



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2007128040/15, 21.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.12.2005

(30) Конвенционный приоритет:
22.12.2004 US 60/639,330
06.10.2005 US 11/244,693

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009

(45) Опубликовано: 10.05.2010 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 6500409 B1, 31.12.2002. US 6165447 A,
26.12.2000. WO 02/091848 A, 21.12.2002. WO
97/35599 A, 02.10.1997.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 23.07.2007

(86) Заявка РСТ:
US 2005/046521 (21.12.2005)

(87) Публикация РСТ:
WO 2006/069209 (29.06.2006)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мишу

(72) Автор(ы):

**ТРИВЕДИ Харш М. (US),
СЮЙ Тао (US),
ХЕРЛЕС Сьюзан М. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

**(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ
УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к стоматологии, а именно к созданию эффективной антибактериальной и противовоспалительной композиции против зубного налета, против гингивита и против воспаления для введения в полость рта, содержащей комбинацию активных ингредиентов, содержащую одно или несколько активных соединений из экстракта магнолии и экстракта высушенных шишек хмеля. Предпочтительно, активные соединения из экстракта магнолии содержат хонокиол и

магнолол, а активные соединения из экстракта высушенных шишек хмеля содержат гексагидрогенированные бета-кислоты. Композиция для введения в полость рта может быть в форме эликсира для полости рта или средства для чистки зубов, в том числе зубной пасты, гелей, порошков, кондитерских изделий, пастилок, продуктов животного происхождения и т.п. Предложен способ приготовления и применения этой композиции для введения в полость рта. 3 н. и 18 з.п. ф-лы, 1 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
A61K 8/97 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2007128040/15, 21.12.2005**

(24) Effective date for property rights:
21.12.2005

(30) Priority:
22.12.2004 US 60/639,330
06.10.2005 US 11/244,693

(43) Application published: **27.01.2009**

(45) Date of publication: **10.05.2010 Bull. 13**

(85) Commencement of national phase: **23.07.2007**

(86) PCT application:
US 2005/046521 (21.12.2005)

(87) PCT publication:
WO 2006/069209 (29.06.2006)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. A.V.Mitsu

(72) Inventor(s):
TRIVEDI Kharsh M. (US),
SJuJ Tao (US),
KhERLES S'juzan M. (US)

(73) Proprietor(s):
KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)

(54) ANTIBACTERIAL AND ANTIINFLAMMATORY OINTMENT FOR ORAL CAVITY CARE

(57) Abstract:

FIELD: medicine.
SUBSTANCE: invention concerns stomatology. The composition contains a combination of active components, with one or more active compounds from magnolia extract and dried hop cones. Preferably, active components of magnolia extract contain honokiol and magnolol, while active components of dried hop cones contain hexahydrogenated beta-acids. The composition for

oral cavity can be presented in the form of oral cavity elixir or dentifrice, including toothpaste, gels, powders, sweets, lozenges, animal products etc. A method for preparation and application of this composition for oral cavity is proposed.

EFFECT: creation of an effective antibacterial and anti-inflammatory composition for oral cavity against dental deposit, against gingivitis and against inflammation.

21 cl, 1 ex, 1 tbl

RU 2 388 458 C 2

RU 2 388 458 C 2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

По данной заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 60/639330, поданной 22 декабря 2004 года, содержание которой включено в данное описание в качестве ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Зубной налет является мягким отложением, которое образуется на поверхностях зубов. Зубной налет состоит из скопления бактерий и бактериальных побочных продуктов. Обычно считается, что зубной налет образуется побочным продуктом бактериального роста и содержит плотный микробный слой, который состоит из массы микроорганизмов, заделанных в полисахаридном матриксе. Налет прочно прикрепляется к поверхностям зубов, особенно вдоль неровных и грубых поверхностей, и обычно обнаруживается по краю десен, в трещинах эмали и на поверхности накопленного зубного камня.

Гингивит является воспалением или инфекцией десен и альвеолярных отростков, которые поддерживают зубы. Обычно считается, что гингивит вызывается бактериями в полости рта (в частности, бактериями, провоцирующими образование налета) и токсинами, образуемыми в качестве побочных продуктов из этих бактерий. Обычно считается, что периодонтит имеет место, когда неудаленный налет затвердевает в зубной конкремент (зубной камень), который производит периодонтальные связки. Периодонтит является прогрессирующим ухудшенным состоянием заболевания в сравнении с гингивитом. По мере продолжения накопления налета и зубного камня десны начинают отступать от зубов и между ними образуются карманы, что в конечном счете может приводить к деструкции кости и периодонтальной связки. Эти реакции приводят к деструкции этой поддерживающей структуры, продолжающейся инфекции и потенциально к последующей потере зубов.

В данной области предлагалось большое разнообразие антибактериальных средств для замедления образования зубного налета и инфекций полости рта, ассоциированных с образованием зубного налета. Трудно предсказать эффективность против зубного налета антибактериальных соединений при включении их в композицию для ухода за полостью рта с другими активными ингредиентами. Кроме того, многие антибактериальные средства отрицательно взаимодействуют с одним или несколькими компонентами в носителе для доставки для ухода за полостью рта. Несмотря на эффективность некоторых антибактериальных средств имеется продолжающийся интерес в области ухода за полостью рта в композициях для ухода за полостью рта, которые улучшают лечение образования как зубного налета, так и зубного камня, а также уменьшают воспаление, ассоциированное с гингивитом и периодонтитом. Было бы выгодно иметь активное средство, которое является эффективным в борьбе с зубным налетом и заболеваниями полости рта и, кроме того, имеет противовоспалительное действие в полости рта. Кроме того, желательными являются композиции для введения в полость рта, которые содержат природные или основанные на достижениях ботаники активные ингредиенты.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение включает композицию для ухода за полостью рта, содержащую активные ингредиенты, которая содержит соединение из экстракта магнолии и соединение из экстракта высушенных шишек хмеля. Предложен также способ предупреждения образования налета на поверхности полости рта у субъекта-млекопитающего, предусматривающий: (а) контактирование этого средства для ухода за полостью рта с поверхностью полости рта и (b) повторение (а) на протяжении

периода многих дней.

В другом варианте осуществления данное изобретение включает способ поддержания здорового состояния полости рта у субъекта-млекопитающего, предусматривающий: (а) приготовление композиции для ухода за полостью рта, содержащей активный ингредиент, которая содержит соединение из экстракта магнолии и соединение из экстракта высушенных шишек хмеля, и (b) контактирование указанной композиции для ухода за полостью рта с ротовой поверхностью.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

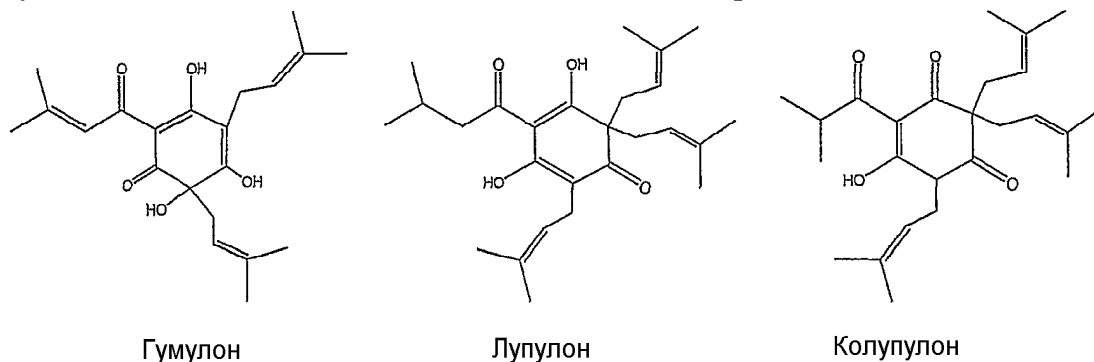
Согласно данному изобретению обеспечена направленная против зубного налета, против гингивита и противовоспалительная композиция для введения в полость рта, которая содержит комбинацию одного или нескольких активных соединений, выделенных из экстракта магнолии, с одним или несколькими активными соединениями, выделенными из экстракта высушенных шишек хмеля. Композиции по данному изобретению для введения в полость рта ингибируют рост различных ротовых бактерий, которые участвуют в образовании налета и вызывают заболевания полости рта. Например, композиции по данному изобретению для введения в полость рта являются бактерицидными против репрезентативных ротовых бактерий, таких как *S.mutans*, *F.nucleatum*, *V.parvula*, *A.naeslundii* и *P.gingivitis*, как измерено *in vitro* с использованием теста минимальной ингибирующей концентрации (МИС). Композиция для введения в полость рта наносится на ротовые поверхности в полости рта и стимулирует общее здоровое состояние полости рта, в том числе, например, предупреждение образования зубного налета, образования кариеса, образования зубного камня, неприятного запаха изо рта и периодонтита. Например, в одном варианте осуществления данного изобретения, в котором композиция для ухода за полостью рта содержит орально приемлемый носитель доставки и безопасное и эффективное количество комбинации экстракта высушенных шишек хмеля и экстракта магнолии, наблюдали, что антибактериальная активность является высокоэффективной против как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

Компоненты композиции для введения в полость рта включают в себя экстракты растения *Humulus lupulus*. Такие экстракты включают в себя кислоты высушенных шишек хмеля, такие как альфа-кислота, бета-кислоты, изо-альфа-кислоты, ро-изо-альфа-кислоты, тетрагидро-изо-альфа-кислоты и гексагидро-изо-альфа-кислоты.

Композиции по данному изобретению содержат по меньшей мере одно активное соединение, обнаруженное в экстракте высушенных шишек хмеля. В данном контексте такой «экстракт» высушенных шишек хмеля является экстрактом из высушенных цветков, усиков, лозы или другой части растения из семейства Cannabaceae, в частности из растения *Humulus lupulus* (далее называемых «высушенными шишками хмеля»), или синтетическим или полусинтетическим эквивалентом, таким как экстракт или его активный компонент. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения активный ингредиент в композиции для введения в полость рта содержит одно или несколько активных ингредиентов, которые были выделены из экстракта высушенных шишек хмеля. В других вариантах осуществления антибактериальный ингредиент содержит экстракт высушенных шишек хмеля, который содержит одно или несколько активных соединений. Термины экстракт высушенных шишек хмеля (который включает в себя этот экстракт и по меньшей мере одно активное соединение) и одно или несколько активных соединений из экстракта высушенных шишек хмеля используют здесь взаимозаменяемо.

Таким образом, согласно данному изобретению кислоты хмеля экстрагируют из растения хмеля любым из различных подходящих способов экстракции, известных специалисту с квалификацией в данной области. Одним основным активным соединением в экстракте из высушенных шишек хмеля является гумулон, также называемый обычно альфа-кислотой. Альфа-кислоты составляют приблизительно 10-15 мас.% в сухих шишках хмеля и более 50 мас.% диоксида углерода экстракта высушенных шишек хмеля.

Ниже показаны структуры примерных кислот высушенных шишек хмеля, которые могут быть использованы в композиции данного изобретения.



В различных вариантах осуществления выбранный экстракт (экстракты) высушенных шишек хмеля предпочтительно содержит гидрогенизированные бета-кислоты, в том числе лупулоны и колупулоны, их производные и аналоги, а также их фармацевтически приемлемые соли.

Включены также гексагидро-бета-кислоты ("ННВА"), такие как гексагидролупулон и гексагидроколупулон, и их смеси. В некоторых вариантах осуществления предпочтительные активные соединения из экстракта высушенных шишек хмеля могут быть гидрогенизированными ННВА.

Гидрогенизированные лупулоны могут быть получены любыми способами, известными в данной области, в том числе способами, описанными Riedl (Ber. 89:1863 (1956)) или Carson (J. Am. Chem. Soc. 73:1850 (1951)) или описанными в патенте США № 5082975, содержания которых включены в данное описание в качестве ссылки.

Кроме того, концентрация экстракта высушенных шишек хмеля в композиции для ухода за полостью рта зависит от относительной концентрации активных соединений в этом экстракте, и по существу считается, что количество присутствующего экстракта высушенных шишек хмеля или активных соединений может варьироваться, как будет понятно квалифицированному в данной области специалисту. Например, смесь гидрогенизированных бета-кислот (ННВА), применяемая в данном изобретении, содержит лупулоны (а именно, гексагидролупулон в количестве 35 мас.% и гексагидроколупулон в количестве 65 мас.%). Такая смесь может быть получена коммерческим путем, например, от Naas Hop Products, Inc., Washington, DC, USA.

Как понятно в данной области, количество, которое должно быть включено в эту композицию, должно быть безопасным и эффективным, например, в отношении микробного роста в участке-мишени подлежащего лечению хозяина, без чрезмерных вредных побочных действий (таких, как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), соразмерно с приемлемым соотношением пользы/риска при использовании по способу этого изобретения. Конкретное «безопасное и эффективное количество» будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подлежащее лечению, физическое состояние пациента, продолжительность лечения,

характер сопутствующей терапии (если она имеется), конкретная дозированная форма, которая должна использоваться, используемый эксципиент, растворимость в нем активного ингредиента и схема введения доз, желаемая для этой композиции для введения в полость рта.

5 В различных вариантах осуществления экстракт высушенных шишек хмеля или один или несколько из его активных ингредиентов используют для приготовления композиций по данному изобретению для введения в полость рта, таких как средства для чистки зубов, гели и эликсиры для полости рта. Концентрация
10 антибактериального ингредиента, содержащего по меньшей мере одно активное соединение, полученное из экстракта высушенных шишек хмеля, в композиции для ухода за полостью рта зависит от относительной концентрации активных соединений в этом экстракте или от чистоты этих соединений, и по существу ожидается, что
15 присутствующее количество экстракта высушенных шишек хмеля или активных соединений может варьироваться, как это понятно квалифицированному в данной области специалисту. Кроме того, концентрация активных ингредиентов обычно зависит от формы конкретной композиции для введения в полость рта. Например, эликсиры для полости рта обычно имеют относительно низкую концентрацию
20 активного ингредиента, тогда как средства для чистки зубов, гели или зубные порошки имеют более высокую концентрацию для получения той же самой доставляемой дозы на основе легкости диспергирования. Подобным образом, кондитерские композиции обычно имеют относительно высокую концентрацию
25 активного ингредиента для обеспечения достаточного диспергирования при их растворении или при жевании.

В некоторых вариантах осуществления одно или несколько активных соединений (которые могут быть включены в форме экстракта высушенных шишек хмеля или производного экстракта высушенных шишек хмеля) включают в композицию для
30 введения в полость рта в безопасном и эффективном количестве, обычно в диапазоне приблизительно 0,001 - приблизительно 10 мас.% всей композиции для введения в полость рта. В других вариантах осуществления одно или несколько активных соединений или полный экстракт высушенных шишек хмеля находится в концентрации приблизительно 0,001 - приблизительно 3%. В другом варианте
35 осуществления одно или несколько активных ингредиентов составляют менее чем 1% композиции для введения в полость рта, а в некоторых вариантах осуществления составляют приблизительно 0,02 - приблизительно 1 мас.%.

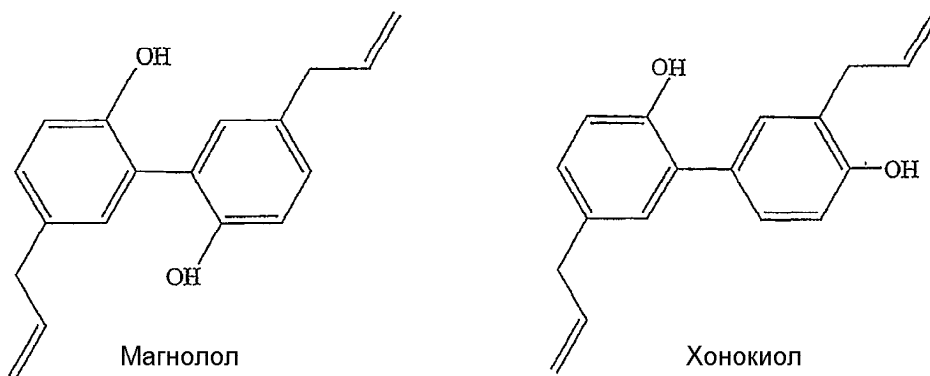
Композиции по данному изобретению содержат по меньшей мере одно активное
40 соединение, обнаруженное в экстракте магнолии. В данном контексте таким «экстрактом» магнолии является экстракт из высушенного кортекса, или коры, растения из семейства Magnoliaceae, такого как *Magnolia officinalis* (далее называемого «магнолией»), или синтетический или полусинтетический эквивалент такого экстракта или его активный компонент. В некоторых вариантах осуществления данного
45 изобретения антибактериальный ингредиент в активной композиции содержит одно или несколько активных ингредиентов, которые были выделены из экстракта магнолии. В других вариантах осуществления антибактериальный ингредиент содержит экстракт магнолии. Термины экстракт магнолии (который включает в себя
50 экстракт и по меньшей мере одно активное соединение) и одно или несколько активных соединений из экстракта магнолии используются здесь взаимозаменяемо.

Предпочтительно, экстракты кортекса магнолии (коры *Magnoliaofficinalis*) содержат активные соединения, включающие в себя магнолол, хонокиол, тетрагидромагнолол и

тетрагидрохонокиол, которые продемонстрировали бактерицидные свойства против репрезентативных бактерий ротовой полости *S.mutans*, *F.nucleatum*, *V.parvula*, *A.naeslundii* и *P.gingivitis* в тесте *in vitro* минимальной ингибирующей концентрации (МИС). Следует отметить, что любое растение из семейства Magnoliaceae пригодно для этого изобретения и может быть использовано в дополнительных вариантах осуществления. Предпочтительно, таким образом, что этот экстракт содержит антимикробно эффективную концентрацию соединения, выбранного из группы, состоящей из магнолола, хонокиола, тетрагидромагнолола, тетрагидрохонокиола и их смесей.

В одном варианте осуществления экстракт магнолии может быть получен из высушенной коры растения *Magnolia* и может быть приготовлен любыми способами, известными или разрабатываемыми в данной области.

В различных вариантах осуществления, предпочтительно, экстракт магнолии содержит магнолол, хонокиол или оба эти ингредиента, структура каждого из которых показана ниже.



Кроме того, тетрагидромагнолол и тетрагидрохонокиол, гидрогенизированные аналоги магнолола и хонокиола, могут быть предпочтительными или включенными в композицию в виде части этого экстракта.

В различных вариантах осуществления экстракт магнолии настоящего изобретения может содержать приблизительно 2% - приблизительно 95% магнолола. В одном варианте осуществления магнолол может присутствовать в этом экстракте в количестве приблизительно 5 - приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления магнолол может присутствовать в этом экстракте в количестве приблизительно 30 - приблизительно 50%. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения хонокиол может присутствовать в этом экстракте в количестве приблизительно 2 - приблизительно 95%. В одном варианте осуществления хонокиол может присутствовать в этом экстракте в количестве приблизительно 5 - приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления хонокиол может присутствовать в этом экстракте в количестве приблизительно 30 - приблизительно 50%.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция для ухода за полостью рта содержит безопасное и эффективное количество одного или нескольких активных соединений из экстракта магнолии. Кроме того, концентрация одного или нескольких активных соединений (или экстракта магнолии, содержащего эти соединения) в композиции для ухода за полостью рта зависит от относительной концентрации активных соединений в этом экстракте, и по существу считается, что

количество присутствующего экстракта магнолии может варьироваться, как будет понятно квалифицированному в данной области специалисту. В различных вариантах осуществления данного изобретения одно или несколько активных соединений (или сам экстракт магнолии) присутствуют в композиции для ухода за полостью рта в концентрации приблизительно 0,001 - приблизительно 10%. В одном варианте осуществления одно или несколько активных соединений или экстракт магнолии присутствуют в композиции для ухода за полостью рта в концентрации приблизительно 0,01-3%. В других вариантах осуществления активное соединение (активные соединения) или экстракт магнолии присутствует при менее чем 1%, например этот экстракт присутствует в концентрации приблизительно 0,01 - приблизительно 1%. В одном предпочтительном варианте осуществления одно или несколько активных соединений или экстракт магнолии присутствуют в композиции для ухода за полостью рта в концентрации приблизительно 0,3%.

В различных вариантах осуществления эта композиция является композицией для ухода за полостью рта, которая содержит активный ингредиент, содержащий одно или несколько активных соединений из экстракта магнолии или одно или несколько соединений из экстракта высушенных шишек хмеля. Однако в эти композиции для ухода за полостью рта могут быть включены дополнительные антибактериальные, антиоксидантные и/или противовоспалительные активные ингредиенты. Если они добавлены, эти антибактериальные ингредиенты не должны влиять на эффективность и биодоступность экстракта магнолии или уменьшать эффективность и биодоступность экстракта магнолии.

Подходящие антибактериальные, противовоспалительные и/или антиоксидантные средства для применения, наряду с экстрактами магнолии и высушенных шишек хмеля, включают в себя любые, известные в данной области ботанические или синтетические средства, витамины, белковые средства, пептиды, минеральные соединения, соли и/или биологические препараты.

Другие природные экстракты, которые являются антимикробными средствами, представляют собой экстракты, перечисленные в International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Tenth Ed., 2004, содержание которого включено в данное описание в качестве ссылки.

В различных вариантах осуществления эти дополнительные средства, добавляемые к композиции по данному изобретению для введения в полость рта, составляют приблизительно 0,0001% - приблизительно 10%, предпочтительно приблизительно 0,001 - приблизительно 5%, более предпочтительно приблизительно 0,01 - приблизительно 3%, в зависимости от концентрации активных соединений и формы этой композиции для введения в полость рта.

В некоторых вариантах осуществления композиции по данному изобретению для введения в полость рта необязательно содержат один или несколько дополнительных активных ингредиентов. Такой материал может быть функциональным для предупреждения или лечения состояния или нарушения твердой или мягкой ткани полости рта, предупреждения или лечения физиологического, локализованного или системного нарушения или состояния или для обеспечения косметической пользы. Необязательные активные ингредиенты для ухода за полостью рта среди тех, которые применимы здесь, включают в себя антибактериальные средства, средства против зубного налета, антиадгезионные, антиоксидантные средства, средства против кариеса, противовоспалительные средства, десенсибилизирующие средства, отбеливающие средства, контролирующие образование зубного камня средства,

периодонтальные активные средства, питательные вещества, абразивные средства, освежающие дыхание средства, средства контроля неприятного запаха, зубные десенсибилизаторы, стимуляторы слюнных желез и их комбинации, такие как комбинации, известные квалифицированному в данной области специалисту.

5 Различные необязательные активные вещества для ухода за полостью рта могут быть включены в композицию по данному изобретению для введения в полость рта, в том числе активные вещества, описанные выше, такие как антибактериальные средства, средства против зубного налета, антиадгезионные (которые предупреждают адгезию зубного налета на поверхности эмали), антиоксидантные средства (например, витамин Е или кофермент Q10), средства против кариеса, десенсибилизирующие средства (такие, как цитрат калия, тартрат калия, хлорид калия, сульфат калия и нитрат калия), отбеливающие средства (такие, как пероксид мочевины, перкарбонат натрия, перборат натрия и поливинилпирролидон-Н₂О₂); совместимые ферменты; 15 противовоспалительные средства (такие, как стероидные средства, в том числе флуцинолон и гидрокортизон, и нестероидные средства (НПВС)), средства контроля зубного камня, периодонтальные активные средства, соединения хлорофилла, питательные вещества (такие, как витамины, минеральные соединения и аминокислоты, липотропные вещества, рыбий жир, коферменты и т.п.), абразивные средства, освежающие дыхание средства/средства контроля неприятного запаха (такие, как соли цинка, например глюконат цинка, цитрат цинка, хлорит цинка и α-ионон) и стимуляторы слюнных желез (такие, как лимонная, молочная, яблочная, янтарная, аскорбиновая, адипиновая, фумаровая и винная кислоты); и любые другие 25 подходящие ингредиенты для ухода за полостью рта, известные квалифицированному в данной области специалисту.

В различных вариантах осуществления композиции по данному изобретению для введения в полость рта содержат средства против зубного камня для предупреждения и/или минимизации образования зубного конкремента. Могут присутствовать один или несколько таких средств. 30

Подходящие предупреждающие образование конкрементов средства включают в себя, без ограничения, фосфаты и полифосфаты. Фосфатные и полифосфатные соли обычно используют в форме их полностью или частично нейтрализованных водорастворимых катионных молекулярных частиц (например, солей калия, натрия или аммония и любых их смесей). Таким образом, применимые неорганические фосфатные и полифосфатные соли иллюстративно включают в себя одновалентные катионы с одноосновными, двухосновными и трехосновными фосфатами; 35 триполифосфатом и тетраполифосфатом; моно-, ди-, три- и тетрапирофосфатами и циклофосфатами (также обычно известными в данной области как «метафосфаты»). Применимые одновалентные катионы таких фосфатных солей включают в себя, например, водород, одновалентные металлы, в том числе щелочные металлы, и аммоний. 40

45 Синтетические анионные поликарбоксилаты могут быть также использованы в композициях средств по данному изобретению для чистки зубов в качестве средства, повышающего эффективность определенных активных ингредиентов, в том числе антибактериальных, предотвращающих образование зубных конкрементов или других активных средств в композиции для введения в полость рта. Такие анионные поликарбоксилаты обычно используют в форме их свободных кислот или 50 предпочтительно частично или более предпочтительно полностью нейтрализованных водорастворимых солей щелочных металлов (например, калия и предпочтительно

натрия) или аммония. Как обсуждалось выше, предпочтительными сополимерами являются сополимеры малеинового ангидрида или малеиновой кислоты с другим полимеризуемым ненасыщенным мономером с этиленовой связью, предпочтительно метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид, имеющий приблизительную
5 молекулярную массу (мол.мас.) приблизительно 30000 - приблизительно 2500000, наиболее предпочтительно приблизительно 30000 - приблизительно 2000000. Примеры этих сополимеров являются доступными от ISP corporation под товарным названием Gantrez, например, AN 139 (мол.мас. 1100000), AN 119 (мол.мас. 200000); S-
10 97 фармацевтической категории (мол.мас. 1500000), AN 169 (мол.мас. 2000000) и AN 179 (мол.мас. 2400000); причем предпочтительным сополимером является S-97 фармацевтической категории (мол.мас. 1500000).

Анионный поликарбоксилат используют в некоторых вариантах осуществления в количествах, эффективных для достижения желаемого усиления эффективности
15 любого антибактериального, предупреждающего образование зубного камня или другого активного средства в композиции средства для чистки зубов. Обычно анионные поликарбоксилаты присутствуют в композиции средства для чистки зубов в концентрации приблизительно 0,05 мас.% - приблизительно 5 мас.%, предпочтительно
20 приблизительно 0,5 мас.% - приблизительно 2,5 мас.%.

Приемлемые для полости рта носители для применения в этом изобретении включают в себя обычные компоненты зубных паст, зубных порошков, профилактических паст, эликсиров для полости рта, пастилок, жевательных резинок и т.п. и более полно описаны ниже. Выбор конкретных компонентов-носителей зависит
25 от формы желаемого продукта, в том числе средств для чистки зубов, эликсиров для полости рта, гелей и кондитерских изделий.

Как известно квалифицированному в данной области специалисту, композиции для введения в полость рта по данному изобретению необязательно включают в себя
30 другие материалы, такие как, например, модификаторы вязкости, разбавители, поверхностно-активные средства, такие как сурфактанты, эмульгаторы и модуляторы пенообразования, модифицирующие рН средства, абразивы, влагоудерживающие средства, смягчающие средства, увлажнители, средства, обеспечивающие
35 определенные ощущения при разжевывании, подслащивающие средства, вкусовые средства, красители, консерванты и их комбинации. Понятно, что, хотя обычные признаки каждой из вышеуказанных категорий веществ могут отличаться, могут существовать некоторые общие признаки, и любое конкретное вещество может служить множественным целям в двух или более из таких категорий веществ.
40 Предпочтительно, такие вещества-носители выбирают в отношении совместимости с активным ингредиентом, содержащим экстракт магнолии и экстракт высушенных шишек хмеля, а также с другими ингредиентами этой композиции.

Загустители

В различных вариантах осуществления, таких как зубные пасты, кремы и гели, эта
45 композиция для введения в полость рта содержит природный или синтетический загуститель или желеобразующий компонент, который, кроме загустителей из диоксида кремния, включает в себя природные и синтетические камеди и коллоиды. Такие подходящие загустители включают в себя природно-встречающиеся полимеры, такие
50 как каррагенаны, ксантановая камедь, синтетический загуститель, такой как полигликоли варьируемых молекулярных масс, продаваемые под товарным названием Polyox, и полимеры целлюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза. Другие неорганические загустители включают в себя

природные и синтетические глины, такие как гекторитные глины, силикат лития-магния (лапонит) и силикат магния-алюминия (Veegum). Другими подходящими загустителями являются синтетический гекторит, синтетическая коллоидная глина комплекса силиката магния и силикатов щелочных металлов, доступная, например, в виде Лапонита (например, CP, SP 2002, D), продаваемого Laporte Industries Limited. Анализ лапонита D показывает, приблизительно, 58,00% SiO₂, 25,40% MgO, 3,05% Na₂O, 0,98% Li₂O и некоторое количество воды и микроэлементов и имеет истинную удельную массу 2,53 и кажущуюся объемную массу (г/мл при 8% влажности) 1,0. В некоторых вариантах осуществления загущающее средство присутствует в композиции средства для чистки зубов в количествах приблизительно 0,1 - приблизительно 10%, предпочтительно приблизительно 0,5 - приблизительно 5,0%. Другие подходящие загустители включают в себя ирландский мох (карраген), трагакантовую камедь, крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу (например, доступную в виде Natrosol), натрий-карбоксиметилцеллюлозу и коллоидный диоксид кремния, например тонкоизмельченный Syloid (например, 244).

В различных вариантах осуществления данное изобретение относится к способу улучшения здорового состояния полости рта и лечения зубного налета и гингивита на внутриротовой поверхности субъекта-млекопитающего. Этот способ предусматривает приготовление композиции для ухода за полостью рта, содержащей приемлемый для введения в полость рта носитель и одно или несколько активных соединений из экстракта магнолии и одно или несколько активных соединений из экстракта высушенных шишек хмеля. Затем эту композицию для введения в полость рта вводят в контакт с одной или несколькими поверхностями в полости рта. В некоторых вариантах осуществления, при контактировании композиции для введения в полость рта с одной или несколькими поверхностями в полости рта, эта композиция для введения в полость рта уменьшает воспаление внутриротовой ткани.

Таким образом, в различных вариантах осуществления эта композиция для введения в полость рта, которую готовят, является средством для чистки зубов, кондитерским изделием или эликсиром для полости рта. Композицию для введения в полость рта предпочтительно наносят регулярно на поверхность полости рта, предпочтительно ежедневно, по меньшей мере один раз в день в течение многих дней, но, альтернативно, в каждый второй или третий день. Наиболее предпочтительно, композицию для введения в полость рта наносят на поверхности полости рта 1-3 раза в день, при pH приблизительно 4,5-10, обычно приблизительно 5,5 - приблизительно 8, предпочтительно приблизительно 6-8, в течение по меньшей мере 2-8 недель или более и вплоть до периода всей продолжительности жизни.

Композиции по данному изобретению для введения в полость рта могут быть приготовлены смешиванием подходящим образом этих ингредиентов. Например, в приготовлении эликсира для полости рта антибактериальный активный ингредиент, содержащий экстракты магнолии и высушенных шишек хмеля, диспергируют в ароматизированном масле или спирте и затем добавляют к смеси влагоудерживающих средств, поверхностно-активных веществ и воды. Затем полученный ополаскиватель упаковывают. Средства для чистки зубов готовят добавлением различных солей (в т.ч. фторида) и подслащивающих веществ (например, сахарина) к воде при смешивании. В другой контейнер добавляют вместе все влагоудерживающие средства, камеди и полимеры. Описанную выше водную смесь добавляют в контейнер с

5 влагоудерживающими средствами, камедями и полимерами. Объединенные ингредиенты необязательно нагревают до приблизительно 140°F - приблизительно 160°F для диспергирования этих камедей и полимеров. Затем нагретую смесь охлаждают до температуры окружающей среды. Затем смесь объединяют с абразивами, где ее смешивают при высокой скорости в вакууме в течение 15-20 минут. Затем ароматизированное масло (и/или спирт) и активный ингредиент добавляют к этой смеси и смешивают при высокой скорости в вакууме до достаточного диспергирования. Добавляют поверхностно-активные вещества и смесь снова смешивают для диспергирования.

10 Композиция по данному изобретению для введения в полость рта может быть включена в кондитерские изделия и пастилки. Такие способы изготовления кондитерских изделий (например, жевательной резинки) или пастилок (например, лепешек) хорошо известны квалифицированному в данной области специалисту, и эти изделия могут быть приготовлены смешиванием этих экстрактов в теплую гуммиоснову или покрытием наружной поверхности гуммиосновы (например, желатином, каучуковым латексом, винилитовыми смолами, *inter alia*), желателен с общепринятыми пластификаторами или смягчителями, сахаром или другими подсластителями или углеводами, такими как глюкоза, сорбит и т.п. Если желателен, могут быть включены другие общепринятые добавки, в том числе влагоудерживающие средства, загустители, поверхностно-активные средства, вода и ароматизаторы.

25 Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но должно быть понятно, что это изобретение не ограничивается ими. Все количества и доли, на которые приводятся ссылки здесь и в прилагаемой формуле изобретения, даны в расчете на массу, если нет других указаний.

ПРИМЕР I

30 Готовят композицию зубной пасты, содержащую антибактериальный активный ингредиент, объединением 0,3% экстракта магнолии, экстрагированного НФА-13А, и 0,3% экстракта высушенных шишек хмеля, экстрагированного надкритическим CO₂, содержащего смесь ННВА (гексагидролупуллона при 35 мас.%, гексагидроколупуллона при 65 мас.%, имеющих чистоту 96%), доступную от John I. Haas, Inc., of Washington, DC. Затем добавляют дополнительные активные ингредиенты активного контроля зубного камня, содержащие тетранатрийпирофосфат (TSPP), триполифосфат натрия (STPP). Добавляют также сополимер малеинового ангидрида и метилвинилового эфира (Gantrez S97, жидкий раствор) с ингредиентами, перечисленными в таблице I.

40 Композицию средства для чистки зубов, содержащую ингредиенты, перечисленные в таблице I, готовят следующим способом. Натрий-сахарин, фторид натрия, тетранатрийпирофосфат (TSPP), триполифосфат натрия (STPP) и любые другие соли диспергируют в воде. К этой смеси добавляют влагоудерживающие средства, такие как глицерин и сорбит, в общепринятом смесителе при перемешивании. Полученную смесь перемешивают до образования фазы гомогенного геля. В эту гелевую фазу добавляют пигмент, такой как TiO₂, и любую кислоту или любое основание (например, NaOH), требуемые для доведения pH до 6-7. Затем добавляют органические загустители, каррагенан и СМС. Эти ингредиенты смешивают, пока не получают гомогенную фазу. Затем смесь переносят в высокоскоростной вакуумный смеситель, куда добавляют абразивы из диоксида кремния и загуститель из диоксида кремния. Затем смесь перемешивают при высокой скорости в течение 5-30 минут, в вакууме от

приблизительно 20 до 50 мм рт.ст., предпочтительно при приблизительно 30 мм рт.ст. Ароматизированное масло взвешивают и затем к этому ароматизированному маслу добавляют экстракты высушенных шишек хмеля и магнолии. Ароматизированное масло и смесь экстрактов магнолии/высушенных шишек хмеля добавляют к
 5 указанной смеси. Поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия (SLS), добавляют в последнюю очередь. Полученный продукт является гомогенным, полутвердым, экструдруемым пастообразным или гелеобразным продуктом.

10

ТАБЛИЦА I	
Ингредиент	Конечный мас.%
Экстракт кислот хмеля (ННВА)	0,3
Экстракт коры магнолии	0,3
15 TSPP	1,0
STPP	1,0
Gantrez S97 - жидкий раствор	1,0
Сорбит	18,69
Глицерин	12,0
Фторид натрия	0,243
20 Натрий-сахарин	0,3
Гидроксид натрия	1,0
СМС 2000S	0,8
Каррагенан (LB 9505)	0,4
Sylodent 783	11,0
25 Sylodent XWA 650	10,0
Zeodent 165	3,5
Лаурилсульфат натрия	1,2
Покрытый TiO ₂ Mica	0,1
Ароматизатор (89-332)	1,0
30 Раствор синего цвета	0,05
Вода	Q.S.

Описание этого изобретения и примеры, приведенные здесь, являются лишь примерными по их характеру, и, следовательно, предполагается, что вариации, которые не отклоняются от сущности этого изобретения, находятся в объеме этого изобретения. Такие вариации не должны рассматриваться как отклонение от сущности и объема этого изобретения.

Формула изобретения

40 1. Композиция против зубного налета, против гингивита и против воспаления для введения в полость рта, содержащая терапевтически эффективное количество активного ингредиента, который содержит соединение из экстракта магнолии и соединение из экстракта высушенных шишек хмеля.

45 2. Композиция по п.1, где указанный активный ингредиент присутствует в композиции в количестве приблизительно 0,001 - приблизительно 10 мас.%.

3. Композиция по п.1, где соединение из экстракта магнолии присутствует в композиции в концентрации приблизительно 0,001 - приблизительно 10 мас.%.

50 4. Композиция по п.1, где соединение из экстракта магнолии присутствует в композиции в концентрации приблизительно 0,01 - приблизительно 3 мас.%.

5. Композиция по п.1, где соединение из экстракта магнолии присутствует в композиции в концентрации, меньшей, чем приблизительно 1 мас.%.

6. Композиция по п.1, где соединение из экстракта высушенных шишек хмеля

присутствует в композиции в концентрации приблизительно 0,001 - приблизительно 10 мас. %.

7. Композиция по п.1, где соединение из экстракта высушенных шишек хмеля присутствует в композиции в концентрации приблизительно 0,01 - приблизительно 3 мас. %.

8. Композиция по п.1, где соединение из экстракта высушенных шишек хмеля присутствует в композиции в концентрации, меньшей, чем приблизительно 1 мас. %.

9. Композиция по п.1, где соединение из экстракта магнолии выбрано из группы, состоящей из магнолола, хонокиола, тетрагидромагнолола и тетрагидрохонокиола.

10. Композиция по п.1, содержит магнолол в количестве приблизительно 2 мас. % - приблизительно 95 мас. %.

11. Композиция по п.1, содержит хонокиол в количестве приблизительно 2 мас. % - приблизительно 95 мас. %.

12. Композиция по п.1, где соединение из экстракта высушенных шишек хмеля выбрано из группы, состоящей из лупуллона, колупуллона, гексагидролупуллона и гексагидроколупуллона.

13. Композиция по п.1, содержит гексагидролупуллон в количестве приблизительно 10 мас. % - приблизительно 50 мас. %.

14. Композиция по п.1, содержит гексагидроколупуллон в количестве приблизительно 50 мас. % - приблизительно 80 мас. %.

15. Композиция по п.1 дополнительно содержит ингредиент, выбранный из группы, состоящей из антиадгезионных средств, антиоксидантных средств, средств против кариеса, десенсибилизирующих средств, отбеливающих средств, контролирующих образование зубного камня средств, периодонтальных активных средств, абразивных средств, освежающих дыхание средств, средств контроля неприятного запаха, зубных десенсибилизаторов, стимуляторов слюнных желез, модификаторов вязкости, разбавителей, поверхностно-активных средств, модифицирующих pH средств, влагоудерживающих средств, средств, вызывающих определенные ощущения при разжевывании, подслащивающих средств, вкусоароматических средств, красителей, консервантов, витаминов, совместимых ферментов, соединений хлорофилла и их комбинаций.

16. Композиция по п.1 выполнена в форме, выбранной из группы, состоящей из эликсира для полости рта, порошка, кондитерского изделия, продукта животного происхождения, пасты и геля.

17. Способ предупреждения образования зубного налета во внутриротовой поверхности субъекта-млекопитающего, предусматривающий:

- (a) контактирование композиции по п.1 с поверхностью полости рта; и
- (b) повторение (a) на протяжении многих дней.

18. Способ поддержания здорового состояния полости рта субъекта-млекопитающего, предусматривающий:

приготовление композиции по п.1, содержащей активный ингредиент, который содержит соединение из экстракта магнолии и соединение из экстракта высушенных шишек хмеля, и

контактирование указанной композиции с поверхностью полости рта.

19. Способ по п.18, где указанное контактирование с указанной поверхностью полости рта уменьшает воспаление ткани полости рта.

20. Способ по п.18, где указанное контактирование ослабляет одно или несколько состояний, выбранных из группы, состоящей из образования зубного налета,

образования кариеса, образования конкремента, неприятного запаха изо рта, гингивита и периодонтита.

21. Способ по п.18, где указанное контактирование повторяют по меньшей мере один раз в день в течение многих дней.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50