



(51) МПК

A61K 8/97 (2006.01)**A61K 8/34** (2006.01)**A61K 8/02** (2006.01)**A61Q 11/00** (2006.01)**A61Q 11/02** (2006.01)

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

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21), (22) Заявка: **2008121779/15**, 17.11.2006(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.11.2006(30) Конвенционный приоритет:
02.12.2005 US 60/742,363(43) Дата публикации заявки: **10.01.2010**(45) Опубликовано: **20.08.2010** Бюл. № 23(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 2004000235 A2**, 31.12.2003. **WO**
2002091848 A1, 21.11.2002. **US 20020054858 A1**,
09.05.2002. WO 97/35599 A, 02.10.1997.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: **02.07.2008**(86) Заявка РСТ:
US 2006/044934 (17.11.2006)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/064519 (07.06.2007)Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., 14, стр.
1, 4-ый этаж, "Гоулингз Интернэшнл, Инк.",
пат.пов. В.А.Клюкину, рег.№ 005

(72) Автор(ы):

ДОДДЗ Майкл В. Дж. (US),
МАКСВЕЛЛ Джеймс Рой (US),
ГРИНБЕРГ Майкл Дж. (US),
ТИАН Минмин (US)

(73) Патентообладатель(и):

Джи Ай Си ИННОВАТИОНЗ
КОМПАНИ (US)**(54) НАПОЛНИТЕЛИ С ЭКСТРАКТОМ КОРЫ МАГНОЛИИ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА**

(57) Реферат:

Изобретение относится к косметической промышленности, а именно к созданию наполнителя для ухода за полостью рта и способу ухода за полостью рта. Наполнитель для доставки в полость рта содержит растворимую и нерастворимую части и эффективное количество противомикробного средства, включающего синергическое соотношение экстракта коры магнолии и

поверхностно-активного вещества. Способ очистки полости рта заключается в использовании продукта для гигиены полости рта. Данное изобретение является эффективным для очистки полости рта, освежения дыхания и противовоспалительного действия и проявляет синергетический эффект в отношении подавления роста бактерий, вызывающих образование зубного налета. 2 н. и 13 з.п. ф-лы, 13 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 8/97 (2006.01)**A61K 8/34** (2006.01)**A61K 8/02** (2006.01)**A61Q 11/00** (2006.01)**A61Q 11/02** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2008121779/15, 17.11.2006**(24) Effective date for property rights:
17.11.2006(30) Priority:
02.12.2005 US 60/742,363(43) Application published: **10.01.2010**(45) Date of publication: **20.08.2010 Bull. 23**(85) Commencement of national phase: **02.07.2008**(86) PCT application:
US 2006/044934 (17.11.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/064519 (07.06.2007)

Mail address:
**119034, Moskva, Prechistenskij per., 14, str. 1, 4-
yj ehtazh, "Goulingz Internehshnl, Ink.", pat.pov.
V.A.Kljukinu, reg.№ 005**

(72) Inventor(s):

**DODDZ Majkl V. Dzh. (US),
MAKSVELL Dzhejms Roj (US),
GRINBERG Majkl Dzh. (US),
TIAN Minmin (US)**

(73) Proprietor(s):

Dzhi Aj Si INNOVATIONZ KOMPANI (US)**(54) FILLERS WITH MAGNOLIA BARK EXTRACT FOR ORAL CAVITY CARE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to cosmetic industry, namely to creation of filler for oral cavity care and to method of oral cavity care. Filler for delivery to oral cavity contains soluble and insoluble parts and efficient amount of antimicrobial preparation, which includes synergic ratio of magnolia bark extract and surface-active substance.

Method of oral cavity purification lies in application of product for oral cavity hygiene.

EFFECT: claimed invention is efficient for oral cavity purification, breath freshening and antiinflammatory action and demonstrates synergic effect with respect to inhibition of growth of bacteria causing dental plaque formation.

15 cl, 13 tbl

Родственные заявки США

Утверждается приоритет временной заявки США с серийным номером №60/742,363, поданной 2 декабря 2005 года.

Техническая область

5 Настоящее изобретение в основном касается составов продуктов, предназначенных для гигиены полости рта, более конкретно оно касается составов указанных продуктов для ухода за полостью рта, содержащих экстракт коры магнолии, а также способов получения и использования указанных продуктов для
10 гигиены полости рта.

Предпосылки настоящего изобретения

Продукты для гигиены полости рта (ухода за полостью рта) используют столетиями. Наиболее типичные из этих продуктов, зубные пасты, обычно содержат умеренный абразив, диспергированный в геле или в основе для пасты, причем в
15 целях содействия очистки зубов присутствует добавка детергента, а для уменьшения разрушения зубов - фтор. Хотя присутствующие в настоящее время на рынке продукты для гигиены полости рта адекватно отвечают требованиям чистки зубов и введения фтора, однако не все имеющиеся в торговле продукты обладают полным
20 преимуществом, состоящим в способности продукта доставлять в полость рта лекарственные средства, которые должны быть максимально полезны субъектам, страдающим заболеваниями десен и разрушением зубов.

Существует значительный потребительский спрос на продукты, которые освежают дыхание и уничтожают бактерии в полости рта. Продукт для ухода за
25 полостью рта, обладающий эффектом освежения дыхания и бактерицидным эффектом, представляет собой удобный способ доставки в целях дезинфекции полости рта и освежения дыхания. Бактерии полости рта, в частности бактерии, находящиеся на языке, продуцируют летучие серные соединения, которые являются
30 причиной неприятного дыхания. Освежение дыхания, безусловно, представляет собой очень важную часть будничной жизни.

Для того чтобы поддерживать необходимую гигиену полости рта, на протяжении всего дня следует неоднократно проводить дезинфекцию полости рта, а также освежение дыхания. Однако проведение дезинфекции полости рта или освежения
35 дыхания может быть трудным или неудобным, это зависит от характера требуемого освежения, а также от той ситуации, в которой этот процесс должен происходить. Общеизвестными способами ухода за полостью рта, которые пригодны в домашних условиях, являются: чистка зубной щеткой, использование нитей для очистки зубов (флоссов), очистка языка или полоскание горла с применением разнообразных
40 приспособлений и составов. Однако такие приспособления и составы менее удобны вне дома, где «удобства» ванной и туалета могут быть недостаточны, недоступны или негигиеничны.

Зубной налет представляет собой микробные отложения, образующиеся на зубах при коротком времени их чистки щеткой. Исследователи описывают этот налет как
45 мягкую, плотную массу, которая в основном содержит разнообразные бактерии, а также определенное количество остатков клеток, образующихся за то непродолжительное время, в течение которого воздерживаются от чистки зубов щеткой. При полоскании водой зубной налет не удаляется. Зубной налет описывают
50 как разнотипное сообщество микроорганизмов, находящихся на поверхности зубов в виде биологической пленки. Эта биологическая пленка встроена во внеклеточную матрицу полимеров, создаваемую как поверхностью зуба, так и микроорганизмами.

Общепризнано, что уменьшению зубного налета способствуют чистка зубов, свежесть дыхания, а также здоровые десны. Однако биологическая пленка зубного налета очень стойка к воздействию противомикробных средств.

5 Снижение активности бактерий в полости рта - очень важная задача, поскольку указанная активность является основной причиной большинства проблем, относящихся к гигиене полости рта. Противомикробные средства, продемонстрировавшие способность уменьшать зубной налет, включают в себя хлоргексидин, цетилпиримидинхлорид (CPC), триклозан и дельмопинол. Все они
10 представляют собой лекарственные и синтетические средства. Было также обнаружено, что эфирные масла, типа тимола, эвкалиптового масла, метилсалицилата и ментола, уменьшают налет, так же как и другие эфирные масла в наполнителе на основе спирта. Несмотря на то, что тимол наиболее эффективен в уменьшении налета, однако у него неприятный вкус. Обычно полезное действие этих
15 масел определяется присутствием спирта, увеличивающего растворимость указанных масел, а также проницаемость их сквозь пленку налета. Хотя высокие концентрации спирта пригодны для гигиены полости рта (например, в виде средств для очистки полости рта), при их применении в оральных составах (типа жевательных резинок, съедобных пленок и кондитерских изделий и т.п.) может
20 оставаться горькое послевкусие.

У людей, носящих зубные протезы, всегда существует проблема их чистки. Общепринятым способом такой чистки является помещение протеза на ночь в
25 контейнер со специально приготовленным раствором, который размягчает зубной налет и частицы пищи настолько, что их можно смыть при вынимании зубного протеза из контейнера и промыть протез перед его дальнейшим использованием. После приема пищи, когда продолжительное отмокание невозможно, протез можно вынуть, почистить щеткой и вернуть на свое место, однако это - трудоемкая работа
30 и большинство людей, использующих зубные протезы, не испытывают удовольствия от мыслей об этом.

Следовательно, существует потребность в активно действующем ингредиенте, или в их комбинации, полезное действие которой может заключаться или в удалении
35 налета, предотвращении или замедлении его образования, или в противовоспалительном действии, которое должно помогать поддерживать здоровое состояние десен и способствовать их оздоровлению, а также освежению дыхания. Известно, что активнодействующие агенты входят в составы продуктов для гигиены полости рта, они предназначены для того, чтобы обеспечить полезные
40 для полости рта эффекты, включая освежение дыхания и бактерицидные свойства. Такие системы обладают преимуществами, обеспечивая быстрый, эффективный и удобный способ доставки.

Краткое содержание настоящего изобретения

Настоящее изобретение ориентировано на продукты для гигиены полости рта
45 (ухода за полостью рта), содержащие противомикробное средство на основе экстракта коры магнолии и поверхностно-активного агента. Указанное противомикробное средство можно использовать в различных наполнителях средств для ухода за полостью рта, включая (но ими не ограничиваясь) аэрозоль для полости рта, раствор для полоскания рта, зубную пасту, средства для очистки зубов,
50 нити для очистки зубов, зубочистки, зубной порошок и зубную пасту, средства для очистки зубных протезов.

Следует понимать, что настоящее изобретение касается не только способов

доставки представляемых продуктов для гигиены в полость рта человека, однако также способов доставки указанных составов в полость пасти других животных, например комнатных или домашних животных, или животных, содержащихся в неволе. Например, способ использования может включать чистку человеком зубов кошки с помощью зубной щетки и одного из продуктов для гигиены полости рта. Другой пример может включать промывание пасти собаки каким-либо продуктом для ухода за полостью рта, проводимое в течение достаточного количества времени вплоть до достижения полезного эффекта. Продукты для ухода за комнатными животными, типа жвачек и игрушек, могут быть изготовлены таким образом, чтобы в них содержались активные ингредиенты продуктов гигиены полости рта. Например, экстракт коры магнолии и поверхностно-активный агент в сочетании с кремнийсодержащим абразивом могут быть включены в сравнительно мягкий, но прочный и надежный материал (типа тросов), изготовленный из природных или синтетических волокон, а также в полимерные изделия из нейлона, полиэфира или термопластичного полиуретана. Когда животное жует, грызет или лижет такой продукт, то включенные в него активно действующие элементы высвобождаются в пасть животного, попадая в среду, содержащую слюну, что сравнимо с эффективной чисткой зубной щеткой или с полосканием.

В соответствии с настоящим изобретением неожиданно было обнаружено, что экстракт коры магнолии в сочетании с определенными поверхностно-активными агентами обладает синергическим действием, подавляя рост бактерий, вызывающих образование зубного налета. Сочетание экстракта коры магнолии с отобранными поверхностно-активными агентами демонстрирует усиление активности против роста налета, указанное усиление происходит как при избытке экстракта коры магнолии, так и при избытке поверхностно-активного вещества.

Настоящее изобретение касается также продуктов для гигиены полости рта, содержащих экстракт коры магнолии в сочетании с поверхностно-активным агентом и предназначенных для бактерицидного действия и обладающих свойствами освежать дыхание. Более конкретно, настоящее изобретение касается таких средств доставки в полость рта, как аэрозоль для полости рта, раствор для полоскания полости рта, зубная паста, средства для очистки зубов, нить для очистки зубов, зубочистки, зубной порошок и зубная паста, средства для очистки зубных протезов, или других продуктов для гигиены полости рта. Эти продукты содержат эффективное количество экстракта коры магнолии и поверхностно-активного агента и при их потреблении заявляемый состав эффективно инактивирует или уничтожает микробы в полости рта, а также освежает дыхание. В состав продукта для гигиены полости рта дополнительно, в целях синергического увеличения эффективности экстракта коры магнолии, добавляют поверхностно-активное вещество.

В одном аспекте настоящего изобретения зубной порошок или зубную пасту следует приготавливать из эффективного количества экстракта коры магнолии в сочетании с поверхностно-активным агентом, используя стандартный порошок или пастообразный носитель. При этом указанный носитель содержит в требуемых пропорциях ингредиенты, включая (но ими не ограничиваясь) гидрофильную основу, эмульгаторы, ароматизаторы, душистые средства, а также консерванты. Такой зубной порошок или зубная паста может содержать эффективные количества абразивных компонентов для механического разрушения/удаления винного камня и/или фторида. Конкретный пример зубной пасты содержит противомикробное средство, включающее синергическое соотношение экстракта коры магнолии и

поверхностно-активного агента, причем указанное синергическое соотношение составляет по меньшей мере приблизительно 1 часть экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента. Указанное противомикробное средство присутствует (в сочетании с другими компонентами зубной пасты) в количестве, составляющем от приблизительно 0,2 весовых % до приблизительно 5 весовых %.

Пригодные поверхностно-активные агенты включают соли калия, аммония или натрия. Соли натрия включают анионоактивные ПАВ, типа алкилсульфатов, включая натрий лаурилсульфат, натрий лауретсульфат и т.п. Другие соли натрия включают натрий лауроилсаркосинат, натрий браслат и им подобные. Подходящие соли аммония включают аммоний лаурилсульфат, аммоний лауретсульфат, аммоний лауроилсаркосинат, аммоний браслат, аммоний кокамидопропилбетаин и им подобные. Другие пригодные поверхностно-активные агенты включают эмульгаторы, которыми могут быть жирные кислоты (например, стеариновая кислота, пальмитиновая кислота, олеиновая кислота и линолевая кислота), их соли, глицеролмоностеарат, глицеролтриацетат, лецитин, моно- и триглицериды, а также ацетилированные моноглицериды. Как будет описано ниже, некоторые подходящие поверхностно-активные агенты демонстрируют также индивидуальные бактерицидные (уничтожающие микроорганизмы) свойства.

В другом аспекте настоящего изобретения изготавливают продукт для гигиены полости рта, включающий (но ими не ограничиваясь): аэрозоль для полости рта, раствор для полоскания рта, средства для очистки зубов, нить для очистки зубов, средства для очистки зубных протезов, зубочистки, зубной порошок и зубную пасту. Продукт для ухода за полостью рта, предназначенный для освежения дыхания потребителя указанного продукта, содержит водорастворимую часть, нерастворимую в воде часть, а также эффективное количество противомикробного средства, включающего синергическое соотношение экстракта коры магнолии и поверхностно-активного средства. Указанное синергическое соотношение составляет по меньшей мере приблизительно 1 часть экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента.

В другом аспекте настоящего изобретения способ поддержания гигиены полости рта включает помещение продукта для ухода за полостью рта в полость рта, причем указанный продукт для ухода за полостью рта содержит эффективное количество противомикробного средства. Указанное противомикробное средство содержит синергическое соотношение экстракта коры магнолии и поверхностно-активного агента, составляющее по меньшей мере приблизительно 1 часть экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента.

Подробное описание настоящего изобретения

Известно, что продукты для ухода за полостью рта используют в качестве носителей для доставки в полость рта компонентов, обеспечивающих такие полезные свойства, как освежение дыхания и бактерицидные действия в полости рта. Преимущество таких систем состоит в том, что на протяжении всего дня потребитель обеспечен удобным и недорогим способом поддержания гигиены полости рта и свежего дыхания.

Настоящее изобретение ориентировано на обладающие противомикробными свойствами продукты для ухода за полостью рта. Указанные продукты содержат экстракт коры магнолии и поверхностно-активный агент. Настоящее изобретение ориентировано также на способ снижения или уничтожения находящихся в ротовой полости микроорганизмов. Способ реализуется путем абсорбции в полости рта

продукта для ухода за полостью рта, содержащего экстракт коры магнолии и поверхностно-активный агент. Настоящее изобретение ориентировано также на процесс получения указанных продуктов для ухода за полостью рта.

5 Подходящие продукты гигиены полости рта (продукты для ухода за полостью рта) человека включают (но ими не ограничены): аэрозоль для полости рта, раствор для полоскания рта, зубную пасту, средства для очистки зубов, нить для очистки зубов, зубочистки, зубной порошок, а также средства для очистки языка, средства для очистки зубных протезов; указанные продукты гигиены содержат экстракт коры
10 магнолии и поверхностно-активный агент по настоящему изобретению. Пригодные продукты гигиены пасти животного включают (но ими не ограничены): аэрозоль для полости рта, раствор для полоскания, зубную пасту, средства для очистки зубов, нить для очистки зубов, зубочистки, зубной порошок и зубную пасту, средства для
15 очистки зубных протезов, съедобные пленки, средства для очистки языка, а также жевательные игрушки, которые содержат экстракт коры магнолии и поверхностно-активный агент по настоящему изобретению.

В одном аспекте настоящего изобретения обеспечивается специальная рецептура соединений, содержащих не только наиболее стандартно используемые витамины и
20 минералы, но также и полезные растительные ингредиенты, которые, действуя совместно с другими лекарственными ингредиентами, уменьшают и предотвращают основные хронические заболевания полости рта. Такая рецептура обеспечивается в форме, которая может непосредственно абсорбироваться во рту, при этом
исключается необходимость усвоения через пищеварительную систему.

25 В одном аспекте настоящего изобретения при практическом использовании такая рецептура включена в носители, типа зубной пасты или раствора для полоскания рта, таким образом субъект может приобрести преимущество, заключающееся в отсутствии необходимости принимать таблетки. В другом аспекте настоящего
30 изобретения такая рецептура при ее практическом использовании в стоматологическом кабинете может быть объединена в носители, типа профилактической зубной пасты, жидкости для поддесневого орошения рта, или в биологически рассасываемые и нерассасываемые волокнистые матрицы, таким
образом полезность этих лекарственных средств может стать частью современного
35 оснащения стоматологов и стоматологов-гигиенистов.

Термином «зубной порошок и зубная паста» обозначают такой продукт для ухода за полостью рта, который следует использовать в сочетании с зубной щеткой для
40 чистки доступных поверхностей зубов, языка и полости рта.

Термин «абсорбция» включает действия, при которых продукт для ухода за
40 полостью рта полностью или частично поглощается при его удерживании во рту, таком как продолжительное полоскание, прожевывание, рассасывание или растворение. Ожидается, что удерживание указанного продукта во рту в течение более продолжительного времени сочетается с более значительным уменьшением
45 микроорганизмов, присутствующих в полости рта. Эффективное время абсорбции продуктов для ухода за полостью рта составляет от 3-5 мин до 20-30 мин, и оно должно меняться в зависимости от конкретного типа указанного продукта.

Носителем компонентов представленных составов может быть приемлемый для
50 рта наполнитель, пригодный для использования в полости рта. Такие наполнители включают стандартные компоненты аэрозолей для полости рта, раствора для полоскания полости рта, зубной пасты, зубного порошка, твердых и жидких паст и порошков (более полно они описаны ниже).

Настоящее изобретение включает экстракт коры магнолии в качестве активного компонента, имеющего бактерицидное действие в полости рта. Известно, что экстракт коры магнолии обладает бактерицидными свойствами и противогрибковым действием. Например, магнотол и гонокиол являются двумя компонентами

Используемый в настоящем изобретении экстракт коры магнолии может быть получен от O'Laughlin Industries Co., LTD, Guang Zhou Masson Pharmaceutical Co., Honsea Sunshine Bioscience and Technology Co. Экстракт коры магнолии получают в виде порошка. Указанный экстракт растворяют вместе с ароматизатором, и, перед тем, как приготовить продукт для ухода за полостью рта, в целях растворения его можно нагреть. Из экстракта коры магнолии, используя стандартную технологию составления рецептур, можно приготовить разнообразные продукты для ухода за полостью рта.

В то время как уничтожить бактерии в растворе сравнительно легко, биологическая пленка в виде зубного налета представляет собой сложную среду, обеспечивающую защиту от окружающей угрозы как отдельным бактериям, так и синергическим объединением различных видов бактерий (Sharma A. et al., 2005, Oral Microbiology and Immunology, 20: 39-42). Поэтому по сравнению с простым тестом на уничтожение микроорганизмов показать реальную эффективность противомикробного средства в отношении зубного налета, закончившего начальный рост, намного труднее. Диффузия в биологическую пленку ограничена, а бактерии внутри объема этой пленки защищены от воздействия противомикробного средства внеклеточным веществом, типа глюкозана и полисахаридов декстрана. Поэтому, вероятно, легче предотвратить образование налета, чем удалить уже сформировавшийся налет по окончании его начального роста.

В соответствии с настоящим изобретением противомикробное действие экстракта коры магнолии усиливается за счет объединения с поверхностно-активным агентом. Несмотря на то, что не подразумевается, что настоящее изобретение ограничено какой-либо определенной теорией, предполагается, что сочетание поверхностно-активного вещества с эффективным количеством экстракта коры магнолии способно обеспечить такой продукт для ухода за полостью рта, который способствует уменьшению биологической пленки налета на зубах, а также в других зонах полости рта, типа языка. Предполагается, что комбинация экстракта коры магнолии с подходящим поверхностно-активным агентом может предотвратить прикрепление бактерий к пелликуле. Такой продукт для ухода за полостью рта способен замедлить или предотвратить увеличение налета. Далее, продукт для ухода за полостью рта по настоящему изобретению, объединенный с ферментами, дополнительными поверхностно-активными агентами, абразивами и их комбинациями, может быть эффективен в удалении уже существующего зубного налета.

Предпочтительным поверхностно-активным агентом является такое средство, которое увеличивает растворимость экстракта коры магнолии и которое можно использовать в качестве пищевой добавки. Пригодные поверхностно-активные агенты включают (но ими не ограничены): стандартные ПАВ, мыла, смачивающие средства, а также эмульгаторы. Некоторые примеры ПАВ включают (но ими не ограничены): соли калия, аммония или натрия. Соли натрия включают анионные ПАВ, типа алкилсульфатов, включая натрий лаурилсульфат, натрий лауретсульфат и т.п. Другие соли натрия включают натрий лауроилсаркосинат, натрий брасслат и им подобные. Подходящие соли аммония включают аммоний

лаурилсульфат, аммоний лауретсульфат, аммоний лауроилсаркосинат, аммоний брасслат, аммоний кокамидопропилбетаин и им подобные. Другие пригодные поверхностно-активные агенты включают эмульгаторы, которые могут представлять собой жирные кислоты (например, стеариновую кислоту, пальмитиновую кислоту, олеиновую кислоту и линолевую кислоту), их соли, глицеролмоностеарат, глицеролтриацетат, лецитин, моно- и триглицериды, а также ацетилированные моноглицериды. Как это будет описано ниже, некоторые подходящие поверхностно-активные агенты демонстрируют также индивидуальные бактерицидные (уничтожающие микробов) свойства.

Продукт для гигиены полости рта по настоящему изобретению может также включать в себя дополнительные ингредиенты, освежающие дыхание, и ингредиенты, оздоравливающие полость рта, которые могут быть противомикробными по своей природе. Помимо этого указанные дополнительные ингредиенты, освежающие дыхание и осуществляющие гигиену полости рта, могут содержать приемлемые с пищевой точки зрения соли цинка или меди, охлаждающие агенты, пирофосфаты или полифосфаты, а также им подобные.

Настоящее изобретение включает также способ лечения, осуществляемый в целях снижения количества или активности бактерий в полости рта, обеспечивая продукт для ухода за полостью рта. Указанный продукт содержит экстракт коры магнолии в таком количестве, которое, в сочетании с поверхностно-активным агентом, достаточно для уничтожения или дезактивирования бактерий, находящихся в полости рта потребителя такого продукта. При этом у потребителей указанного продукта, нуждающихся в лечении, благодаря этому лечению снижается количество бактерий в полости рта или они инактивируются.

В одной форме продукт для гигиены полости рта готовят со средством доставки в полость рта таким образом, чтобы в полость рта доставлялось по меньшей мере от приблизительно 0,001% до приблизительно 2,0% экстракта коры магнолии. В другой форме продукт для ухода за полостью рта готовят со средством доставки в полость рта таким образом, чтобы в полость рта доставлялось по меньшей мере 0,01% экстракта коры магнолии. Для того, чтобы увеличить эффективность продукта для ухода за полостью рта, в качестве средства доставки в него дополнительно вводят одно или более поверхностно-активных агентов.

В соответствии с одним вариантом настоящего изобретения в продукте для ухода за полостью рта присутствует одно или более поверхностно-активных агентов, их концентрация составляет от приблизительно 0,001% до приблизительно 2,0%. В продукте для ухода за полостью рта экстракт коры магнолии объединен с поверхностно-активным агентом в таком синергическом соотношении, которое обеспечивает увеличение эффективности уничтожения микроорганизмов. Указанное синергическое соотношение меняется от приблизительно 1 части экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента до приблизительно 4 частей экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента. Одним особенно эффективным поверхностно-активным агентом является натрий лаурилсульфат, а особенно эффективным с синергической точки зрения является состав, содержащий 2 части экстракта коры магнолии на 1 часть натрий лаурилсульфата.

Принимая во внимание, что экстракт коры магнолии представляет собой гидрофобное соединение, имеется несколько средств доставки в полость рта, которые можно использовать для того, чтобы усилить высвобождение экстракта

кору магнолии из продукта для ухода за полостью рта. Например, в составе типа зубной пасты, ее рецептура включает основу зубной пасты, являющейся гидрофобной, а это также препятствует высвобождению экстракта коры магнолии. В различных вариантах изобретательских составов продуктов для ухода за полостью рта экстракт коры магнолии, объединенный с поверхностно-активным веществом, можно инкапсулировать, высушить распылением, или включить в состав покрытия; это делается для того, чтобы облегчить и ускорить высвобождение указанного экстракта в полость рта.

В целях оценки эффективности экстракта коры магнолии проводился *in vitro* анализ трех поддесневых бляшкообразных вирусных бактерий, связанных с наличием дурного запаха изо рта. Порядок определения минимальной ингибирующей концентрации (МИС) был следующим. В качестве положительного эталона использовали хлоргексидин, а в качестве отрицательного - стерильную воду. В качестве растворителя экстракта коры магнолии использовался ментол и Твин 80. Твин 80 известен под стандартным названием Polysorbate 80. Для описанного анализа использовали микротитровальные пластины с 96 ячейками. В каждой из ячеек находились бактерии в количестве 5×10^5 колониеобразующих единиц/мл (КОЕ/мл), периодически разбавляемые адаптогенами, а также среда для роста бактерий. Все бактериальные культуры стационарно инкубировали при 37°C. Рост бактерий оценивали спустя 48 ч, используя для этого спектрофотометрический анализ при 660 нм. Минимальная ингибирующая концентрация для каждой из анализируемых бактерий определялась как такая минимальная концентрация испытуемого соединения, при которой мутность ограничивается поглощением, составляющим менее 0,05 при 660 нм.

Минимальные бактерицидные концентрации (МВС) определяли с использованием микротитровальных пластин с 96 ячейками, при этом периодически проводилось разбавление, описанное выше для определения МИС. Периодическое разбавление культур в ячейках продемонстрировало, что никакого видимого роста не произошло, и 10 мкл культуры поместили на три одинаковые пластины с кровяным агаром. После проведения на этих пластинах инкубирования в течение 48 ч при 37°C был сделан подсчет жизнеспособных колоний. В первичном инокуляте для каждой из испытуемых бактерий была определена величина КОЕ/мл. Значение МВС определялось как такая самая низкая концентрация испытуемого соединения, при которой уничтожается по крайней мере 99,9% клеток, находящихся в первичном инокуляте.

Результаты проведенных исследований по определению минимальной ингибирующей концентрации (МИС) и минимальной бактерицидной концентрации (МВС) для экстракта коры магнолии были следующими. Значение МИС для 90% экстракта коры магнолии в случае *Streptococcus mutans* составило 15,62 мкг/мл. В случае *Porphyromonas gingivalis* величина МИС для 90% экстракта коры магнолии равна 3,91 мкг/мл, а для 65% экстракта коры магнолии - 7,82 мкг/мл. В случае *Fusobacterium nucleatum* значение МИС для 90% экстракта коры магнолии составило 3,91 мкг/мл, а величина МВС - 7,82 мкг/мл. В отношении того же самого микроорганизма значения МИС и МВС для 65% экстракта коры магнолии составили 7,82 мкг/мл. Хлоргексидин использовался как положительный эталон, величина МИС и МВС в хлоргексидине для всех трех указанных типов бактерий составила 1,25 мкг/мл. Растворитель, представляющий собой воду с 10% добавкой метанола и 3,8% добавкой Твин 80, не оказал существенного влияния ни на один из

трех исследуемых микроорганизмов.

Известно также, что экстракт коры магнолии эффективен в отношении *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Micrococcus luteus* и *Bacillus subtilis*, *Veillonella dispar*, *Capnocytophaga gingivalis*, а также в отношении микроорганизмов пародонта (Chang B. et al., 1998, *Planta Medica* 64: 367-369). Многие патогенные микроорганизмы человека связаны с заболеваниями пародонта (Schreiner H.C. et al., 2003, *PNAS* 100:7295-7300). Известно также, что многие указанные выше виды микроорганизмов группируются вместе, образуя биологическую пленку (Richard A.H. et al., 2003, *Trends in Microbiology* 11:94-100).

Помимо описанных выше результатов действие экстракта коры магнолии на формирование биологической пленки и на ее удаление сравнивали с действием различных травяных и природных ингредиентов. Сравнительные исследования проводились с использованием экстракта зеленого чая, экстракта чая оолонг, лакричника и экстракта коры магнолии. Указанное сравнительное исследование включало в себя: определение растворимости в воде, этаноле, смеси вода:этанол и других растворителях (например, твина в воде); величин МИС для роста *S.mutans* и МИС для формирования биологической пленки *S.mutans* в пластинах с 96 ячейками; а также действие *S.mutans* на отсложку биологической пленки.

Зеленый чай растворим в воде; все другие вещества, как было обнаружено, растворяются в смеси вода:этанол=2:1. Экстракт коры магнолии также был растворим в 0,01 мкл 50% раствора Твин 80 в воде.

Для оценки влияния *Streptococcus mutans* на формирование биологической пленки использовались микротитровальные пластины с 96 ячейками. Каждую из ячеек, содержащую *S.mutans* (5×10^6 КОЕ/мл), периодически разбавляли исследуемыми соединениями и питательной средой (ВН с 5% сахарозой). Контрольные образцы включали питательную среду, но не содержали исследуемых соединений. Все пластины инкубирования в течение 48 ч при 37°C в аэробных условиях, рост оценивали спустя 48 ч спектрофотометрически (660 нм), используя для этого считывающее устройство для микротитровальных пластин. После этого супернатант, содержащий неприкрепленные клетки, удалили из каждой ячейки методом аспирации, а массу прикрепившейся биологической пленки растворили в 200 мкл 1 N NaOH. Оптическую плотность измеряли при 660 нм, используя для этого считывающее устройство для микротитровальных пластин. В качестве положительного эталона применяли хлоргексидин (40 мкг/мл).

Для дальнейшей оценки влияния *S. mutans* на отсложку биологической пленки использовались стерильные микротитровальные пластины с 96 ячейками, в каждую из которых был инокулирован *S. mutans* (5×10^6 КОЕ/мл). Добавили питательную среду (бульон экстракта мозг-сердце, ВН с 5% сахарозой) и в целях формирования биологической пленки в течение 48 ч проводили инкубирование при 37°C в аэробных условиях. Спустя 48 ч неприкрепленный супернатант подвергли аспирации, а потом периодически разбавляли. К полученной сформировавшейся биологической пленке добавили исследуемые соединения и провели инкубирование в течение 48 ч при 37°C в аэробных условиях. Контрольные образцы содержали растворитель, но не содержали исследуемых соединений. Спустя 30 мин супернатант аспирировали из ячеек, а оставшуюся биологическую пленку растворили в 200 мкл 1N NaOH.

Количественную оценку проводили спектрофотометрически при 660 нм, используя для этого считывающее устройство для микротитровальных пластин. В качестве положительного эталона применяли хлоргексидин. Если под действием исследуемых

соединений произошла отслойка биологической пленки, то спектрофотометрическое поглощение или оптическая плотность (OD) должны уменьшиться по сравнению с необработанными контрольными образцами.

Ниже в таблице 1 приведены результаты сравнительного анализа в виде значений мкг/мл для каждого из соединений. В указанной таблице 1, а также и в следующих таблицах экстракт коры магнолии обозначен МВЕ, а хлоргексидин, используемый в качестве положительного эталона, обозначен СНХ.

Таблица 1

Эталон	Сравнительное действие на МИС и биопленку, мкг/мл				
	Зеленый чай	Оолонг чай	Лакричник	МВЕ	СНХ
Рост МИС	250	1000	250	7,8	2,5
МИС, формирование биопленки	250	250	250	7,8	2,5
МИС, отслойка биопленки	>1000	>1000	>10000	>1000	>10

Из данных, приведенных в таблице 1, видно, что при удалении образовавшейся биологической пленки ни одно из исследуемых соединений не было эффективнее хлоргексидина. Экстракт зеленого чая, экстракт лакричника и экстракт коры магнолии способны сдерживать образование биологической пленки *S. mutans*, ингибируя рост бактерий, поскольку величины МИС для роста и для формирования биологической пленки идентичны. Оолонг чай не подавляет планктонный рост, но более эффективен в подавлении роста биологической пленки. Экстракт коры магнолии наиболее эффективен для сдерживания как роста, так и формирования биологической пленки, и его эффективность имеет значение в пределах аналогичного параметра для положительного эталона - хлоргексидина.

Несмотря на то, что полезно показать сравнительное действие экстракта коры магнолии на формирование биологической пленки и на рост МИС, приведенный далее тест не способен эффективно имитировать *in vivo* действие продукта для ухода за полостью рта на возникновение биологической пленки. В ситуации *in vivo* активное действующее вещество может воздействовать на налет в течение определенного периода времени с заданной частотой (например, по 5 минут три раза в день). Потому была проведена серия сравнительных экспериментов для имитации использования потенциальных активных ингредиентов *in vivo*. Для осуществления указанных исследований были приготовлены слюносодержащие композиции, составы которых приведены ниже в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Слюносодержащие буферные композиции (стерилизованы на фильтре после приготовления)		
Соединение		мг/л
Хлорид аммония		233
Хлорид кальция, дигидрат		210
Хлорид магния, гексагидрат		43
Хлорид калия		1162
KН ₂ РO ₄		354
Тиоцианат калия		222
Цитрат натрия		13
Бикарбонат натрия		535
Na ₂ НРO ₄		375
Мочевина		173

Таблица 3

Среда, содержащая слюну с добавками (стерилизована на фильтре после приготовления)

Ингредиент	Весовые %
Неразбавленная слюна	25
Буфер для слюны	45
Модифицированная среда (МЕМ)	20
5 Триптический соевый бульон	10

Была использована смешанная культуральная система с бактериями из свежесобранной стимулированной неразбавленной слюны. Для инокулирования покрытых слюной гидроксипатитных (S-НА) дисков использовался осадок, полученный в результате центрифугирования клеток слюны. Указанные диски поместили в культуральные планшеты на 24 ячейки, и в течение времени, составляющего до 3 суток, проводили инкубирование. Биологические пленки подвергались воздействию активнорействующих соединений на 2 и 3 день (начиная с 18 ч), а на 4 день была проведена количественная оценка. Количество бактерий определяли по спектрофотометрическому поглощению или оптической плотности (OD) при 600 нм. Эксперимент включал в себя 5 следующих фаз: образование пелликулы, прикрепление бактерий, рост биологической пленки, обработку активнорействующими соединениями и установление численности бактерий.

В целях формирования пелликулы диски НА промывали в деионизированной воде под воздействием ультразвука, а затем высушили на воздухе и обработали в автоклаве. После этого указанные диски на 2 ч поместили в планшет на 24 ячейки, содержащие 1 мл 50% стерильной слюны (1 часть стерильной неразбавленной слюны: 1 часть буфера для слюны, стерилизован на фильтре после приготовления), процесс проводили при медленном перемешивании при комнатной температуре. Осуществили засасывание слюны, а потом диски перенесли в чистые ячейки для того, чтобы произошло прикрепление бактерий.

Для формирования биологической пленки суспензию бактерий удалили, а диски перенесли в чистые ячейки. Добавили 1 мл питательной среды, содержащей слюну с добавками, а планшет поместили в инкубатор для инкубирования в течение всего вечернего времени (до 72 ч).

Приготовили маточный раствор 1% экстракта коры магнолии в 60% этаноле. В растворе фосфатно-солевого буфера (PBS) приготовили образцы экстракта коры магнолии, имеющие концентрации 125, 250, 500 и 1000 мкг/мл (1×10^{-6}); отрицательным эталоном служил PBS, а в качестве положительного эталона использовали СНХ с концентрацией 0,12%. Эталонный раствор PBS имел состав, приведенный ниже в таблице 4.

Таблица 4

Состав фосфатно-солевого буфера		
Ингредиент	г/л	
NaCl	8,0	
KCl	0,2	
Na ₂ PO ₄	1,44	
KH ₂ PO ₄	0,24	

В чистые ячейки поместили 1 мл активных и эталонных ингредиентов, и в эти ячейки на 5 мин перенесли диски. Воздействие хлоргексидином (эталонном) проводили в течение 1 мин дважды в день, имитируя этим стандартную процедуру полоскания рта. Воздействие активного ингредиента проводили в 8 часов утра, 12 часов дня и в 16 часов вечера. По окончании указанного времени раствор удалили,

диски дважды промыли PBS, а затем перенесли в чистую среду. В некоторых экспериментах средой, используемой ежедневно, был триптический соевый бульон (TBS) с добавкой в каждую ячейку 50 мкл 40% стерильного раствора сахарозы (в целях получения 2% раствора сахарозы). После воздействия в течение полдня указанную среду не заменяли.

После инкубирования в течение ночи (второй день) диски подвергли воздействию эталонных и активнодействующих соединений. На третий день на биологические пленки вновь оказывалось воздействие и проводился контроль. На четвертый день диски изъяли из среды и измерили ее pH в целях определения метаболической активности. Диски поместили в пробирки, содержащие 2,5 мл PBS, встряхивали 20 с, а на следующие 20 с перенесли в ультразвуковую ванну. Полученную суспензию поместили в кюветы, плотность бактериальных клеток оценивали по измерениям оптической плотности (OD) при 600 нм.

Ниже в таблице 5 приведены результаты измерений pH; процентное снижение OD по сравнению с эталонным PBS приведено в таблице 6.

Таблица 5

Измерение pH	
Исследуемый образец	pH
Эталон PBS	5,4
Эталон CHX	8,8
MBE 125	5,2
MBE 250	6,0
MBE 500	7,1
MBE 1000	7,6

Таблица 6

Процентное снижение оптической плотности при 600 нм	
Исследуемый образец	Снижение OD, %
Эталон PBS	0
Эталон CHX	84
MBE 125×10^{-6}	-2
MBE 250×10^{-6}	21
MBE 500×10^{-6}	53
MBE 1000×10^{-6}	59

Результаты, представленные выше в таблице 5 и таблице 6, иллюстрируют четкое влияние экстракта коры магнолии на ингибирование метаболической активности биологической пленки (по определению pH среды) и на формирование биологической пленки (OD); причем это влияние зависит от дозы. Хлоргексидин обладает сильным ингибирующим действием на метаболизм зубного налета и на подавление количества клеток. Экстракт коры магнолии был менее эффективен, чем хлоргексидин, однако концентрация хлоргексидина была немного выше концентрации экстракта коры магнолии.

Для того, чтобы оценить действие экстракта коры магнолии в сочетании с поверхностно-активным агентом, представляющим собой натрий лаурилсульфат, приготовили 5 растворов активных ингредиентов; эти вещества использовали по описанной выше методике. Был приготовлен эталонный раствор хлогексидина, концентрация которого, составляющая 0,1%, была немного снижена (1000×10^{-6}). Помимо этого были приготовлены растворы MBE с концентрацией 500×10^{-6} . Натрий

лаурилсульфат был добавлен к двум растворам экстракта коры магнолии, в результате получили растворы, концентрация натрий лаурилсульфата в которых составила 0,05%, а концентрация экстракта коры магнолии - 0,1%. Описанное выше тестирование с экстрактом коры магнолии было повторено для 5 растворов.

Ниже в таблице 7 приведены результаты измерения pH; в указанной таблице натрий лаурилсульфат обозначен SLS.

Таблица 7

Измерение pH	
Исследуемый образец	pH
Эталон PBS	4,9
Эталон CHX	8,8
SLS 1000×10^{-6}	5,7
MBE 500×10^{-6}	7,1
MBE 500×10^{-6} /SLS 500×10^{-6}	5,9
MBE 500×10^{-6} /SLS 1000×10^{-6}	6,2

Процентное снижение оптической плотности (OD), наблюдаемое экспериментально, приведено ниже в таблице 8. Заметим, что данные из последней строки указанной таблицы взяты из другого эксперимента.

Таблица 8

Процентное снижение оптической плотности при 600 нм	
Исследуемый образец	Снижение OD, %
Эталон PBS	0
Эталон CHX	94
SLS 1000×10^{-6}	61
MBE 500×10^{-6}	65
MBE 500×10^{-6} /SLS 500×10^{-6}	79
MBE 500×10^{-6} /SLS 1000×10^{-6}	70
MBE 1000×10^{-6} /SLS 500×10^{-6}	88

Результаты, приведенные выше в таблицах 7 и 8, показывают, что хлогексидиновый эталон имеет самое высокое значение pH, и этот же эталон имеет самую низкую оптическую плотность. На основании данных по pH (показатель метаболической активности) видно, что чистый экстракт коры магнолии в концентрации 500×10^{-6} имеет более высокую ингибирующую активность, чем натрий лаурилсульфат или смеси экстракт коры магнолии/натрий лаурилсульфат. Однако данные по оптической плотности (численность бактерий) указывают на синергический эффект уменьшения биологической пленки в исследуемых растворах, содержащих экстракт коры магнолии и натрий лаурилсульфат. В частности, полученные результаты показывают, что натрий лаурилсульфат, имеющий концентрацию 1000×10^{-6} и экстракт коры магнолии в концентрации 500×10^{-6} обладают аналогичным воздействием на величину зубного налета, хотя экстракт коры магнолии в большей степени подавляет метаболическую активность указанного налета. Экстракт коры магнолии в сочетании с натрий лаурилсульфатом при концентрации 500×10^{-6} снижает рост налета, причем это снижение сравнимо с индивидуальным действием экстракта коры магнолии в концентрации 500×10^{-6} . Помимо этого натрий лаурилсульфат в концентрации 1000×10^{-6} был менее эффективен, чем это же соединение в концентрации 500×10^{-6} в сочетании с

экстрактом коры магнолии в концентрации 500×10^{-6} . Наиболее эффективной была комбинация экстракта коры магнолии в концентрации 1000×10^{-6} с натрий лаурилсульфатом в концентрации 500×10^{-6} .

5 Вне связи с определенной теорией, рассматривающей активный механизм действия настоящего изобретения, возможно, что причиной парадоксального эффекта уменьшенной клеточной массы смесей экстракт коры магнолии/натрий лаурилсульфат на рост метаболической активности является действие натрий лаурилсульфата, позволяющее более быстрое проникновение экстракта коры
10 магнолии в биологическую пленку, в которой он действует мгновенно, уничтожая микроорганизмы и/или подавляя их рост; однако помимо этого экстракт коры магнолии быстрее вымывается, и поэтому его действенность, а также пролонгированный метаболический эффект минимизированы.

15 Для того, чтобы определить эффективность уничтожения микроорганизмов, а также синергический эффект объединения двух или более веществ, активно уничтожающих микроорганизмы, было проведено исследование с целью установления соотношения МВЕ и поверхностно-активного агента. Вещество, уничтожающее микроорганизмы и/или поверхностно-активный агент, растворяли в
20 этаноле или стерильной воде для получения исходной концентрации, составляющей от 0,1% до 1%. Полученный раствор разбавили питательным бульоном с получением исходной концентрации от 0,05% до 0,5%. Затем периодически проводили двукратные разбавления таким образом, чтобы каждое последующее разбавление содержало 50% концентрацию соединения из предыдущего разбавления, причем в
25 каждом разбавлении поддерживалась постоянная концентрация питательных веществ. Указанные разбавления инокулировали микроорганизмами, типичными для полости рта или инкубированной слюной, а затем проводили инкубирование в течение 24 ч при 37°C . Для каждого из поверхностно-активных агентов каждое
30 самое низкое разбавление, не характеризующееся мутностью, регистрировалось как МИС. МВС определяли, перенося 10 мкл жидкости из немутных пробирок на свежую питательную среду, и при их последующем инкубировании в течение 48 ч. Для каждого из поверхностно-активных агентов каждое самое низкое разбавление, при котором не проявлялся рост микроорганизмов, регистрировалось как МВС.
35

В приведенной ниже таблице 9 показаны МИС различных поверхностно-активных агентов и эмульгаторов для инкубированной слюны.

Таблица 9

Минимальная ингибирующая концентрация поверхностно-активных агентов			
Образец	МИС($\times 10^{-6}$)	Образец	МИС($\times 10^{-6}$)
Натрий лаурилсульфат	50	Натрий стеарилактат	>3000
Бетаин BF-2	>1000	Твин 20	>1000
Бетаин Tego CKD	25	Стеарат сахарозы	>500
Бетаин Tego ZF	25	Дистеарат сахарозы	>500
Натрий браслат	500	Глюконат хлоргексидина*	2
Натрий лауроилсакрозинат	100		

* используется как положительный эталон

50 Приведенные результаты показывают, что натрий лаурилсульфат и кокаmidопропил бетаина являются хорошими поверхностно-активными агентами, уничтожающими микроорганизмы, в то время как натрий браслат обладает умеренной эффективностью по уничтожению микроорганизмов. Натрий стеарилактат, Полисорбат 20 (известный как Твин 20), стеарат сахарозы и

дистеарат сахарозы обладают слабой активностью по уничтожению микроорганизмов, или не имеют такой активности.

Для того, чтобы оценить синергическое действие активного ингредиента в сочетании с поверхностно-активным агентом, был сделан подсчет фракционного ингибирующего индекса (FIC), подсчет проводили в соответствии с приведенным ниже уравнением (1):

$$(1) FIC = [MIC_{A-объединен. с B} / MIC_{A \text{ чистый}} + MIC_{B-объединен. с A} / MIC_{B \text{ чистый}}]$$

где величина FIC ниже 1,0 является синергичной, FIC от 1,0 до 2,0 -

дополнительной, а выше 2,0 - антагонистической.

В представленной ниже таблице 10 показаны величины MIC для комбинаций экстракт коры магнолии/натрий лаурилсульфат и экстракт коры магнолии/Твин-20 в отношении *S. mutans*.

Таблица 10

Минимальная ингибирующая концентрация выбранных поверхностно-активных агентов

Образец	MIC/ $\times 10^{-6}$	FIC
Натрий лаурилсульфат	100	-
Экстракт коры магнолии	25	-
MBE/SLS 1/4	50	1
MBE/SLS 3/2	25	0,70
MBE/SLS 4/1	25	0,85
MBE/Твин 20 100/100	25	1
MBE/Твин 20 100/250	>100	>2
MBE/Твин 20 100/500	>100	>2
Глюконат хлоргексидина*	2	-

Приведенные результаты показывают, что при объединении экстракта коры магнолии и натрия лаурилсульфата (MBE/SLS) в соотношении от приблизительно 1/4 до приблизительно 4/1 имеет место синергическое взаимодействие (FIC<1). Однако при объединении экстракта коры магнолии и Твин-20 наблюдается антагонистический эффект (FIC>2).

В частности, эти результаты показывают, что определенные соотношения экстракта коры магнолии и натрия лаурилсульфата демонстрируют синергическое взаимодействие. Следовательно, настоящим изобретением рассматриваются продукты для ухода за полостью рта, содержащие синергическое соотношение экстракта коры магнолии и поверхностно-активного агента. Из приведенных далее экспериментальных результатов экстракт коры магнолии в сочетании с поверхностно-активным агентом должны создавать в продукте для ухода за полостью рта синергическое противомикробное воздействие. Указанные продукты, содержащие поверхностно-активный агент (в концентрации от приблизительно 25×10^{-6} до приблизительно 500×10^{-6}) в сочетании с экстрактом коры магнолии, демонстрируют синергические свойства по подавлению образования биологической пленки, приводящей к появлению налета на зубах. Помимо этого продукты для ухода за полостью рта, весовое соотношение в которых составляет по меньшей мере 1 часть экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента, должны создавать синергическое антибактериальное действие. Синергическое соотношение экстракта коры магнолии и поверхностно-активного агента может варьироваться от приблизительно 1 части экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента до приблизительно 4 частей экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента. Наиболее предпочтительно,

чтобы указанное синергическое соотношение составляло приблизительно 2 части экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного агента. Таким образом, настоящее изобретение рассматривает широкий диапазон составов для ухода за полостью рта, включающих синергическое объединение экстракта коры магнолии и поверхностно-активного агента.

В целях оценки эффективности противомикробного действия продукта для ухода за полостью рта в приведенной ниже таблице 11 указаны примеры составов жевательных резинок, содержащих экстракт коры магнолии. Пример 1 представляет собой сравнительный пример используемых ранее составов жевательной резинки.

Составы жевательной резинки с противомикробным действием (вес по сухому веществу, %)					
Ингредиент	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
Основа жевательной резинки	25,21	25,21	25,21	25,21	25,21
Лецитин	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17
NaHCO ₃	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Сорбит	50,86	49,86	47,86	45,86	50,36
Экстракт коры магнолии	-	1,00	3,00	5,00	0,50
Маннит	4,25	4,25	4,25	4,25	4,25
Ликазин/глицерин	8,51	8,51	8,51	8,51	8,51
Глицерин	8,50	8,50	8,50	8,50	8,50
Инкапсулированный подсластитель	0,67	0,67	0,67	0,67	0,67
Ароматизатор	1,58	1,58	1,58	1,58	1,58
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

В соответствии с настоящим изобретением каждый из составов примеров 2-5 имеет добавку поверхностно-активного агента, как это описано выше. По одной из рецептур каждый состав из примеров 2-5 содержит от приблизительно 0,01% до приблизительно 2% поверхностно-активного агента, как это описано выше. По другой рецептуре каждый состав из примеров 2-5 содержит от приблизительно 25×10^{-6} до приблизительно 500×10^{-6} поверхностно-активного агента, как это описано выше. По другой рецептуре каждый состав из примеров 2-5 содержит натрий лаурилсульфат и экстракт коры магнолии в соотношении от приблизительно 1/4 до приблизительно 4/1.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы получения продуктов для ухода за полостью рта. В одном варианте настоящего изобретения составы, пригодные для доставки в полость рта, получают путем формирования основного раствора, содержащего по меньшей мере три типа пленкообразующих агентов (типа мальтодекстринов, гидроколлоидов и наполнителей), переработки указанного основного раствора с получением съедобной пленки. Такая пленка пригодна для нанесения покрытия на различные продукты доставки в полость рта по настоящему изобретению, для пропитки этих продуктов или для смешивания с ними. Обычно основной раствор для такой пленки получают, добавляя исходную смесь сухих ингредиентов в перемешиваемую воду.

В основной раствор возможны добавления дополнительных ингредиентов, типа смесей ароматизатор/эмульгатор, подсластителей, размягчителей, красителей и им подобных, или их сочетаний. В одном аспекте настоящего изобретения указанный раствор непрерывно помешивают и нагревают в температурном диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 600°C. После этого раствор можно высушить любым подходящим для этого способом, получая таким образом съедобную пленку. Должно быть очевидным, что высушивание съедобной пленки

возможно после ее нанесения на средства для очистки зубов, зубочистки, нити для очистки зубов и другие продукты для гигиены полости рта по настоящему изобретению.

Следует понимать, что возможно использование любых пригодных типов, количеств и конфигураций методик или стадий (например, смешивание, нагревание, высушивание, охлаждение и введение ингредиентов), а также параметров процесса (таких как температура, давление, величина рН и продолжительность процесса).

В качестве примера, но не для ограничения ниже в таблицах 12 и 13 приведены различные варианты составов съедобных пленок по настоящему изобретению.

Таблица 12

Составы съедобной пленки с противомикробным действием (весовые % по сухому веществу)

Ингредиент	Пример 6	Пример 7	Пример 8	Пример 9	Пример 10
Мальтодекстрин	25,05	47,00	31,20	36,80	21,00
Альгинат натрия	22,50	-	19,00	-	12,00
Альгинат кальция	-	15,15	-	11,45	-
Карраген	-	-	-	-	12,00
Микрокристаллическая целлюлоза	25,75	9,00	18,80	13,00	20,00
Карбонат кальция	-	2,45	-	-	-
Глицерин	12,25	10,00	8,00	-	9,5
Сорбит	-	-	-	6,00	1,55
Пропиленгликоль	-	-	3,65	5,00	-
Ментол	1,00	0,05	-	1,25	-
Эвкалипт	-	0,05	-	1,00	-
Малеиновая кислота	-	-	-	-	1,35
Лимонная кислота	-	-	1,25	-	1,00
Хлоргексидин	1,85	-	-	1,00	-
Триклозан	-	1,25	-	1,00	-
Ароматизатор	9,40	11,00	12,00	14,00	10,00
Интенсивный подсластитель	1,25	1,00	1,05	1,45	1,50
Экстракт коры магнолии	1,00	3,00	5,00	8,00	10,00
Краситель	0,05	0,05	0,05	0,05	0,10
Натрий лаурилсульфат	1,00	2,00	3,00	3,00	3,00
Всего, %	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

В соответствии с настоящим изобретением каждый из составов примеров 6-10 имеет добавку поверхностно-активного агента, как это описано выше. В одном варианте каждый из примеров 6-10 содержит поверхностно-активный агент в количестве, составляющем от приблизительно 0,01 до приблизительно 2%.

Таблица 13

Составы съедобной пленки с противомикробным действием (весовые % по сухому веществу)

Ингредиент	Пример 11	Пример 12	Пример 13	Пример 14	Пример 15
Мальтодекстрин	35,00	30,35	28,15	25,00	30,00
Альгинат натрия	22,15	19,10	17,00	28,15	-
Карраген	-	-	-	-	20,15
Микрокристаллическая целлюлоза	20,00	18,00	17,00	17,00	18,00
Гуммиарабик	-	-	11,00	-	-
Глицерин	7,30	15,00	7,30	7,30	7,30
Ароматизатор	11,00	11,00	11,00	11,00	11,00
Лецитин	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Интенсивный подсластитель	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Экстракт коры магнолии	1,00	3,00	5,00	8,00	10,00

Краситель	0,05	0,05	0,05	0,05	0,76
Всего, %	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

В соответствии с настоящим изобретением каждый из составов в примерах 6-15 из таблиц 12 и 13 имеет добавку поверхностно-активного агента, как это было описано выше. В одном варианте рецептура каждого из примеров 6-15 включает от приблизительно 0,001% до приблизительно 2,0% поверхностно-активного агента. В другом варианте каждый из примеров 6-15 содержит от приблизительно 25×10^{-6} до приблизительно 500×10^{-6} поверхностно-активного агента. В еще одном варианте в рецептуру каждого из примеров 6-15 входит натрий лаурилсульфат и экстракт коры магнолии при соотношении, составляющем от приблизительно $\frac{1}{4}$ до приблизительно 4/1.

Примеры

Приведенные ниже примеры не предназначены для того, чтобы исключить другие изменения рецептур, и настоящее изобретение этими рецептурами не ограничено.

Составы для ухода за полостью рта

Настоящее изобретение включает продукты для гигиены полости рта, обладающие противомикробными свойствами, раскрытыми выше. В принципе, указанные продукты могут представлять собой твердые вещества, гели, жидкости, кремы, аэрозоли или их комбинации. Такие продукты для гигиены полости рта включают (но ими не ограничиваются) зубные пасты и зубные порошки, аэрозоли для полости рта, растворы для полоскания рта, средства для очистки зубов, нити для очистки зубов, зубочистки, средства для очистки зубных протезов и другие продукты для ухода за полостью рта.

В принципе, возможно применение любой релевантной методики приготовления составов для ухода за полостью рта, имеющих контролируемое высвобождение. Таким образом, противомикробные активные компоненты могут иметь форму жидкости, в которой, как в дисперсионной среде, диспергированы частицы; или они могут иметь вид единичной формы (или формы кратного использования), предназначенной для применения как в этом виде, так и для диспергирования в дисперсионной среде перед применением.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения в составе продукта для ухода за полостью рта содержится эффективное с точки зрения противомикробного действия количество экстракта коры магнолии в сочетании с описанным выше поверхностно-активным агентом. В одном аспекте настоящего изобретения количество экстракта коры магнолии составляет до приблизительно 5% от веса продукта для ухода за полостью рта. В другом аспекте настоящего изобретения количество экстракта коры магнолии составляет приблизительно 1% от веса продукта для ухода за полостью рта. В еще одном аспекте настоящего изобретения количество экстракта коры магнолии в продукте для ухода за полостью рта составляет приблизительно 0,01% от его веса. Учитывая потенциал экстракта коры магнолии, описанный выше в исследованиях *in vitro*, бактерицидные свойства этого экстракта должны быть эффективны даже при такой низкой концентрации, которая составляет 0,005% от веса продукта для ухода за полостью рта. Абсолютное количество натрий лаурилсульфата в составе указанного продукта может меняться от приблизительно 4 мг до приблизительно 10 мг.

В предпочтительном варианте настоящего изобретения экстракт коры магнолии и поверхностно-активный агент могут быть получены и использованы в различных

формах, приемлемых для полости рта (таких как зубные пасты, зубные порошки, растворы для полоскания, таблетки, кремы для массажа десен, используемые для полоскания таблетки и другие); назначение этих средств состоит в помощи и/или
 5 лечении кариеса зубов или их разрушения. Продукты для гигиены полости рта по настоящему изобретению могут также включать в себя дополнительные и хорошо известные ингредиенты, зависящие от типа и формы конкретного продукта для гигиены полости рта.

Пример твердого продукта для гигиены полости рта - зубную пасту или
 10 порошок - следует готовить, используя эффективное количество экстракта коры магнолии в сочетании с поверхностно-активным агентом в стандартном носителе пасты или порошка. Причем указанный носитель содержит ингредиенты, в которые включены гидрофильная основа, эмульгатор, ароматизаторы, душистые вещества, а также консерванты, и эти ингредиенты присутствуют в стандартных пропорциях.
 15 Такой зубной порошок или зубная паста может содержать эффективные количества абразивных компонентов, предназначенных для механического разрушения/удаления винного камня и/или фторида. В твердых продуктах для гигиены полости рта количество активнодействующего ингредиента (МВБ и поверхностно-активный агент) обычно должно составлять от приблизительно 0,5%
 20 до приблизительно 5% по весу сухого вещества.

Продукты для ухода за полостью рта, которые могут быть в существенной степени твердыми, включают, например, зубную пасту и таблетки для ухода за
 25 зубами. В различных вариантах продукты для гигиены полости рта могут иметь пастообразный вид, типа пасты для зубов или гелеобразного зубного порошка или пасты.

Носитель такого твердого или пастообразного состава для ухода за полостью рта обычно содержит приемлемый для зубов шлифовальный материал. Примерами
 30 шлифовального материала являются нерастворимые в воде метафосфат натрия, метафосфат калия, трикальций фосфат, обезвоженный фосфат кальция, обезвоженный вторичный кислый фосфат кальция, пирофосфат кальция, ортофосфат магния, третичный фосфат магния, карбонат кальция, гидратированная окись алюминия, кальцинированная окись алюминия, силикат алюминия, силикат
 35 циркония, кремнезем, бентонит, а также их смеси. Другие подходящие шлифовальные материалы включают термореактивные смолы, такие как меламина, фенольная и мочевино-формальдегидные смолы, а также сшитые полиэпоксиды и полиэферы. Предпочтительные шлифовальные материалы
 40 включают кристаллический кремнезем с размерами частиц вплоть до приблизительно 5 мкм (причем средний размер частиц составляет до приблизительно 1,1 мкм, а площадь поверхности - до приблизительно 50000 см²/г), а также силикагель или коллоидный кремнезем, и сложные аморфные алюмосиликаты щелочных металлов.

В некоторых наполнителях продуктов для ухода за полостью рта используются также абразивы. Суммарное содержание абразивов в описываемых здесь составах
 45 составляет в случае зубной пасты от приблизительно 6% до приблизительно 70%, предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 35%. Более высокие концентрации, составляющие 95%, могут быть использованы в зубном порошке.
 50

В некоторых аспектах настоящего изобретения может быть предпочтительно использован состав в форме геля, пены или в виде аэрозоля. Такие составы должны содержать, помимо описанных выше экстракта коры магнолии и поверхностно-

активного агента, вспениватель (типа диметилового эфира, диоксида углерода, пропана, бутана, или галогенированного углеводорода) в количестве от 10% до 90%, предпочтительно от 20% до 60%, или загуститель (типа целлюлозы или химически модифицированных производных целлюлозы, таких как гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза, или растворимых в воде солей эфиров целлюлозы, произведенных методом генной инженерии полисахаров, таких как ксантены, поливиниловых спиртов, сополимеров малеиновой кислоты с виниловыми мономерами, полиакриловой кислотой или их солей, полиариламинов или катионноактивных полимеров, таких как флотационные реагенты), количество которого составляет от 0,1% до 10%, предпочтительно от 0,2% до 2%.

При использовании визуально прозрачных гелей особенно пригодны шлифовальные средства на основе коллоидного кремнезема (типа средств Syloid и 72 Syloid 74, продаваемых под торговой маркой SYLOID, или средства Santocel 100, продаваемого под торговой маркой SANTOCEL), алюмосиликатные комплексы щелочных металлов. Это объясняется тем, что показатели преломления этих веществ близки к показателям преломления систем желирующее вещество - жидкость, которые обычно используются в зубных пастах и зубных порошках. Примерами подходящих веществ являются формы нерастворимого метафосфата натрия, известного как соль Мадрелла и соль Куролла. Нерастворимый метафосфат щелочного металла используется в форме порошка, размеры частиц которого таковы, что не более 1% этого вещества крупнее 37 мкм.

Шлифовальный материал обычно присутствует в твердых или пастообразных составах в весовой концентрации, составляющей от приблизительно 10% до приблизительно 99%. Предпочтительно, чтобы в зубной пасте его количество составляло от приблизительно 10% до приблизительно 75%, а в зубном порошке - от приблизительно 70% до приблизительно 99%. В зубных пастах, в которых силикат является шлифовальным материалом, его содержание обычно составляет 10-30 весовых %. Другие шлифовальные материалы, как правило, присутствуют в количестве, составляющем по весу приблизительно 30-75 весовых %.

В зубной пасте жидкий наполнитель может содержать воду и увлажнитель, при их количестве в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 80% от веса состава. Пригодными примерами увлажнителей/носителей являются глицерин, пропиленгликоль, сорбит и полипропиленгликоль. Предпочтительны также жидкие смеси воды, глицерина и сорбита. В прозрачных гелях, в которых основным параметром является коэффициент преломления, предпочтительно используют приблизительно 2,5-3,0 весовых % воды, от 0 до приблизительно 70 весовых % глицерина, а также приблизительно 20-80 весовых % сорбита.

При приготовлении зубной пасты или гелей для того, чтобы получить состав необходимой консистенции, требуемых характеристик по высвобождению активнодействующих ингредиентов, а также обеспечить сохранность и стабильность состава, добавка некоторого количества загустителя обязательна. Возможно использование загустителя в количестве, составляющем от приблизительно 0,1 весовых % до приблизительно 15 весовых % от состава зубной пасты или геля, предпочтительно - от приблизительно 2 весовых % до приблизительно 10 весовых %, более предпочтительно - от приблизительно 4 весовых % до 8 весовых %. Более высокие концентрации можно использовать в неабразивных гелях и в гелях для поддесневого применения.

Предпочтительными загустителями являются карбоксивиниловые полимеры,

карраген, гидроксиэтилцеллюлоза, лапонит и водорастворимые соли эфиров целлюлозы, типа натрий карбоксиметилцеллюлозы и натрий карбоксиметилгидроксиэтилцеллюлозы. Возможно также применение природных смол, типа смолы карайи, ксантановой камеди, гуммиарабика и трагакантовой камеди. В целях дальнейшего улучшения текстуры в виде части загустителя можно использовать коллоидный алюмомагниево-силикат или мелко измельченный кремнезем.

Другой предпочтительный класс загустителей или желирующих средств включает класс гомополимеров акриловой кислоты, сшитых с алкиловым эфиром пентаэритрита или алкиловым эфиром сахарозы или карбомеры. Карбомеры доступны в виде ряда Carbopol от RTM B.F. Goodrich. Особенно предпочтительны Carbopol 934, Carbopol 940, Carbopol 941, Carbopol 956, а также их смеси.

Другим примером подходящего загустителя является синтетический гекторит, синтетический коллоидный комплекс силиката магния и щелочного металла, который доступный в виде Laponite (CP, SP 2002, D) и продаваемый Laporte Industries Limited. Laponite D содержит в приблизительном весовом количестве: 58% SiO₂, 25,40% MgO, 3,05% Na₂O, 0,98% LiO₂, а также небольшое количество воды и следов металлов.

Другие подходящие загустители включают ирландский мох, трагакантовую камедь, крахмал, поливинилпирролидон, гидроксиэтилпропилцеллюлозу, гидроксибутилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу (доступную, например, в виде Natrosol), натрий карбоксиметилцеллюлозу, и коллоидный кремнезем, типа мелкоизмельченного Syloid (например, Syloid 244). Могут быть включены также агенты, способствующие растворению, типа увлажняющих полиолов, таких как пропиленгликоль, дипропиленгликоль и гексиленгликоль; целлозольвы, такие как метилцеллозольв и этилцеллозольв; растительные масла и воски, в неразветвленной углеродной цепи которых содержится по меньшей мере 12 атомов углерода, типа оливкового масла, касторового масла; а также петролатум и сложные эфиры, типа амилацетата, этилацетата и бензилбензоата.

В качестве носителя геля для поддесневого применения, который используют для доставки активнодействующих веществ в карманы периодонта или вокруг них, применимы сополимеры лактидных и гликолидных мономеров, среднечисленная молекулярная масса которых составляет от приблизительно 1000 до приблизительно 120000.

По одному аспекту настоящего изобретения твердые продукты для гигиены полости рта, типа зубной пасты, можно изготавливать послойно. В этом случае противомикробные средства по настоящему изобретению можно подмешать в ингредиенты одного или более слоев, обеспечивая таким образом быстрое высвобождение активнодействующего вещества. Специфический пример зубной пасты содержит экстракт коры магнолии (в количестве от приблизительно 0,2% до приблизительно 5% по весу сухого вещества) в комбинации с поверхностно-активным агентом и с другими составляющими зубной пасты.

Отдельные предпочтительные формы составов для гигиены полости рта согласно настоящему изобретению могут быть в значительной степени жидкими, типа раствора или средства для полоскания рта. Растворы для полоскания рта представляют собой жидкие препараты, специально составленные для очистки и

освежения рта. Пример жидких продуктов для гигиены полости рта - средства для полоскания, типа раствора для полоскания полости рта, могут содержать водный или водно-спиртовой носитель, консервант, а также эффективное количество экстракта коры магнолии в сочетании с определенным поверхностно-активным агентом, причем содержание указанного противомикробного средства обычно составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 10% по объему, или от 0,005% до 2% по весу.

В одном варианте настоящего изобретения продуктом для гигиены полости рта является раствор для полоскания рта, носителем в котором служит вода. В составе раствора для полоскания рта по настоящему изобретению носителем может быть водно-спиртовая смесь, желательно содержащая описанный ниже увлажнитель. В состав для полоскания рта может также входить низший спирт, содержащий 1-4 атомов углерода. Таким спиртом предпочтительно является этанол, или изопропанол. Обычно весовое соотношение воды к спирту составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 20:1. Суммарное количество водно-спиртовой смеси в этом типе препарата обычно находится в диапазоне от приблизительно 70% до приблизительно 99,9% от веса всего препарата. В предпочтительном варианте настоящего изобретения состав раствора для полоскания рта не содержит спирта. Ранее в составы растворов для полоскания рта включали этанол в целях придания указанным растворам свежести. В некоторых случаях растворимость определенных ароматических масел может увеличивать спирт, он может также повысить эффективность очистки. Однако адекватная противомикробная активность, при сохранении прозрачности состава, может быть достигнута без включения в него спирта.

Для придания такому составу, как раствор для полоскания рта, приятного вкуса в него можно включать ароматизаторы и красители. Подходящие ароматизаторы включают анисовое масло и масло перечной мяты, каждое из которых может присутствовать в количестве, составляющем приблизительно 0,06% по объему. В пригодные красители включен Red Dye No.7, который можно использовать в количестве, составляющем приблизительно 0,001% по объему.

Если в состав входит анисовое масло или масло перечной мяты, то для их диспергирования, суспендирования или эмульгирования в водной среде следует включать диспергирующее, суспендирующее или эмульгирующее средство. Одним из подходящих средств является производное касторового масла и оксида этилена (доступен от BASF под торговой маркой Cremophor), указанное средство можно использовать в количестве, составляющем приблизительно 0,8% по объему.

В растворах для полоскания рта по настоящему изобретению можно использовать дополнительные противомикробные средства. Они включают фенольные соединения (типа β -нафтола, тимола, хлортимола, амил-, гексил-, гептил- и октилфенола, гексилрезорцина, гексахлорофена и фенола), соединения четвертичного аммония (типа четвертичного морфолиналкилсульфата), цетилпиридинхлорид, хлорид алкилдиметил-бензиламмония, а также галогенид алкилтриметиламмония; и смешанные антибактериальные соединения типа бензойной кислоты, формальдегида, хлорида калия, тиротрицина, грамицидина, иодина, пербората натрия и пероксида мочевины.

Помимо этого продукты для гигиены полости рта по настоящему изобретению могут содержать увлажнители, эмульгаторы, красители и консерванты. Включение этих ингредиентов не является критичным, и если их польза очевидна, то такое

включение рекомендуется.

Несмотря на то, что способ перемешивания ингредиентов не является решающим, предпочтительно, чтобы введение всех ингредиентов в воду проводилось при температуре окружающей среды или слегка повышенной температуре и при постоянном перемешивании. Для увеличения прозрачности получаемого в результате раствора после того, как перемешивание завершено, можно провести фильтрацию. Буферные средства регулируют pH конечного состава. Обычно буферные средства должны быть способными довести значение pH до физиологически приемлемого уровня, составляющего величину от приблизительно 3,0 до приблизительно 8,0 (более предпочтительно от 6,3 до 6,7). Примеры буферных средств включают соли щелочных или щелочно-земельных металлов и амины слабых карбоновых кислот. Предпочтительными буферными средствами являются цитрат натрия, цитрат калия и ацетат натрия. Предпочтительно, чтобы концентрация буферных средств в составе составляла от приблизительно 2,0% до приблизительно 5,0% от веса всего состава, при этом наиболее предпочтительна концентрация, составляющая приблизительно 3,5%.

Рассматривая использование состава по настоящему изобретению или для подавления микроорганизмов в полости рта, или для контроля за неприятным запахом изо рта, допустимо, чтобы значительное количество состава контактировало с тканями полости рта или с зубами в течение такого периода времени, которого достаточно для снижения популяции микроорганизмов или для уменьшения неприятного запаха. Обычно достаточно время контакта, составляющее менее чем приблизительно 15 с. Более продолжительный контакт должен усилить действие состава, и поэтому предпочтительно, чтобы время контакта составляло приблизительно 30 с.

Рассматривается также, что продукт, предназначенный для регулярного использования (типа средства для очистки зубов), можно приготовить в виде подходящей жидкой формы. Предпочтительное средство для полоскания (средство для очистки зубов) содержит по объему до 5% экстракта коры магнолии, а также поверхностно-активное средство, разбавленное очищенной водой.

Противомикробный состав по настоящему изобретению можно также использовать, помещая 1-20 капель его непосредственно на зубную щетку или на промышленно выпускаемую зубную пасту, и применять для чистки зубов и десен.

После применения продукта для ухода за полостью рта, например путем его полоскания, чистки щеткой или наложения геля (или подобных процедур), предпочтительно, чтобы рот не промывали. Однако полоскание рта после применения указанного продукта (например, если его используют в зубной пасте или вместе с ней) не должно сильно снижать эффективность продукта.

Твердые продукты для гигиены полости рта, включая зубочистки, средства для чистки зубов, нити для очистки зубов или волокна зубных щеток, могут быть пропитаны или покрыты противомикробными составами по настоящему изобретению. Это можно осуществить, например, примешивая экстракт коры магнолии и поверхностно-активный агент в теплую основу жевательной резинки, а затем нанося полученную основу на внешнюю поверхность средства для чистки зубов, нити для очистки зубов, зубочистки или волокна зубной щетки. Нанесение покрытия или пропитку можно провести с помощью джелутонга, каучукового латекса, винилитовых смол и т.п., желательно используя их вместе со стандартными пластификаторами, размягчителями, сахарами или другими подсластителями, типа

глюкозы, сорбита и им подобных. Противомикробные составы жевательной резинки, показанные в таблице 11, или составы съедобных пленок, показанные в таблицах 12 и 13, могут быть использованы в качестве активнодействующих веществ для нанесения покрытия на твердые продукты для гигиены полости рта по
5 настоящему изобретению или для их пропитки.

Профессиональные стоматологи хорошо осведомлены о значении механического действия зубочисток по очистке от остатков пищи и удалению зубного налета. Сами по себе зубочистки удаляют зубной налет, но они не лечат гингивит или заболевания
10 периодонта. Покрытие или пропитка зубочисток экстрактом коры магнолии и другими терапевтическими агентами облегчает непосредственную абсорбцию лекарственных средств тканями периодонта по мере того, как активнодействующее вещество стирается с зубочистки и втирается в пространство между зубами и в десны. В одном варианте настоящего изобретения зубочистка, имеющая оболочку из
15 противомикробных средств, делает возможным самостоятельное введение этих средств непосредственно к тканям периодонта и лечение гингивита и заболеваний периодонта.

В другом варианте настоящего изобретения возможно использование средств для
20 очистки зубов, имеющих оболочку из противомикробного агента. Подходящими материалами для изготовления средства для очистки зубов являются дерево, бамбук и все физиологически приемлемые пластики и металлы, предел прочности на изгиб которых достаточен для того, чтобы, несмотря на сопротивление, протолкнуть
25 указанный очиститель в «амбразуру» между зубами. Из пластиков и металлов можно отлить тонкие листы, а после отверждения их с помощью штамповки или переработки можно получить круговую или заостренную проволоку. Среди прочего, возможно также использование штативов, изготовленных из пластиков, армированных стекловолокном или углеродной нитью. Такой штатив может быть
30 получен путем придания шероховатости или путем специального формования таким образом, чтобы обеспечить более высокую адгезию адгезива при тиснении. Формование способно также повысить эффективность и стойкость зубочистки, если пластиковые пленки или металлическая фольга деформированы как рифленый лист. Средство для очистки зубов пропитано смесью водорастворимого носителя и
35 экстракта коры магнолии в сочетании с поверхностно-активным агентом, или на него нанесено покрытие из указанной смеси.

Носитель или связующее вещество могут быть смешаны с экстрактом коры магнолии и другими противомикробными средствами, которые или ускорят, или
40 замедлят их прохождение через ткани полости рта и кровотока. Количество активнодействующего вещества в оболочке можно варьировать в соответствии с требуемым конечным применением. При лечении гингивита и заболеваний периодонта концентрация противомикробного средства (средств) по весу будет меняться, при этом остальное будет представлять собой связующее, точное
45 количество которого зависит от конкретных его свойств, в частности от растворимости в нем активнодействующего вещества.

Противомикробные средства могут быть инкапсулированы в таблетки небольшого размера, используя для этого методику микрокапсулирования.
50 Подходящие для инкапсулирования вещества включают (но ими не ограничены) полимерные покрытия типа этилцеллюлозы и других покровных полимеров, которые покрывают и сохраняют активнодействующие ингредиенты вплоть до их высвобождения при механическом действии зубочистки между зубами и при

ферментном действии слюны во рту. Полимерные покрытия, полезные по настоящему изобретению, включают алкиловые моноэфиры поли(метилвинилового эфира малеиновой кислоты), поливинил-пирролидоны, метакриловые полимеры акриламид/акрилат/бутиламино-этила, терполимеры, сополимеры, терполиамины и гидроксипропил-целлюлозу. Или же, зубочистку можно пропитать противомикробным средством, а затем нанести покрытие водорастворимым производным целлюлозы (типа метилцеллюлозы или натрий карбоксиметилцеллюлозы) как связующим.

Известно, что нити для очистки зубов используют для содействия в удалении зубного налета с поверхности зуба. Кроме того, известно о нанесении на указанную нить веществ и лекарственных средств. В качестве примера, с помощью растворения в воде экстракта коры магнолии, натрий лаурилсульфата, сахараина, ароматизаторов и бензоата может быть разработана терапевтическая нить для очистки зубов. Затем волокно нити пропускают через такой раствор, после этого оно поступает на катушку и закрывается водонепроницаемой крышкой. Полученную таким образом нить для очистки зубов следует использовать стандартным образом.

В одном аспекте настоящее изобретение ориентировано на применение хлопковых нитей, пропитанных химическим способом, в качестве нити для очистки зубов. Указанную нить можно получить согласно процессу, при котором хлопковые нити подходящего размера пропускаются через раствор, содержащий экстракт коры магнолии и поверхностно-активное средство. Может быть дополнительно введен (необязательно) увлажняющий агент, типа полиоксиэтилированного монолеата сорбитана. Затем, в целях удаления влаги, указанную нить для очистки зубов высушивают, пропуская ее через сушильный шкаф.

Возможно нанесение парафинового воска в качестве покрытия на пропитанную нить для очистки зубов. Такое покрытие способно облегчить использование нити, а также ее сохранность вплоть до применения. На нить для очистки зубов можно нанести микрокристаллический воск, представляющий собой смесь углеводов. Торговля располагает многочисленными сортами микрокристаллического воска, и они доступны. Обычно указанные сорта воска представляют собой пищевые материалы, которые пригодны для нанесения покрытия на зубную нить и для приклеивания на нее. Таким образом, нить для очистки зубов по настоящему изобретению включает нити, имеющие покрытие микрокристаллическим воском, которое находится ниже, выше или внутри противомикробных средств по настоящему изобретению.

Примером продукта для гигиены полости рта на основе аэрозоля, продуктом, в котором может найти применение эффективное количество экстракта коры магнолии в сочетании с поверхностно-активным средством, является аэрозоль для горла. Указанный аэрозоль используют для лечения боли в горле путем снижения количества опасных бактерий в тканях горла или путем их устранения.

Противомикробные составы, содержащие экстракт коры магнолии и поверхностно-активное средство, можно также использовать непосредственно или вместе с подходящим носителем для ран во рту или около него (включая рваные раны, разрезы и хирургические разрезы) в целях обеспечения асептической обработки и содействия заживлению. Возможна добавка, в различных целях, других активнодействующих ингредиентов или лекарственных средств. В продукте для ухода за полостью рта указанное лекарственное средство или активнодействующее вещество должны предпочтительно содержать систему основа/эмульгатор,

обеспечивающую нужную концентрацию лекарственного средства в слюне.

Размягчители и эмульгаторы могут включать талловое масло, гидрированное талловое масло, гидрированные и частично гидрированные растительные масла, масло какао, глицеролмоностеарат, глицеролтристеарат, лецитин, моно- и триглицериды, ацетилированные моноглицериды, жирные кислоты (например, стеариновая, пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты), а также их комбинации.

В составы для ухода за полостью рта по настоящему изобретению могут входить другие разнообразные вещества, типа отбеливателей, консервантов, силиконов, соединений хлорофилла, и/или аммиачные вещества (такие как мочевины, диаммоний фосфат), а также их смеси. Красители и отбеливатели могут включать красители и пигменты, экстракты фруктов и овощей, диоксид титана, а также их комбинации, разрешенные законом США о пищевых продуктах, лекарственных веществах и косметических средствах. При наличии этих вспомогательных веществ они включаются в таких количествах, которые не оказывают неблагоприятного действия на требуемые свойства и характеристики.

Возможно использование любых подходящих ароматизаторов или подсластителей. Примеры подходящих ароматизирующих ингредиентов включают ароматические масла (например, масло курчавой мяты, масло перечной мяты, масло зимолубки, масло сассафрас, масло клевера, масло шалфея, масло эвкалипта), лимон и апельсин, а также метилсалицилат. Подходящие подсластители включают сахарозу, лактозу, мальтозу, лактит, ксилит, цикламат натрия, периллартин, АМР (метиловый эфир аспартил-фенилаланина), сахарин и им подобные. Соответственно ароматизатор и подсластитель могут составлять (совместно или индивидуально) от приблизительно 0,1% до приблизительно 5% состава.

Сильные синтетические подсластители также можно использовать, их применение возможно в чистом виде, или в сочетании с вышеназванными подсластителями. Предпочтительные подсластители включают (но ими не ограничены): сукралозу, аспартам, такие производные НАРМ как неотам, соли ацесульфамы, алитам, сахарин и его соли, цикламиную кислоту и ее соли, глицирризин, дигидрохальконы, тауматин, монеллин, а также им подобные, в чистом виде или в комбинации. Для обеспечения более длительного восприятия сладкого привкуса и аромата может оказаться желательным инкапсулировать, или каким-либо иным способом регулировать высвобождение по крайней мере части синтетического подсластителя. Для достижения требуемых характеристик по высвобождению можно использовать такие методики, как гранулирование во влажном состоянии, гранулирование с помощью воска, распылительная сушка, замораживание распылением, нанесение покрытия в псевдооживленном слое, коацервацию и метод вытягивания волокна.

При производстве продукта для ухода за полостью рта, содержащего активнодействующий агент или ингредиент, предпочтительно, чтобы указанный агент или лекарственное средство вводили на ранних стадиях смешения. Чем меньшее количество активного ингредиента используют, тем более необходимым становится предварительное смешивание этого ингредиента, это требуется для того, чтобы гарантировать его равномерное распределение в массе жевательной резинки. Независимо от того, используют или нет такое предварительное смешивание, активнодействующий агент необходимо вводить в течение первых 5 минут перемешивания. Для более быстрого высвобождения указанный агент может быть введен в процесс позже.

Продукт для ухода за полостью рта по настоящему изобретению может (необязательно) содержать дополнительные ингредиенты: освежающие дыхание компоненты, противомикробные добавки или ингредиенты для гигиены полости рта, типа приемлемых с пищевой точки зрения солей металлов, которые выбирают из групп, включающей цинковые или медные соли глюконовой кислоты, цинковые или медные соли молочной кислоты, цинковые или медные соли уксусной кислоты, цинковые или медные соли лимонной кислоты, а также их комбинации. Помимо этого в состав продукта для ухода за полостью рта могут быть дополнительно введены эфирные масла и ароматизирующие компоненты, обладающие противомикробным действием, такие как перечная мята, метилсалицилат, тимол, эвкалипт, коричный альдегид, полифосфат, пирофосфат, а также их комбинации. В состав продукта для ухода за полостью рта могут быть также дополнительно введены ингредиенты для гигиены полости рта, типа солей фтора, фосфатов, протеолитических ферментов, липидов, противомикробных средств, кальция, электролитов, белковых добавок, абразивов, а также их комбинации.

Согласно другому варианту настоящего изобретения обеспечивается способ лечения субъекта с помощью продукта для гигиены полости рта. Указанный способ основан на введении субъекту противомикробного состава, причем такой состав содержит экстракт коры магнолии и поверхностно-активное средство в необходимом соотношении.

При предпочтительном практическом применении настоящего изобретения продукт для гигиены полости рта (типа раствора для полоскания полости рта, зубного порошка и зубной пасты) предпочтительно наносить на десны и зубы регулярно, например каждый день, или каждый второй или третий день, или 1-3 раза в день в течение по меньшей мере 2-8 недель (или более). В некоторых аспектах предпочтительно местное применения соединений по настоящему изобретению.

В некоторых аспектах органические поверхностно-активные соединения могут быть использованы в составах по настоящему изобретению для того, чтобы усилить противомикробное действие, содействовать полной дисперсии активнодействующего агента в полости рта и придать составам более высокую косметическую приемлемость. Органическими поверхностно-активными веществами предпочтительно являются вещества, имеющие анионноактивную, неионогенную и амфолитическую природу, и они предпочтительно не взаимодействуют с активнодействующими агентами. В качестве поверхностно-активных средств предпочтительно использовать очищающее вещество, которое придает составу очищающее и пенообразующее свойства.

Подходящими примерами анионноактивных поверхностно-активных веществ являются водорастворимые соли высших жирных кислот моно-глицеридмоносульфатов, типа натриевой соли моносульфированного моноглицерида гидрированного масла жирных кислот кокосового ореха, высших алкилсульфатов, типа натрий лаурилсульфата, алкиларил-сульфонатов, типа натрий додецилбензолсульфоната, высших алкилсульфоацетатов, эфиров высших жирных кислот 1,2-дигидрокси-пропансульфоната и соединений в значительной степени насыщенных высших алифатических ациламинов низших алифатических карбоновых кислот, типа соединений, в жирных кислотах которых содержатся 12-16 атомов углерода, алкильные или ацильные радикалы и им подобные. Примерами упомянутых последними амидов являются N-лауроил саркозин, а также натриевые, калиевые и этаноламинные соли N-лауроил, N-миристоил, или N-пальмитоил

саркозин, которые должны в существенной степени не содержать мыла или аналогичных соединений высших жирных кислот. Особенно преимущественно применение указанных соединений сарконита в продукте для гигиены полости рта по настоящему изобретению, поскольку эти вещества, помимо некоторого снижения

5 растворимости зубной эмали в растворах кислоты, демонстрируют значительный и больший по продолжительности эффект подавления образования кислоты в полости рта за счет распада углеводов.

Примерами растворимых в воде неионогенных поверхностно-активных соединений, пригодных для использования, являются продукты конденсации оксида этилена с различными реакционноспособными водородсодержащими соединениями, имеющими длинные гидрофобные цепи (например, алифатические цепи, содержащие приблизительно 12-20 атомов углерода). Указанные продукты конденсации

15 («этоксамеры») содержат гидрофильные полиоксиэтиленовые фрагменты, такие как продукты конденсации поли(этиленоксида) с жирными кислотами, жирными спиртами, жирными амидами, многоатомные спирты (например, сорбитан моностеарат) и полипропиленоксидом (например, Pluronic - поверхностно-активные вещества для буровых растворов). Особенно важно, что эти поверхностно-активные

20 соединения не подавляют противомикробного действия соединений по настоящему изобретению.

Все упомянутые выше сочетания различных типов составов или методик составления рецептур и методов их использования применимы (если это уместно) к

25 составам и способам по настоящему изобретению. Необходимо понимать, что квалифицированным в этой технологии людям очевидны различные изменения и модификации описанных вариантов настоящего изобретения. Такие изменения и модификации можно сделать, не отступая от сущности и объема настоящего изобретения, а также не уменьшая присущих ему преимуществ. Таким образом

30 подразумевается, что указанные изменения и модификации охраняются прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения

1. Противомикробный продукт для гигиены полости рта, содержащий

35 наполнитель для доставки в полость рта, содержащий растворимую и нерастворимую части и эффективное количество противомикробного средства, включающего синергическое соотношение экстракта коры магнолии и поверхностно-активного вещества, причем указанное синергическое соотношение

40 меняется в пределах от 1 части экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного вещества до 4 частей экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного вещества.

2. Продукт для гигиены полости рта по п.1, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество включает бактерицидное поверхностно-активное

45 вещество.

3. Продукт для гигиены полости рта по п.1, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество включает соль, выбранную из группы, содержащей натриевую соль и аммониевую соль.

4. Продукт для гигиены полости рта по п.1, отличающийся тем, что указанное поверхностно-активное вещество включает анионное поверхностно-активное

50 вещество.

5. Продукт для гигиены полости рта по п.1, отличающийся тем, что поверхностно-

активное вещество содержит от 0,001 до 2% натрий лаурилсульфата.

6. Продукт для гигиены полости рта по п.1, отличающийся тем, что синергическое соотношение составляет по меньшей мере 1 часть экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного вещества.

7. Продукт для гигиены полости рта по п.1, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество включает натрий лаурилсульфат.

8. Продукт для гигиены полости рта по п.7, отличающийся тем, что синергическое соотношение экстракта коры магнолии и натрий лаурилсульфата составляет 2 части экстракта коры магнолии на 1 часть натрий лаурилсульфата.

9. Продукт для гигиены полости рта по п.1, отличающийся тем, что поверхностно-активное вещество составляет от 0,001 до 1,0% указанного продукта для гигиены полости рта.

10. Продукт для гигиены полости рта по п.1, включающий раствор для полоскания полости рта.

11. Продукт для гигиены полости рта по п.1, включающий зубную пасту или гель.

12. Продукт для гигиены полости рта по п.1, включающий аэрозоль для полости рта.

13. Продукт для гигиены полости рта по п.1, включающий нитку для чистки зубов.

14. Продукт для гигиены полости рта по п.1, включающий зубную пасту или зубной порошок.

15. Способ очистки полости рта с использованием продукта для гигиены полости рта, в котором продукт для гигиены полости рта включает

средство доставки в полость рта, содержащее растворимую и нерастворимую части и эффективное количество противомикробного средства, содержащего синергическое соотношение экстракта коры магнолии и поверхностно-активного вещества, причем указанное синергическое соотношение меняется в пределах от 1 части экстракта коры магнолии на 1 часть поверхностно-активного вещества.