно-активных веществ, например, содержать анионные поверхностно-активные вещества и другие поверхностно-активные вещества, которые могут быть анионными, катионными, цвиттер-ионными или неионогенными. Как правило, поверхностно-активные вещества представляют собой те поверхностно-активные вещества, которые достаточно стабильны в широком диапазоне pH. Поверхностно-активные вещества описаны более подробно, например, в патенте США №3959458, Agricola et al.; В патенте США №3937807, Naefele; и в патенте США №4051234, Gieske et al. В некоторых вариантах осуществления анионные поверхностно-активные вещества, используемые в настоящем изобретении, включают водорастворимые соли алкилсульфатов, имеющие от приблизительно 10 до приблизительно 18 атомов углерода в алкильном радикале, и водорастворимые соли сульфированных моноглицеридов жирных кислот, имеющие приблизительно от 10 до приблизительно 18 атомов углерода. Лаурилсульфат натрия, лаурилсаркозинат натрия и натрия моноглицеридсульфонаты жирных кислот кокосового масла являются примерами анионных поверхностно-активных веществ этого типа. В конкретном варианте осуществления, композиция по настоящему изобретению, например, Композиция 1 и далее, содержит лаурилсульфат натрия.

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

Агенты для борьбы с зубным камнем: В различных вариантах осуществления настоящего изобретения композиции содержат агент, растворяющий конкременты (борьба с зубным камнем). Подходящие средства против зубного камня включают без ограничения фосфаты и полифосфаты (например, пирофосфаты),

полиаминопропансульфовую кислоту (AMPS), гексаметафосфатные соли, тригидрат цитрата цинка, полипептиды, полиолефиновые сульфонаты, полиолефиновые фосфаты, дифосфонаты. Таким образом, изобретение может включать фосфатные соли. В конкретных вариантах осуществления эти соли представляют собой фосфатные соли щелочных металлов, то есть соли гидроксидов щелочных металлов или гидроксидов щелочноземельных металлов, например, соли натрия, калия или кальция. "Фосфат", как используется в настоящей заявке, включает орально приемлемые моно- и полифосфаты, например, P₁₋₆-фосфаты, например, мономерные фосфаты, такие как одноосновные, двухосновные, или трехосновные фосфаты; димерные фосфаты, такие как пирофосфаты; и многомерные фосфаты, например гексаметафосфат натрия. В конкретных примерах, выбранный фосфат выбирают из двухосновных фосфатных солей щелочных металлов и пирофосфатных солей щелочных металлов, например, выбранных из двухосновного фосфата натрия, двухосновного фосфата калия, дигидрата дикальций фосфата, пирофосфата кальция, тетранатрий пирофосфата, тетракалий пирофосфата, триполифосфата натрия, а также смеси любых двух или нескольких из них. В конкретном варианте осуществления, например, композиции содержат смесь тетранатрий пирофосфата (Na₄P₂O₇), пирофосфата кальция (Ca₂P₂O₇), и двухосновного фосфата натрия (Na₂HPO₄), например, в количестве от приблизительно 3-4%

двухосновного фосфата натрия и приблизительно 0,2-1% каждого из пирофосфатов. В другом варианте осуществления композиции содержат смесь тетранатрий пирофосфата (TSPP) и триполифосфата натрия (STPP) (Na₅P₃O₁₀), например, с содержанием TSPP приблизительно 1-2% и STPP от приблизительно 7% до приблизительно 10%. Такие фосфаты в предоставляются в количестве, эффективном для уменьшения истирания эмали, помогают в чистке зубов, и/или уменьшают накопление зубного камня на зубах, например, в количестве 2-20%, например, приблизительно 5-15% масс. по массе композиции.

Ароматизаторы: Композиции по уходу за полостью рта по настоящему изобретению могут также содержать ароматизатор. Ароматизаторы, которые используются в практике настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются ими, эфирные масла, а также различные ароматизирующие альдегиды, сложные эфиры, спирты и аналогичные вещества. Примеры эфирных масел включают масла мяты, перечной мяты, грушанки, сассафраса, гвоздики, шалфея, эвкалипта, майорана, корицы, лимона, лайма, грейпфрута и апельсина. Также можно использовать такие химические вещества, как ментол, карвон и анетол. Некоторые варианты осуществления используют масла перечной мяты и мяты кудрявой. Ароматизатор может быть включен в композицию для полости рта в концентрации от приблизительно 0,1 до приблизительно 5% масс., например, от приблизительно 0,5 до приблизительно 1,5% масс.

Полимеры: Композиции по уходу за полостью рта по настоящему изобретению

могут также содержать дополнительные полимеры для регулирования вязкости композиции или повышения растворимости других ингредиентов. Такие дополнительные полимеры включают полиэтиленгликоли, полисахариды (например, производные целлюлозы, например карбоксиметилцеллюлозу, или полисахаридные смолы, например ксантановую камедь или каррагинан). Кислотные полимеры, например полиакрилатные гели, могут быть предоставлены в виде их свободных кислот или частично или полностью нейтрализованных водорастворимых солей щелочных металлов (например, калия и натрия) или аммониевых солей.

Кремнеземные сгустители, образующие полимерную структуру или гели в водной среде могут присутствовать. Обращаем внимание, что эти кремнеземные сгустители физически и функционально отличаются от частиц кремнеземных абразивов, также присутствующих в композициях, так как кремнеземные сгустители очень тонко измельчены и дают малое или вообще не дают абразивного действия. Другие загустители представляют собой карбоксивиниловые полимеры, каррагенан, гидроксипропилцеллюлозу и водорастворимые соли эфиров целлюлозы, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза и натрий карбоксиметилгидроксипропилцеллюлоза. Природные смолы, такие как карайя, гуммиарабик и трагакант также могут быть включены. Коллоидный алюмосиликат магния также может быть использован в качестве компонента, загущающего композицию, для дополнительного улучшения текстуры композиции. В некоторых вариантах осуществления загуститель используется в количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 5,0% масс. от общей массы композиции.

Композиции по изобретению могут одержать анионный полимер, например, в количестве от приблизительно 0,05 до приблизительно 5%. Такие агенты известны, как правило, для применения в зубной пасте, хотя и не для данного конкретного применения, используемые в настоящем изобретении, описаны в патентах США №5188821 и №5192531 и включают синтетические анионные полимерные поликарбоксилаты, такие как от 1:4 до 4:1 сополимеры малеинового ангидрида или кислоты с другим способным к полимеризации этиленоненасыщенным мономером, предпочтительно, метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид, имеющий молекулярную массу (ММ) от приблизительно 30,000 до приблизительно 1,000,000, наиболее предпочтительно, от приблизительно 300,000 до приблизительно 800,000. Эти сополимеры доступны, например, как Gantrez, например, AN 139 (ММ 500,000), AN 119 (ММ 250,000) и, предпочтительно, S-97 Pharmaceutical Grade (ММ 700,000) доступны от компании ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Улучшающие агенты, если они присутствуют, то присутствуют в количествах в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 3% масс. Другие применяющиеся полимеры включают такие, как 1:1 сополимеры малеинового ангидрида с этилакрилатом, гидроксипропилметакрилатом, N-винил-2-пирролидоном, или этиленом, причем последний доступен, например, как Monsanto EMA №1103, ММ 10000 и EMA Grade 61 и 1:1 сополимеры акриловой кислоты с метил или гидроксипропилметакрилатом, метил или этил акрилатом, изобутилвиниловым эфиром или N-винил-2-пирролидоном. Подходят, как правило, полимеризованные олефино или этиленоненасыщенные карбоновые кислоты, содержащие активированную углерод-углеродную олефиновую двойную связь и, по меньшей мере, одну карбоксильную группу, то есть, кислоты, содержащие олефиновую двойную связь, которая легко вступает в полимеризацию, поскольку ее присутствие в молекуле мономера или в альфа-бета-положении по отношению к карбоксильной группе, или как часть концевой метиленовой группировки. 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 различные олефиновые мономеры, способные к сополимеризации с такими карбоновыми мономерами, включают винилацетат, винилхлорид, диметилмалеат и им подобные. Сополимеры содержат достаточно карбоксильных солевых групп для растворимости в воде. Другой класс полимерных агентов включает в себя композицию, содержащую гомополимеры замещенных акриламидов и/или гомополимеры ненасыщенных сульфокислот и их соли, в частности, где полимеры на основе ненасыщенных сульфоновых кислот выбраны из акриламидалкановых сульфокислот, таких как 2-акриламид-2-метилпропансульфокислота, имеющая молекулярную массу от приблизительно 1,000 до приблизительно 2,000,000, описанная в патенте США №4842847, от 27 июня 1989, Zahid. Другой используемый класс полимерных агентов включает полиаминокислоты, содержащие часть анионных поверхностно-активных аминокислот, таких как аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и фосфосерин, например как раскрыто в патенте США №4866161 Sikes et al.

Вода: Композиции для полости рта могут содержать значительные количества воды. Вода, используемая для приготовления коммерческих композиций для полости рта должна быть деионизированной и не содержать органические примеси. Количество воды в композиции включает свободную воду, которую добавляют, плюс то количество, которое введено с другими веществами.

Увлажнители: В некоторых вариантах осуществления композиции для полости рта, что также желательно, содержат увлажнитель, чтобы предотвратить затвердевание состава при воздействии воздуха. Некоторые увлажнители могут также придавать требуемую 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 из вариантов осуществления изобретения основным увлажнителем является глицерин, который может присутствовать в количестве большем, чем 25%, например, 25-35% приблизительно 30%, с 5% или менее других увлажнителей.

Другие необязательные ингредиенты: В дополнение к описанным выше компонентам, варианты осуществления настоящего изобретения могут содержать различные необязательные ингредиенты для ухода за зубами, некоторые из которых описаны ниже. Необязательные ингредиенты включают, например, но не ограничиваются ими, адгезивы, пенообразующие агенты, ароматизаторы, подсластители, дополнительные средства против зубного налета, абразивы и красители. Эти и другие необязательные компоненты дополнительно описаны в патенте США №5004597 Majeti; В патенте США №3959458 Agricola et al. и в патенте США №3937807, Haefele, которые все включены в данное описание посредством ссылки.

Если не указано иное, все процентные содержания компонентов композиции, приведенные в данном описании, даны в массовых долях по отношению ко всей композиции или составу массой 100%.

Если не указано иное, ингредиенты для применения в композициях и составах по настоящему изобретению предпочтительно являются косметически приемлемыми ингредиентами. Под "косметически приемлемыми" подразумевается подходящие для применения в композиции для местного нанесения на кожу человека. Косметически приемлемый эксципиент, например, эксципиент, который пригоден для наружного

применения в количествах и концентрациях, предусмотренных в композициях по настоящему изобретению, и включает, например, эксципиенты, которые "в целом признаны безопасными" (GRAS) Администрацией США по пищевым продуктам и лекарственным веществам.

5 Композиции и препараты, как представлено настоящим изобретением, описаны и заявлены со ссылкой на свои ингредиенты, как обычно принято в данной области техники. Как будет очевидно специалисту в данной области, ингредиенты в некоторых случаях могут реагировать друг с другом, так что истинная композиция конечного
10 образом, следует понимать, что изобретение распространяется на продукт комбинации перечисленных компонентов.

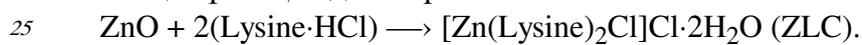
Как употребляется повсюду, диапазоны применяют в качестве сокращения для описания всех и каждого значений, что находится в пределах диапазона. Любое значение в пределах диапазона может быть выбрано в качестве границы диапазона. Кроме того,
15 все ссылки, приведенные в настоящей заявке, включены посредством ссылки во всей их полноте. В случае конфликта в определении в настоящем описании и в цитируемой ссылке, настоящее описание имеет преимущественную силу.

Если не указано иное, все проценты и количества, выраженные в данном документе и в других местах настоящего описания, следует понимать как относящиеся к массовым
20 долям, выраженным в процентах. Данные количества основаны на активной массе вещества.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Общая реакция для образования ZLC заключается в следующем:



Суспензию с молярным соотношением ZnO:лизин·HCl равным 2:1 готовят при перемешивании при комнатной температуре в течение приблизительно 12 часов. Смесь центрифугируют. 1 мл надосадочной жидкости переносят в ампулу для ЯМР-
30 спектроскопии. Ампулу для ЯМР-спектроскопии помещают в закрытую тест-пробирку, заполненную этанолом для роста кристаллов. Некоторое количество бесцветных, кубических кристаллов образуется через неделю. Кристаллическую структуру кристаллов ZLC определяют при помощи рентгеноструктурного анализа. Размер молекулы этого комплекса составляет 1,7 нм × 7,8 нм × 4,3 нм. В этом комплексе, катион Zn координируется двумя лизиновыми лигандами с двумя атомами N из NH₂ групп и
35 атомами кислорода из карбоксильных групп в экваториальной плоскости. Он демонстрирует искаженную квадратно-пирамидальную геометрию с апикальной позицией, занятой атомом Cl. Эта новая структура приводит к возникновению фрагмента положительно заряженного катиона, к которому анион Cl присоединяется с образованием ионной соли.

40 Синтез чистого порошка ZLC лабораторном масштабе: 2 моль лизина HCl растворяют в 1000 мл деионизированной воды при перемешивании при комнатной температуре, 1 моль твердого ZnO медленно добавляют к раствору лизина HCl при перемешивании и перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение ночи
45 (приблизительно 12 часов). Суспензионный раствор центрифугируют при высокой скорости в течение 15 минут. Надосадочную жидкость медленно выливают в EtOH. Осадок незамедлительно образуется. Примерно 5-8 мл этанола необходимо, чтобы получить 1 г порошка. EtOH растворитель с порошком фильтруют и получают белый с металлическим оттенком порошок. Порошок помещают в сушильную печь при 50°C

и получают выход продукта 88%. Порошковая рентгеновская дифракция подтверждает чистоту порошка ZLC в сравнении с кристаллом ZLC.

Порошок ZLC также может быть получен путем распылительной сушки раствора ZLC.

5 Пример 2

Четыре партии по 500г ополаскивателя для полости рта, которые содержат NaF, ZLC, ZnCl₂ и ZnO в качестве активного ингредиента формулируют с ингредиентами, показанными в таблице 1. Целью данного исследования является сравнение прозрачности образцов с различными активными ингредиентами. Мутность оценивается в процентах пропускания света через раствор, измеренного с помощью анализатора стабильности дисперсий TurbiScan®. Чем выше процент пропускания, тем более прозрачной является композиция. Таким образом, меньший процент пропускания предполагает, что раствор является более мутным. Концентрация ионов цинка в растворе ZLC составляет 25,300 м.д., полученная анализом ИСП (индуктивно-связанная плазма), что соответствует примерно 17% масс. активного вещества ZLC в растворе. Концентрация ионов цинка во всех партиях регулируют так, чтобы она была на одном уровне, т.е. 1,01% масс. Из числа четырех партий, та, которая имеет ZnO в качестве активного компонента, оказалась молочно-белой, с пропусканием 0%, в то время как другие три образца прозрачны, как деионизированная вода (таблица 2).

20

Таблица 1				
Ополаскиватель для полости рта с NaF				
	Ингредиенты	%	Загрузка (г)	Фактическое количество (г)
	Сорбит 70% раствор	5,50%	27,5	27,51
	Фторид натрия	0,05%	0,25	0,25
25	Сахарин Na	0,02%	0,1	0,1
	Пропиленгликоль	7,00%	35	35
	Полоксамер 407	0,40%	2	2,01

30

	Лимонная кислота	0,02%	0,1	0,1
	Сорбит калия	0,05%	0,25	0,25
	Глицерин	7,50%	37,5	37,5
	Мятный ароматизатор	0,10%	0,5	0,5
	Деионизированная вода	79,3600%	396,8	396,8
	Общее количество	100%	500	500,02

35

Ополаскиватель для полости рта с ZnCl ₂				
	Ингредиенты	%	Загрузка (г)	Фактическое количество (г)
	Сорбит 70% раствор	5,50%	27,5	27,5
	ZnCl ₂ 47,97%Zn	2,11%	10,55	10,56
	Сахарин Na	0,02%	0,1	0,1
	Пропиленгликоль	7,00%	35	34,98
40	Полоксамер 407	0,40%	2	2
	Лимонная кислота	0,02%	0,1	0,1
	Сорбит калия	0,05%	0,25	0,25
	Глицерин	7,50%	37,5	37,48
	Мятный ароматизатор	0,10%	0,5	0,48
	Деионизированная вода	77,300%	386,5	386,88
45	Общее количество	100%	500	500,33
	Zn%	1,01%		

Ополаскиватель для полости рта с ZnO				
	Ингредиенты	%	Загрузка (г)	Фактическое количество (г)

	Сорбит 70% раствор	5,50%	27,5	27,55
	ZnO 80,34%Zn	1,26%	6,3	6,28
	Сахарин Na	0,02%	0,1	0,1
	Пропиленгликоль	7,00%	35	34,98
5	Полоксамер 407	0,40%	2	2,02
	Лимонная кислота	0,02%	0,1	0,1
	Сорбит калия	0,05%	0,25	0,25
	Глицерин	7,50%	37,5	37,52

	Мятный ароматизатор	0,10%	0,5	0,52
10	Деионизированная вода	78,1500%	390,75	390,62
	Общее количество	100%	500	499,94
	Zn%	1,01%		

Ополаскиватель для полости рта с ZLC				
	Ингредиенты	%	Загрузка (г)	Фактическое количество (г)
15	Сорбит 70% раствор	5,50%	27,5	27,49
	ZLC 2,53%Zn	40,00%	200	200
	Сахарин Na	0,02%	0,1	0,1
	Пропиленгликоль	7,00%	35	35,01
	Полоксамер 407	0,40%	2	2
	Лимонная кислота	0,02%	0,1	0,1
20	Сорбит калия	0,05%	0,25	0,25
	Глицерин	7,50%	37,5	37,5
	Мятный ароматизатор	0,10%	0,5	0,5
	Деионизированная вода	39,4100%	197,05	196,98
	Общее количество	100%	500	499,93
	Zn%	1,01%		

25

	Деион. вода	Опол. с NaF	Опол. с ZLC	Опол. с ZnCl ₂	Опол. с ZnO
рН	5,89	4,79	7,18	3,49	7,03
Мутность (%пропускания)	88,68%	88,40%	86,23%	89,03	0,0016%

30 Эксперимент с разбавлением: Все исходные партии ополаскивателей для полости рта разбавляют в 2 раза, 4 раза, 8 раз, 16 раз и 32 раза. Измерения мутности выполняются после того как все растворы приготовлены и хорошо встряхнуты. Данные мутности образцов приведены в таблице 3, 4, 5 и 6, для разбавлений ополаскивателей для полости рта, содержащих NaF, ZLC, ZnCl₂ и ZnO соответственно. Осадок наблюдается при

35 разбавлении образца ополаскивателя для полости рта с ZLC, но мутность других образцов не изменяется.

40

	2x	4x	8x	16x	32x
Мутность (% пропускания)	89,85%	88,90%	88,44%	88,77%	88,61%

	2x	4x	8x	16x	32x
рН	7,46	7,67	7,86	7,80	7,94
Мутность (% пропускания)	86,73%	85,99%	60,50%	59,61%	23,21%

45

	2x	4x	8x	16x	32x
Мутность (% пропускания)	88,63%	88,04%	87,77%	87,42%	87,99%

Таблица 6

	2x	4x	8x	16x	32x
Мутность (% пропускания)	0%	0%	0%	0%	0%

Эксперимент со старением: Разбавленные образцы ополаскивателя для полости рта с ZLC, помещают в печь при 37°C в течение выходных дней (приблизительно 60 часов) для изучения стабильности. Результаты показаны в таблице 7. Осаждение может наблюдаться, начиная с 4-кратного разбавления. Наибольшее количество осадка обнаружено при 16-кратном разбавлении. Исходная партия, однако, по-прежнему стабильна и не демонстрирует выпадение осадка даже будучи в подвергнутой старению в течение 60 часов.

	0x	2x	4x	8x	16x	32x
pH	7,16	7,48	7,65	7,82	7,85	7,95
Мутность (% пропускания)	86,16%	86,15%	8,33%	6,37%	0,14%	9,91%

По сравнению с партиями ополаскивателей для полости рта, сформулированных с применением ZnCl₂ и ZnO, только состав с ZLC в качестве активного может образовывать прозрачный, стабильный раствор, но образовывать осадок при разбавлении. Этот состав ополаскивателя для полости рта с ZLC имеет нейтральное значение pH, и стабилен при температуре 37°C. ZLC дает состав ополаскивателя для полости рта, который является стабильным на полке, но осаждается в разбавленном растворе. Это образование нерастворимого осадка путем разбавления позволяет образовывать "пробки" в дентинных канальцах, обеспечивая преимущества в отношении гиперчувствительности.

Пример 3

Состав ополаскивателя для полости рта по предыдущему примеру, использующий ZLC в качестве активного ингредиента, не только демонстрирует конкурентоспособную прозрачность с современными коммерческими продуктами для ополаскивания полости рта, которые содержат NaF в качестве активного ингредиента, но также обладает способностью к осаждению при разбавлении водой. Это уникальное свойство способствует эффекту против чувствительности и образования полостей, и это представляет интерес для использования ZLC в зубных пастах.

Гелевая зубная паста для полости рта с ZLC в качестве активного ингредиента сформулирована и сравнена с другими композициями, содержащими ZnCl₂, ZnO и NaF. Только состав с ZLC демонстрирует конкурентоспособную прозрачность по сравнению с современными гелевыми фазами, содержащими NaF. Свойство гелевой фазы с ZLC осаждаться также исследовано изучением реакции гидролиза, что свидетельствует о том, что, когда зубы чистят щеткой с зубной пастой, содержащей активное вещество ZLC, нерастворимые частицы, образованные во время чистки могут проникать в дентинные канальцы и блокировать канальцы, что приводит к эффекту в отношении чувствительности и является сигналом для потребителя.

Четыре партии гелевой фазы по 500,0г, которые содержат NaF (контроль), ZLC, ZnCl₂ и ZnO в качестве активного ингредиента сформулированы с ингредиентами, показанными в таблице 8. Сравняют прозрачности образцов с различными активными ингредиентами, и оценивают характеристику осаждения гелевой фазы с ZLC путем разбавления. Концентрация ионов цинка в растворе ZLC составляет 25,300 м.д., полученная анализом ИСП, который в пересчете дает приблизительно 17% масс. активного вещества ZLC в растворе. Концентрацию ионов цинка в следующих партиях подготавливали для всех при количестве цинка 0,5% (масс./масс.).

Таблица 8

Гель для полости рта с ZLC (2,53% Zn)	Гель для полости рта с ZLC (2,53% Zn)	Гель для полости рта с ZLC (2,53% Zn)	Гель для полости рта с ZLC (2,53% Zn)
Ингредиенты	Ингредиенты	Ингредиенты	Ингредиенты
Сорбит 70% раствор	Сорбит 70% раствор	Сорбит 70% раствор	Сорбит 70% раствор
Концентри-рованный раствор ZLC 2,53%Zn			
Карбоксиметил-целлюлоза (СМС) и триметил-целлюлоза (ТМС)			
Сахарин Na	Сахарин Na	Сахарин Na	Сахарин Na
Пропилен-гликоль	Пропилен-гликоль	Пропилен-гликоль	Пропилен-гликоль
Общее количество	Общее количество	Общее количество	Общее количество
%Zn	%Zn	%Zn	%Zn

Гель для полости рта с ZnCl ₂ (47,97% Zn)				
	Ингредиенты	%	Загрузка (г)	Фактическое количество (г)
	Сорбит 70% раствор	80,00%	400	399,99
	ZnCl ₂ 47,97%Zn	1,06%	5,275	5,27
	СМС ТМС	0,70%	3,5	3,5
	Сахарин Na	0,27%	1,35	1,35
	Пропиленгликоль	3,00%	15	14,98
	Деионизированная вода	14,98%	74,875	74,91
	Общее количество	100,00%	500	500
	%Zn	0,508%		0,5056%

Гель для полости рта с ZnO (80,34% Zn)				
	Ингредиенты	%	Загрузка (г)	Фактическое количество (г)
	Сорбит 70% раствор	80,20%	401	400,99
	ZnO 80,34% Zn	0,63%	3,15	3,15
	СМС ТМС	0,70%	3,5	3,5
	Сахарин Na	0,27%	1,35	1,35
	Пропиленгликоль	3,00%	15	15
	Деионизированная вода	15,20%	76	75,99
	Общее количество	100,00%	500	499,98
	%Zn	0,505%		0,5062%

Гель для полости рта с NaF				
	Ингредиенты	%	Загрузка (г)	Фактическое количество (г)
	Сорбит 70% раствор	80,20%	401	401
	NaF	0,76%	3,8	3,79
	СМС ТМС	0,70%	3,5	3,51
	Сахарин Na	0,27%	1,35	1,35
	Пропиленгликоль	3,00%	15	15,01
	Деионизированная	15,07%	75,35	75,36

	вода			
	Общее количество	100,00%	500	500,02

Спектрометр Lambda 25 UV/VIS (PerkinElmer) используется для получения информации о поглощении всех образцов для сравнения прозрачности гелевых фаз между различными активными соединениями. Поглощение является логарифмической мерой количества света, который поглощается при прохождении через вещество. Поскольку частицы в геле поглощают свет, чем больше частиц, присутствует в растворе, тем больше света поглощается гелем. Таким образом, небольшое количество оптической плотности геля указывает на более высокую прозрачность. Поглощение корректируют с помощью деионизированной (ДИ) воды в качестве контрольного раствора при длине волны

источника света в 610 нм. ZnO не растворяется, а суспендируется в гелевой фазе, что приводит к высокой оптической плотности. Несмотря на то, ZnCl₂, растворим в воде, гелевая фаза, содержащая ZnCl₂, оказывается мутной. Только гелевая фаза, образованная ZLC, образует гомогенный раствор и демонстрирует конкурентоспособную прозрачность по сравнению с гелевой фазой, образованной NaF. Поглощения и pH всех образцов приведены в таблице 9.

	NaF	ZLC	ZnCl ₂	ZnO
Поглощение	0,0344	0,1765	0,9204	2,4626
pH	7,63	7,37	5,25	8,30

Эксперимент с разбавлением: Все исходные партии гелевых фаз разбавляют в 2 раза, 4 раза, 8 раз, 16 раз и 32 раза. Происходит уменьшение оптической плотности, так как гель NaF, гель ZnCl₂, и гель ZnO дополнительно разбавлены, и увеличение оптической плотности при дальнейшем разбавлении раствора геля ZLC. Это наблюдение подтверждает образование осадка, когда гель ZLC разбавляют водой. Значения pH при 2-кратном, 4-кратном, 8-кратном, 16-кратном, и 32-кратном разбавлении раствора геля ZLC составляют 7,71, 7,91, 8,03, 8,12, и 8,14 соответственно.

Активный ингредиент	2-кратное разбавление	4-кратное разбавление	8-кратное разбавление	16-кратное разбавление	32-кратное разбавление
NaF	0,0106	0,0104	0,0107	0,0075	0,0137
ZLC	0,1436	0,1887	0,1860	0,1336	0,2998
ZnCl ₂	0,7315	0,3700	0,1701	0,0570	0,0280
ZnO	2,4630	2,5340	2,1883	1,8638	1,0492

Вышеуказанные гели могут быть использованы отдельно или в зубной пасте, имеющей гелевую фазу и фазу абразивной пасты. ZLC может быть использован в качестве активного ингредиента в гелевой фазе композиции зубной пасты. По сравнению с партиями гелевых фаз, образованных ZnCl₂ и ZnO, только композиция с ZLC в качестве активного ингредиента демонстрирует конкурентоспособную прозрачность и pH, как те, которые используются в коммерческом продукте (NaF в качестве активного ингредиента). Эксперимент показывает, что только разбавление гелевой фазы с ZLC может образовывать нерастворимый осадок из прозрачного геля при разбавлении. Образование нерастворимого осадка путем разбавления способствует образованию "пробок" в дентинных канальцах после применения этого типа зубной пасты, и, более того, она дает сигнал потребителю в виде белого осадка при применении.

Пример 4

Дентинная окклюзия гелем для полости рта с ZLC измеряется по сравнению с гелями для полости рта без ZLC для получения потенциальной пользы в отношении гиперчувствительности. Прибор Flodex используется для измерения потока жидкости через дентинные каналы. Используют клеточный способ Пашлей (например, Pashley DH, O'Meara JA, Kepler EE, et al. Dentin permeability effects of desensitizing dentifrices in vitro. J Periodontol. 1984;55(9):522-525) вслед за процедурой, использованной для измерения дентинной окклюзии в композициях для ополаскивания полости рта С. Мелло. Две 10 минутных обработки с применением 400 мкл образца проводят с помощью пипетирования на дентинные диски с 10-минутными интервалами. После каждой обработки диски промывают фосфатным буферным раствором (PBS) и делают измерения для потока с применением прибора Flodex, устройства, которое отслеживает

положение мениска внутри капиллярной трубки для измерения небольших изменений в объеме. Таблица 11 показывает средний поток геля для полости рта с ZLC и процент сокращения потока после применения образца.

Таблица 11				
Средний поток (мкл/мин) геля для полости рта с ZLC				% сокращения потока
	Точка отсчета	Обработка №2	Разница	(от точки отсчета)
Повторение №1	7,51	3,47	4,05	53,87
Повторение №2	13,02	7,20	5,82	44,68
Повторение №3	25,74	19,79	5,95	23,13
Среднее значение				40,56
Коэффициент Стьюдента				15,78

Как показано выше, средний процент уменьшения потока геля для полости рта с ZLC через дентинные каналы при трехкратном повторении составляет приблизительно 41%.

Таблица 12 показывает среднее течение геля для полости рта без ZLC (контроль) и процент сокращения потока после применения образца.

Таблица 12				
Средний поток (мкл/мин) геля для полости рта без ZLC (Контроль)				% сокращения потока
	Точка отсчета	Обработка №2	Разница	(от точки отсчета)
Повторение №1	7,25	5,02	2,23	30,85
Повторение №2	13,94	8,43	5,51	39,57
Повторение №3	22,84	17,93	4,91	21,53
Среднее значение				30,65
Коэффициент Стьюдента				9,02

Как показано выше, средний процент сокращения потока геля для полости рта без ZLC (контроль) через дентинные каналы при трехкратном повторении составляет приблизительно 31%.

Гель для полости рта с ZLC демонстрирует направленно лучшую производительность по сравнению с гелем для полости рта без ZLC (контроль) в гидравлической модели проводимости *in vitro* с применением прибора Flodex.

Пример 5

Готовятся различные разведения ZLC, чтобы оценить его эффективность в образовании видимых осадков и/или флокуляции, которые могут быть доставлены *in situ* на поверхность полости рта или в отверстия в зубах, такие как открытые каналы.

Готовят неразбавленный раствор ZLC путем: 1), реакции 0,5 моль порошка ZnO с 1 моль лизина HCl в 1 л воды при комнатной температуре в течение приблизительно 2 часов, и 2) сбором надосадочной жидкости с применением центрифугирования с последующей фильтрацией, используя 0,45 мкм мембрану. Неразбавленный раствор имеет концентрацию цинка 2,39% масс., и pH приблизительно 7,03.

Эксперимент с разбавлением осуществляют путем смешивания неразбавленного раствора с деионизированной водой. Неразбавленный раствор разбавляют 2х, 4х, 6х, 7х, 8х, 10х, 12х, 16х, 20х, 24х, 28х и 32х, что соответствует исходной концентрации цинка равной 1,20%, 0,598%, 0,398%, 0,341%, 0,299 %, 0,239%, 0,199%, 0,149%, 0,120%, 0,0996%, 0,0854%, 0,0747% масс., соответственно. Разбавленные образцы хранят при 37°C, и наблюдают, при какой степени разведения происходит флокуляция/выпадение осадка. Растворы с исходными концентрациями цинка 0,149% и 0,199% способны

инициировать некоторую видимую флокуляцию в течение 30 минут от момента времени, когда раствор смешивают с водой. Через один час после смешивания, видимая флокуляция наблюдается в разведениях с исходными концентрациями цинка от 0,0854% и до 0,239%. Через полтора часа после смешивания, видимая флокуляция наблюдается в разведениях с исходными концентрациями цинка от 0,0747% до 0,239%. Через два часа после смешивания, дополнительный образец с начальной концентрацией цинка 0,299% также продемонстрировал наличие флокуляции. После, в общей сложности, 19 часов, флокуляцию и/или выпадение осадка можно наблюдать во всех образцах, кроме одного - с исходной концентрацией цинка 1,20%, и образцы с исходными концентрациями цинка от 0,0747% до 0,239% демонстрируют наибольшее выпадение осадка.

Значения рН готовых разбавленных образцов пригодны для применения в уходе за полостью рта. Образцы с исходными концентрациями цинка 0,0747%, 0,0854%, 0,0996%, 0,120%, 0,149%, 0,199% масс. и 0,239% имели конечное значение рН 7,99, 8,13, 8,11, 7,97, 7,99, 6,80, и 6,70 соответственно. Эти величины рН находились в пределах диапазона от 5,5 до 10, который определяет подходящий диапазон для составов по уходу за полостью рта.

Цинк присутствует в осадках в основном в форме оксида цинка. Лизин присутствует в осадке в качестве неотъемлемого компонента и/или в качестве примеси.

Пример 6

Конфокальные изображения демонстрируют эффективность ZLC в создании поверхностных покрытий и окклюзии открытых канальцев на поверхности дентина, в условиях, когда видимый осадок может образовываться.

Анализ осаждения/окклюзии проводится с применением срезов человеческого дентина и неразбавленного раствора по примеру 5. Срезы дентина были подготовлены с помощью разрезания человеческих зубов на тонкие дентинные фрагменты приблизительно 800 мкм в толщину, выбора испытываемой стороны, шлифования указанной испытываемой стороны, с применением наждачной бумаги с зернистостью 600, полирования указанной испытываемой стороны, с применением ткани для полировки Buehler и 5 мкм оксида алюминия Buehler, кислотного травления указанного дентинного фрагмента в 1% (масс.) растворе лимонной кислоты в течение примерно 20 секунд, обработкой ультразвуком указанного дентинного фрагмента в течение 10 минут, и хранения указанного дентинного фрагмента в фосфатно-солевом буферном растворе (PBS, рН 7,4).

Для обработки неразбавленный раствор разбавляют в 16 раз водой, получая обрабатывающий раствор с исходной концентрацией цинка приблизительно 0,149% масс. Дентинные фрагменты погружают в обрабатывающий раствор в течение 1 часа при 37°C. Обработанный дентинный фрагмент затем удаляют из обрабатывающего раствора, и промывают 4 раза, каждый раз с 1 мл PBS. Дентинные фрагменты затем сушат с помощью бумажной ткани и исследуют под конфокальным микроскопом в обоих режимах XYZ и XYZ. Последующие процедуры проводят таким же образом.

Постепенное осаждение и окклюзию можно наблюдать с помощью конфокальной микроскопии. Первая обработка приводит к заметному осаждению. Вторая обработка приводит к полному покрытию поверхности, в том числе блокировке большинства отверстий канальцев. Поверхностное покрытие может составлять 10 мкм или более в толщину. После третьей обработки, наблюдаются полное покрытие поверхности и полная блокировка отверстий канальцев. Поверхностное покрытие может составлять 25 мкм или больше в толщину. Покрытие придает белый цвет поверхности дентина.

Поверхностные покрытия обеспечивают различные преимущества, в том числе те,

которые обычно связаны с цинком и лизином, а также защиту от истирания через нейтрализацию покрытием эрозийных кислот, защиту от чувствительности посредством блокировки канальцев и контролируемое высвобождение активного ингредиента из-за с постепенного высвобождения цинка и лизина из покрытия, в частности, при

5 кислотной стимуляции.

Пример 7

Конфокальные изображения демонстрируют эффективность ZLC в создании поверхностных покрытий и окклюзии отверстий канальцев на поверхности дентина, в условиях, когда не наблюдается видимое осаждение.

10 Дентинные фрагменты, полученные в примере 6, многократно обрабатывают разведениями ZLC с исходной концентрацией цинка 0,0747% масс. Каждая обработка задействуют 32 мл разбавленного раствора (1 мл неразбавленного раствора из примера 5 и 31 мл деионизированной воды) и продолжается в течение 10 минут при 37°C, в течение которых, осаждение не наблюдается невооруженным глазом. Дентинный

15 фрагмент рассматривают под конфокальным микроскопом после каждой обработки. После 4 последовательных обработок, наблюдается значительное покрытие поверхности. После 12 последовательных процедур, наблюдается полное покрытие поверхности, не оставляя никаких следов присутствия отверстий канальцев.

20 Таким образом, поверхностное осаждение и окклюзия канальцев могут происходить в условиях, как в пересчете на степени разбавления, так и длительности обработки, которая не вызывает видимого осаждения.

Пример 8

Испытываемую зубную пасту, содержащую цинк-лизин, 1450 м.д. фторида, и фосфаты, получают следующим образом:

25

Таблица 13	
Ингредиент	% масс.
ПЭГ600	3,0
СМС-7	0,65
Ксантан	0,2
30 Сорбит	27,0
Глицерин	20,0
Сахарин	0,3
Тетранатрий пирофосфат	0,5
Пирофосфат кальция	0,25
35 Двухосновный фосфат натрия	3,5
Фторид натрия (чтобы обеспечить 1450 м.д. фторида)	0,32
Диоксид титана	0,5
Кремнеземный абразив	8,0
Кремнеземный загуститель	8,0
ZLC	7,0
40 Лаурилсульфат натрия	1,5
Ароматизатор	1,2
Вода	Сколько нужно

Несмотря на то, что изобретение было описано по отношению к конкретным примерам, включая предпочтительные в настоящее время способы осуществления

45 изобретения, специалистам в данной области техники будет понятно, что существуют многочисленные варианты и преобразования вышеописанных систем и способов. Следует понимать, что другие варианты осуществления могут быть задействованы, и структурные и функциональные модификации могут быть сделаны без отступления от

сущности и объема настоящего изобретения. Таким образом, объем изобретения должен толковаться широко, как изложено в прилагаемой формуле изобретения.

(57) Формула изобретения

5 1. Ополаскиватель для полости рта, содержащий растворимый комплекс галогенид цинка аминокислоты, отличающийся тем, что аминокислота представляет собой лизин, в свободной форме или в форме орально приемлемой соли, где комплекс галогенид
10 цинка аминокислоты представляет собой комплекс хлорида цинка лизина, имеющий химическую структуру $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, или в растворе в форме положительно заряженного катиона и хлорид-аниона, или в форме твердой соли, необязательно в
15 форме моно- или дигидрата.

2. Ополаскиватель для полости рта по п. 1, отличающийся тем, что комплекс галогенид цинка аминокислоты образуется при комнатной температуре путем
15 смешивания предшественников в воде, где предшественники выбраны из (i) цинка и гидрогалогенида аминокислоты или (ii) хлорида цинка и аминокислоты или (iii) источника ионов цинка, аминокислоты и галогеноводородной кислоты или (iv) комбинации (i), (ii) и/или (iii).

3. Ополаскиватель для полости рта по п. 2, отличающийся тем, что предшественники
20 представляют собой источник ионов цинка, источник аминокислоты и источник галогенида.

4. Ополаскиватель для полости рта по п. 2 или 3, отличающийся тем, что источник галогенида может быть частью источника ионов цинка, источника аминокислоты или галогеноводородной кислотой.

5. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что
25 количество цинка составляет 0,05-4 мас. %.

6. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что источник ионов цинка и источник аминокислоты образуют комплекс хлорида цинка лизина.

7. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, дополнительно содержащий
30 эффективное количество источника фторид-ионов.

8. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, содержащий орально приемлемую основу, содержащую ингредиенты, выбранные из одного или нескольких
35 буферных агентов, увлажнителей, поверхностно-активных веществ, загустителей, освежителей дыхания, отдушек, ароматизаторов, красителей, антибактериальных агентов, отбеливающих агентов, агентов, которые препятствуют или предотвращают прикрепление бактерий, источников кальция, источников фосфата, орально приемлемых солей калия и анионных полимеров.

9. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, дополнительно содержащий кокамидопропилбетаин.

40 10. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что рН ополаскивателя для полости рта составляет от рН 4 до рН 8.

11. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что комплекс цинк-лизин-хлорид, имеется в количестве, обеспечивающем 0,5-2 мас. % цинка по массе ополаскивателя для полости рта, ополаскиватель для полости рта
45 дополнительно содержит увлажнитель в количестве 10-25 мас. %, неионогенное поверхностно-активное вещество в количестве 0,1-1 мас. %, и подсластитель, ароматизаторы и воду.

12. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3 для применения для

уменьшения и подавления кислотного истирания эмали, очищения зубов, уменьшения образованной бактериями биопленки и зубного налета, уменьшения воспаления десен, подавления кариеса зубов и образования полостей и/или снижения гиперчувствительности дентина.

5 13. Ополаскиватель для полости рта по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что массовое соотношение галогенида цинка аминокислоты и воды составляет от приблизительно 1:6 до приблизительно 1:1.

14. Применение комплекса галогенид цинка аминокислоты для изготовления ополаскивателя для полости рта, где комплекс галогенид цинка аминокислоты
10 представляет собой комплекс хлорида цинка лизина, имеющий химическую структуру $[Zn(C_6H_{14}N_2O_2)_2Cl]^+Cl^-$, или в растворе в форме положительно заряженного катиона и хлорид-аниона, или в форме твердой соли, необязательно в форме моно- или дигидрата.

15. Способ лечения или уменьшения истирания зубной эмали, подавления кариеса зубов и образования полостей и/или снижения гиперчувствительности дентина, включающий применение ополаскивателя для полости рта по любому из пп. 1-13 к зубам, дополнительно включающий стадию ополаскивания достаточным количеством воды или водного раствора, чтобы вызвать осаждение оксида цинка из ополаскивателя для полости рта.

20

25

30

35

40

45