



(19)

Евразийское
патентное
ведомство

(11) 011125

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: 2008.12.30

(51) Int. Cl. A61K 8/97 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)
A61K 8/24 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(21) Номер заявки: 200701677

(22) Дата подачи: 2005.11.25

(54) ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ СОСТАВ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

(43) 2007.12.28
(86) PCT/RU2005/000601

(56) Зубная паста на травяной основе
СанСмайл, каталог САНРАЙДЕР,
30.05.2005 [Найдено 17.07.2006] Найдено
из Интернета: [http://shop.alfafarm/RU/
product_info.php?products_id=112](http://shop.alfafarm/RU/product_info.php?products_id=112)
US-A1-20030095931
RU-C1-2188627
WO-A1-199802135
RU-C1-2204379

(87) WO 2007/061328 2007.05.31
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВДС" (RU)

(72) Изобретатель:

Манашеров Тамази Омарович, Матело
Светлана Константиновна, Гроссер
Александр Владимирович (RU)

(74) Представитель:
Патентная Фирма Пропатент (RU)

011125

B1

(57) Изобретение относится к стоматологии и парфюмерной отрасли промышленности, а конкретно - к лечебно-профилактическим составам для ухода за полостью рта. Изобретение касается средств для поддержания гигиены полости рта и может быть использовано для приготовления лечебно-профилактических зубных паст, гелей, жидкостей для ухода за полостью рта, а также иных составов, таких как жевательные резинки, желе и т.п. Состав, содержащий приемлемые для орального использования активные и инертные компоненты, включает из числа активных компонентов бромелаин в количестве 0,01-1,0 мас.% и ксилитол в количестве 1,5-20,0 мас.%, а также противокариеческую минеральную добавку в количестве 0,05-3,0 мас.%. В наилучшем варианте содержание бромелаина лежит в диапазоне 0,1-0,8 мас.%, а ксилитола - в диапазоне лучше 2,2-18,0 мас.%. В наилучшем варианте противокариеческая минеральная добавка содержится в количестве 0,2-2,5 мас.%. В качестве противокариеческой минеральной добавки предпочтительно используются кальция глицерофосфат и неорганическая или органическая соль магния. Допустимо использование в качестве противокариеческой минеральной добавки натрия монофторфосфата, калия монофторфосфата, кальция монофторфосфата или магния монофторфосфата в количестве 0,5-1,5 мас.%. Оптимальной является концентрация 0,8-1,1 мас.%.

B1

011125

Область применения

Изобретение относится к стоматологии и парфюмерной отрасли промышленности, а конкретно - к лечебно-профилактическим составам для ухода за полостью рта. Изобретение касается средств для поддержания гигиены полости рта и может быть использовано для приготовления лечебно-профилактических зубных паст, гелей, жидкостей для ухода за полостью рта, а также иных составов, таких как жевательные резинки, желе и т.п.

Уровень техники

Известен состав для профилактики заболеваний зубов и пародонта, включающий натрия фторид или натрия монофторфосфат, натрий карбоксиметилцеллюлоза, двуокись титана, сахаринат натрия, сорбитол или глицерин, двуокись кремния, пищевой краситель, масло вазелиновое, отдушка и вода, экстракт ромашки, пантенол, кальция глицерофосфат, поливинилпирролидон (RU C1 № 2188626, МПК 7 A61K 7/16, 2002).

Известна композиция для реминерализации деминерализованных частей зубов путем обработки их невяжущей композицией, содержащей примерно от 10 до 20% ксилита и по меньшей мере одно соединение, представляющее фторид-ионы, в общем количестве, достаточном для обеспечения концентрации фторид-ионов 150-1800 м.д., причем преобладающую часть таких фторид-ионов обеспечивает фторид натрия (RU C1 № 2092153, МПК 7 A61K 7/16, 1997).

В композициях согласно этому известному решению используется один или несколько органических поверхностно-активных агентов для достижения улучшенного увлажнения, вспенивания и профилактического действия, для способствования достижению тщательного и полного диспергирования композиций по всей полости рта. Органический поверхностно-активный материал является анионным, неионным или амфолитным по своей природе. В качестве поверхностно-активного агента используется моющий материал, который придает этой композиции моющие и вспенивающие свойства.

Различные другие материалы могут быть введены в оральные препараты этого изобретения, такие как отбеливающие агенты, предохранители, силиконы, хлорофилловые соединения, другие противокамневые агенты и/или аммиаксодержащие материалы, такие как мочевина, диаммонийfosфат и их смеси.

Известное решение предусматривает лечебно-профилактическое средство в различных формах: паста, гель, ополаскиватель, таблетка, жевательная композиция.

В реальной жизни обеспечение условий для профилактических воздействий не всегда возможно, а известные средства гигиены полости рта часто не позволяют положительно влиять на протекающие в полости рта процессы, поскольку эффективность используемых добавок зависит от уровня их доступности для тканей полости рта. Это объясняется, в частности, тем обстоятельством, что формирующиеся на поверхности зубов биопленки препятствуют проникновению минералов в эмаль зубов, а слизистая оболочка резорбирует вещества избирательно.

В известных решениях проявлению лечебно-профилактического эффекта, заключающегося в реминерализации, препятствуют мягкие зубные отложения, бактериальный налет на поверхностях зубов и на мягких тканях полости рта. Содержащиеся в известных составах компоненты не обеспечивают его эффективное удаление на продолжительный период времени, поскольку в числе компонентов отсутствуют те, функцией которых является разрушение налета и которые сохраняются в течение времени между повторяющимися процедурами чистки зубов. Соответственно, бактериальный налет способствует появлению заболеваний зубов и пародонта, препятствует процессам минерального обмена в полости рта, причем как естественного, так и обусловленного специальным применением препаратов для укрепления зубов.

Сущность изобретения

Приготовленный согласно изобретению лечебно-профилактический состав для ухода за полостью рта обеспечивает эффективную очистку, которая, в свою очередь, открывает путь для реминерализации тканей зубов. Состав задерживает формирование на зубах бактериального налета по меньшей мере в течение 10-12 ч, повышает резистентность эмали и уменьшает воспалительные явления в пародонте, поскольку задержка времени появления мягкого зубного налета на всех поверхностях зубов создает условия для насыщения эмали зубов минеральными компонентами слюны, а также помогает снизить микробную нагрузку на ткани пародонта. При этом состав не содержит синтетических антибактериальных препаратов и грубых абразивов. Непосредственная задача, которая решалась при создании изобретения, заключалась в разработке высокоеффективного состава для профилактики стоматологических заболеваний зубов и мягких тканей полости рта, в котором препараты синергисты позволяли бы усиливать действие друг друга, обеспечивая высокий лечебно-профилактический эффект и достижение перечисленных выше результатов.

Достижение результатов обеспечивается тем, что лечебно-профилактический состав для ухода за полостью рта, содержащий приемлемые для орального использования активные и инертные компоненты, включает из числа активных компонентов

бромелайн в количестве 0,01-1,0 мас.%;

ксилитол в количестве 1,5-20,0 мас.%, а также

противокариеческую минеральную добавку в количестве 0,05-3,0 мас.%.

В наилучшем варианте содержание бромелаина составляет 0,1-0,8 мас.%, а ксилитола 2,2-18 мас.%.

Бромелаин - это группа высокомолекулярных гликопротеидов (H.R. Maurer, CMLS Cell. Mol. Life Sci. 58, 2001, p. 1234-1245), которая содержится в соке плодов и в стеблях растений. Группу составляет 8 протеаз, обеспечивающих гидролиз белков в широком диапазоне pH среды (3,0-8,0). Бромелаин был открыт в 1950 г. доктором Хейнике.

Фермент бромелаин обеспечивает эффективное удаление бактериального налета, обладает противовоспалительным и иммунокорригирующим действием, которое связано как с прямым протеолитическим действием фермента, так и с регуляторным действием продуктов его утилизации (пептидных фрагментов). Фермент активно резорбируется слизистой на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Благодаря наличию ингибиторов протеаз бромелаин безопасен для жизнеспособных тканей.

Бромелаин применяется для облегчения воспалительных процессов при травмах, для предотвращения отека мягких тканей, а также для ускорения их восстановления после травм и других повреждений. Пероральное применение бромелаина способствует уменьшению воспалительных процессов и отеков, ускоряет процессы репарации тканей. За счет расщепления нежизнеспособных белков бромелаин ускоряет заживление ран, трофических язв, содействуя их очищению от некротических масс. Бромелаин обладает иммунокорригирующим действием, применяется для облегчения воспалительных процессов при травмах, для предотвращения отека мягких тканей, ускоряет процессы репарации тканей, что связывают с модификацией проницаемости сосудов и его способностью влиять на метаболизм арахидоновой кислоты.

В последние годы интенсивно изучается роль бромелаина в защите от вирусных инфекций, в том числе от вирусов гриппа (A и B) (Ivanova V.T. et al./Vopr. Virusol. 2003 sep.-oct.; 48(5): 14-8).

Бромелаин задерживается в полости рта на длительное время, ингибируя отложение нового налета, улучшает состояние мягких тканей полости рта. Этот эффект достигается благодаря влиянию бромелаина за счет действия двух механизмов: подавляя образование зубного налета, он снижает микробную нагрузку на десну; с другой стороны, бромелаин обеспечивает противовоспалительное действие.

Основная функция ксилитола заключается в модулировании проницаемости эмали зубов. Механизм вовлечения этого вещества в биохимический обмен стрептококков характеризуется как летальный синтез, в связи с чем ксилитол снижает активность патогенных микроорганизмов и улучшает состояние органов полости рта, чем способствует процессу реминерализации зубов. (Tanzer J.M./Xylitol chewing gum and dental caries./Int. Dent. J. 1995 Feb.; 45 (1 Suppl 1): 65-76). Ксилитол повышает реминерализующий потенциал, поскольку способствует включению кальция в эмаль зубов, подавляя образование зубного налета и снижает кариесогенный потенциал микрофлоры. Кроме того, являясь сахарозаменителем, ксилитол улучшает вкусовые характеристики, будучи многоатомным спиртом, выполняет функцию влагоудерживающего компонента.

Отсутствие мягких назубных отложений обеспечивает зубам практическую постоянную доступность минеральных компонентов, содержащихся в составе зубной пасты и слюне. Обеспечивая продолжительную защиту от образования зубного налета, состав позволяет предотвратить возникновение и развитие основных стоматологических заболеваний.

Концепция реминерализации является частью идеологии разработанного состава. Реминерализующая система - это комбинация ингредиентов, позволяющих насытить минералами эмаль здоровых зубов и начальных очагов кариозного поражения.

Для получения реминерализующего эффекта состав содержит противокариесную минеральную добавку.

В наилучшем варианте содержание противокариесной минеральной добавки составляет 0,2-2,5 мас.%.

В наилучшем варианте в качестве противокариесной минеральной добавки используются кальция глицерофосфат и неорганическая или органическая соль магния.

Очищенный от налета зуб наиболее восприимчив к воздействию кальция, фосфора и магния, которые могут быть введены в лечебно-профилактический состав. Кальций и фосфор являются основными строительными элементами эмали зуба и на протяжении всей жизни человека участвуют в обменных процессах.

Необходимость добавки обусловлена потребностью зубов в этих элементах при кариесе и в еще большей степени при некариозных поражениях зубов.

Некариозные поражения зубов также чаще всего связаны с нарушениями обмена кальция и возникают при неблагоприятных воздействиях эндогенного характера (нарушения функции щитовидной железы, поджелудочной, половых желез, заболевания желудочно-кишечного тракта и др.), а также под влиянием внешних неблагоприятных воздействий (ионизирующее излучение, ежедневная длительная - более 6 ч - работа с компьютером, влияние производственных факторов: паров кислот, металлической пыли и их комбинаций; ряда негативных экологических влияний), вызывающих заметную убыль минеральных компонентов в тканях зубов, а затем к повреждению в виде кариеса, эрозии, клиновидных дефектов, исчадийности зубов.

В связи с этим местное применение лечебно-профилактических составов, содержащих фосфорно-кальциевые добавки, позволяет не только предупредить, но и в известной степени компенсировать поте-

ри при наличии заболевания.

Кальция глицерофосфат является источником активного поступления фосфора и кальция в зубы и ткани пародонта, что ускоряет процессы минерализации и повышает противокариозный эффект состава, усиливает анаболические процессы в тканях.

Магний (из состава неорганических или органических солей) является структурным компонентом зубов и вводится в состав комплекса как микроэлемент, являющийся кофактором для фосфатаз, обеспечивающих включение фосфатов в твердые ткани зубов. Под влиянием фосфатаз происходит гидролиз глицерофосфата и соответственно повышается его биодоступность.

Поскольку в отсутствие плотного зубного налета риск деминерализации зубов существенно снижается, состав может не включать фториды. Наличие фторида в составе для ухода за полостью рта актуально в ситуации, когда мягкий зубной налет при разложении легкоферментируемых углеводов продуцирует органические кислоты. Однако даже в этих условиях после завершения процесса созревания эмали зубов (у лиц старше 20 лет) местное действие фторидов практически не ощущается, что выражается в снижении их эффективности для профилактики кариеса.

Вместе с тем, предложенный состав допускает, что в качестве противокариесной минеральной добавки используется натрия монофторфосфат, калия монофторфосфат, кальция монофторфосфат или магния монофторфосфат в количестве 0,5-1,5 мас.%. Оптимальной является концентрация 0,8-1,1 мас.%.

В случае, если лечебно-профилактический состав для ухода за полостью рта представляет собой пасту, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

Абразивный компонент	5-40
Увлажняющий компонент	5-70
Гелеобразующий компонент	0,5-2,5
По меньшей мере одно поверхностно-активное вещество	0,5-3,0
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0
По меньшей мере один консервант	0,01-0,5

Если состав представляет собой гель, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

Увлажняющий компонент	5-70
Гелеобразующий компонент	0,5-3,5
По меньшей мере одно поверхностно-активное вещество	0,5-3,0
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0
По меньшей мере один консервант	0,01-0,5

Если состав представляет собой жидкость, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

Увлажняющий компонент	5-70
По меньшей мере одно поверхностно-активное вещество	0,5-3,0
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0
Вода	Остальное

Если состав представляет собой жевательную резинку, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

Полимерная основа	20-30
По меньшей мере один многоатомный спирт	45-60
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0

Если состав представляет собой желе, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

Фруктовый сахар	20-50
По меньшей мере один структурообразователь	1-3
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,2-1,0

При приготовлении лечебно-профилактического состава в форме пасты в качестве абразивного компонента могут быть использованы одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей карбонат кальция, дикальций фосфат, оксид кремния, оксид алюминия, кальция пирофосфат, натрия метаfosфат, полиметакрилат, магния карбонат.

Если лечебно-профилактический состав представляет собой пасту или гель, в качестве увлажняющего компонента могут использоваться одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей сорбитол, глицерин, полиэтиленгликоль.

В качестве гелеобразующего компонента пасты или геля могут быть использованы карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, ксантановая камедь, каррагенан, гуаровая камедь.

Из числа консервантов при приготовлении пасты или геля могут использоваться одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен или их натриевые соли, а также феноксиэтанол, бензойная кислота, натрия бензоат.

При приготовлении лечебно-профилактического состава в форме пасты, геля или ополаскивателя могут использоваться такие поверхностно-активные вещества, как лаурилсульфат натрия, алкиламидобетаин, ПЭГ-40 гидрогенизированное кастровое масло (полиоксиэтилен (40) гидрогенизированное кастровое масло), полисорбат-20 (полиоксиэтилен-сорбитан-монолаурат).

В любой из перечисленных форм в качестве вкусового наполнителя могут использоваться одно или несколько веществ следующей группы:

масло мяты перечной, мяты кудрявой, масло шалфея, масло грушанки, цитрусовое, эвкалиптовое, пихтовое, анисовое, гвоздичное масло;
ментол, карвон, анетол, метилсалцилат;
подсластители - сахаринат натрия, лактоза, мальтоза, аспартам, натрия цикламат.

Осуществление изобретения

Возможность осуществления лечебно-профилактического состава для ухода за полостью рта в форме зубной пасты иллюстрируется примерами составов, представленными в табл. 1.

Таблица 1

	Пример 1, мас.%	Пример 2, мас.%	Пример 3, мас.%
Глицерин	20	8	5
Сорбитол	-	16	20
Ксилитол	10	14	12
Кремния диоксид	22	25	-
Дикальцияфосфат	-	-	35
Ксантановая камедь	1,2	1,2	1,0
Натрия монофторфосфат	-	1,0	-
Кальция глицерофосфат	0,9	0,5	1,2
Магния хлорид	0,12	-	0,16
Магния глицерофосфат	-	0,16	-
Бромелайн	0,4	0,9	0,5
Натрия лаурилсульфат	1,4	-	0,8
Алкиламидобетани	-	1,0	0,8
Поливинилпирролидон	0,8	1,2	-
Титана диоксид	0,3	0,4	0,2
Метилпарабен	0,24	0,3	0,2
Пропилпарабен	0,08	0,1	0,06
Сахаринат натрия	0,2	0,1	0,15
Отдушка	1	0,8	1,1
Вода	До 100%	До 100%	До 100%

Зубная паста приготавливается следующим образом.

Взвешивают 2/3 необходимого количества глицерина, к которому добавляют ксантановую смолу, глицерофосфат кальция. Перемешивают до образования однородной массы.

Разогревают необходимое количество воды в мернике - дозаторе до 75-78°C и загружают воду в смеситель, куда добавляют сахаринат натрия, ксилитол, парабены, магния хлорид (или магния глицерофосфат в случае примера 3). Перемешивают до получения прозрачного раствора.

В полученный раствор загружают суспензию компонентов в глицерине и перемешивают до образования однородной массы.

Состав вакуумируют и перемешивают в течение 10 мин до полного удаления воздуха из смеси.

Затем добавляют титана диоксид в смеситель и повторно вакуумируют при перемешивании в течение 10 мин до полного удаления воздуха из смеси.

После этого добавляют кремния диоксид, вновь вакуумируют и перемешивают в течение 30-40 мин.

Далее гомогенизируют зубную пасту при помощи насоса-гомогенизатора в течение 15-20 мин.

Далее охлаждают зубную пасту при перемешивании до температуры 40-45°C.

В оставшееся количество глицерина загружают бромелайн и перемешивают до образования однородной массы.

На заключительном этапе загружают суспензию бромелаина в 1/3 глицерина в смеситель и перемешивают до образования однородной массы в течение 20 мин.

Далее загружают отдушку и натрия лаурилсульфат (или амидопропилбетани в случае примера 1) и перемешивают в течение 30 мин до получения однородной массы.

Приготовленная зубная паста фасуется в тубы из полимерного материала.

Возможность осуществления лечебно-профилактического состава для ухода за полостью рта в форме зубного геля иллюстрируется примерами составов, представленными в табл. 2.

Состав в виде геля готовится следующим образом.

Разогревают необходимое количество воды в мернике - дозаторе до 75-82°C, затем загружают воду в смеситель, куда добавляют метилпарабен, магния хлорид (или магния глицерофосфат в случае примера 2),

ксилитол, сахаринат натрия, натрия монофторфосфат (в случае примера 3), сорбитол (в случае примера 2).

Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора в течение 20 мин.

Отдельно готовят суспензию бромелайна, гидроксизтилцеллюлозы, гуаровой камеди, кальция гликофосфата в глицерине.

Таблица 2

Компоненты	Пример 1, мас.%	Пример 2, мас.%	Пример 3, мас.%
Глицерин	15	5	19
Сорбитол	-	15	-
Ксилитол	8	10	8,0
Гидроксизтилцеллюлоза	2,1	2,0	1,9
Натрия монофторфосфат	-	-	0,8
Кальция глицерофосфат	1,2	1,8	0,5
Магния хлорид	0,18	-	0,12
Магния глицерофосфат	-	0,2	-
Бромелайн	0,2	0,3	0,4
Гуаровая камедь	0,09	0,08	0,06
ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло	0,8	0,9	1,2
Метилпарабен	0,3	0,24	0,2
Сахаринат натрия	-	0,06	0,1
Отдушка	0,4	0,6	0,5
Вода	До 100%	До 100%	До 100%

Водный раствор компонентов охлаждают до 50-55°C, добавляют к нему суспензию с бромелайном и перемешивают до образования однородной массы в течение 30 мин.

Отдельно разогревают ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло до 50-55°C, добавляют отдушку и перемешивают до образования однородной смеси 10 мин.

Полученную смесь добавляют в полученный на первом этапе раствор компонентов и перемешивают до получения однородного геля 20-30 мин.

Полученный гель охлаждают при перемешивании до температуры 20-25°C и фасуют в тубы из полимерного материала.

Возможность осуществления лечебно-профилактического состава для ухода за полостью рта в форме ополаскивателя иллюстрируется примерами составов, представленными в табл. 3.

Состав в виде ополаскивателя готовится следующим образом.

Разогревают необходимое количество воды в мернике - дозаторе до 75-82°C и заливают в смеситель, куда добавляют натрия бензоат, бензойную кислоту, кальция глицерофосфат. Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора в течение 30-40 мин.

Далее в состав при температуре 70-75°C добавляют магния хлорид (или магния глицерофосфат в случае примера 2), ксилитол, поливинилпирролидон, сахаринат натрия, натрия монофторфосфат (в случае примера 3), сорбитол (в случае примеров 1 и 3) и перемешивают 30-40 мин.

Таблица 3

Компоненты	Пример 1, мас.%	Пример 2, мас.%	Пример 3, мас.%
Глицерин	2	-	3
Сорбитол	4	-	3
Пропиленгликоль	-	8	-
Ксилитол	2,2	2,8	3,0
Гидроксизтилцеллюлоза	0,05	0,06	0,04
Натрия монофторфосфат	-	-	0,3
Кальция глицерофосфат	0,1	0,15	0,06
Магния хлорид	0,04	-	0,02
Магния глицерофосфат	-	0,08	-
Бромелайн	0,02	0,05	0,03
Натрия лаурилсульфат	-	-	0,6
Алкиламидобетаин	0,6	0,6	-
Поливинилпирролидон	1,0	1,2	1,6
ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло	1,2	0,9	0,8
Бензойная кислота	0,1	0,12	0,15
Натрия бензоат	0,25	0,2	0,3
Сахаринат натрия	0,1	0,08	0,06
Отдушка	0,25	0,28	0,3
Вода	До 100%	До 100%	До 100%

Отдельно готовят суспензию бромелайна, гидроксистилцеллюлозы в глицерине (или пропиленгликоле в случае примера 2), которую добавляют в охлажденный до 50-55°C состав, полученный на первом этапе. Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора в течение 20 мин.

Отдельно разогревают ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло до 50-55°C, добавляют отдушку, перемешивают до образования однородной смеси 10 мин и добавляют в полученную на предыдущем этапе смесь при температуре 50-55°C. Состав перемешивают до получения прозрачного раствора 20 мин.

Добавляют алкиламидобетаин (или натрия лаурилсульфат в случае примера 3), перемешивают до образования прозрачного раствора 20 мин, который охлаждают при перемешивании до температуры 20-25°C и разливают в бутылки.

Возможность осуществления лечебно-профилактической жевательной резинки иллюстрируется примерами составов, представленными в табл. 4.

Состав в виде жевательной резинки готовится следующим образом.

Основу расплавляют при температуре 90-95°C, перегружают в смеситель, снабженный Z-образными мешалками, и охлаждают до температуры 80°C.

Загружают лецитин, кальция карбонат, магния хлорид, кальция глицерофосфат и перемешивают 10 мин, добавляют сорбитол некристаллизующийся и перемешивают 10 мин, добавляют маннитол и ксилитол, перемешивают 10 мин, добавляют сорбитол кристаллический, сахаринат натрия, гидролизат крахмала, перемешивают 10 мин.

Таблица 4

Компоненты	Пример 1, мас.%	Пример 2, мас.%	Пример 3, мас.%
Основа (gum base)	22	30	20
Маннитол	15	-	10
Сорбитол кристаллический	30	38	28
Отдушка	1	0,6	0,8
Магния хлорид	0,05	0,07	0,09
Кальция глицерофосфат	0,4	0,5	0,6
Ксилитол	4,7	6,58	8,46
Бромелайн	0,25	0,35	0,45
Лецитин	0,1	0,05	0,2
Сахаринат натрия	0,1	0,05	0,08
Глицерин	1	1,5	2
Кальция карбонат	-	2	-
Гидролизат крахмала	10	10	15
Сорбитол некристаллизующийся	15,4	10,3	14,32

После этого смесь охлаждают до температуры 55°C, добавляют отдушку, подготовленную суспензию бромелайна в глицерине и перемешивают 20 мин.

Массу выгружают, прокатывают, разрезают на пластины или кубики необходимого размера, высушивают до необходимой влажности и упаковывают.

Возможность осуществления лечебно-профилактического желе (мармелада) иллюстрируется примером состава, представленным в табл. 5.

Состав в виде желе (мармелада) готовится следующим образом.

При уваривании мармеладных масс из сахара-яблочной смеси удаляют излишки влаги при температуре 105-107°C. Сахаро-яблочная смесь имеет начальную влажность более 45%, сахаро-паточно-агаровый сироп 30-33%. Конечная влажность мармеладной массы колеблется в пределах 24-33% и зависит от рецептуры и вида изделий. Сахаро-паточно-агаровый сироп уваривают в змеевиковой варочной колонке до содержания влаги 27-28%, добавляют ксилитол, перемешивают и охлаждают до температуры 40-50°C.

Таблица 5

Компоненты	мас.%
Яблочное пюре	25
Гранулированный сахар	20
Кукурузный сироп	5
Агар	1
Ароматическая эссенция	0,2
Глицерин	0,5
Кальция глицерофосфат	0,25
Магния хлорид	0,04
Ксилитол	5
Бромелайн	0,02
Краситель	0,001
Вода	До 100

В охлажденный сироп добавляют ароматические вещества, кальция глицерофосфат, магния хлорид, а также суспензию бромелаина в глицерине.

Пройдя охладитель, сироп желируется в формы. Формы выстаивают, из них извлекается желе, разрезается на дольки и упаковывается.

Эффективность лечебно-профилактических зубных паст, приготовленных в соответствии с изобретением, была проверена на группе добровольцев с целью оценки гигиенического и противовоспалительного действия.

Использовались составы по примерам 1-3 из табл. 6 при условии ежедневной двухразовой чистки зубов в течение 2-3 мин.

Клинические исследования зубной пасты включали изучение очищающего действия и противовоспалительного эффекта, оценку возможного аллергизирующего и местнораздражающего действия.

Исследование проводилось в течение трех месяцев по принципу слепого метода, т.е. когда стоматолог-эпидемиолог, проводивший стоматологический осмотр, не знал, к какой группе относится данный пациент.

В клиническом исследовании принимали участие 10 человек в возрасте от 27 до 42 лет.

Перед началом исследования у всех участников оценивали стоматологический статус. Данное клиническое исследование состояло из 4 серий тестирования зубной пасты. Каждая серия включала в себя предварительное двухнедельное использование одинаковой зубной пасты типа "Колгейт - максимум защиты от карисса" и 14-дневное тестирование изучаемых образцов зубных паст, которые выдавали испытуемым в случайной последовательности.

Таблица 6

	Пример 1, мас.%	Пример 2, мас.%	Пример 3, мас.%
Глицерин	20	22	25
Ксилитол	10	12	14
Кремния диоксид	22	24	26
Ксантановая камедь	1,2	1,3	1,4
Метилпарабен	0,2	0,24	0,3
Пропилпарабен	0,08	0,1	0,12
Сахаринат натрия	0,1	0,2	0,3
Титана диоксид	0,2	0,3	0,4
Отдушка	0,7	0,8	1,0
Бромелайн	0,1	0,3	0,7
Натрия лаурилсульфат	-	1,3	1,4
Алкиламидобетанин	1,2	-	-
Кальция глицерофосфат	0,6	0,8	1
Магния хлорид	0,08	0,12	-
Магния глицерофосфат	-	-	0,16
Вода питьевая	До 100%	До 100%	До 100%

Обследование включало в себя

осмотр твердых и мягких тканей полости рта: губ, языка, твердого и мягкого неба, зубов и десен; определение гигиенического состояния полости рта по индексу PHP (Podshadley A.G., Haley P., 1968);

оценку состояния тканей пародонта с помощью индекса гингивита (IG) (Loe H., Silness J., 1963), указывающего на локализацию и тяжесть гингивита.

Обследование производилось через 5-6 ч после чистки зубов. Изменения индекса гигиены у участников исследования представлены в табл. 7.

Таблица 7

Номера исследуемых составов	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Исходное состояние ($M \pm m$)	$2,43 \pm 0,42$	$2,62 \pm 0,42$	$2,60 \pm 0,53$
Осмотр №2 ($M \pm m$)	$2,05 \pm 0,40$	$2,27 \pm 0,36$	$2,02 \pm 0,35$
Осмотр №3 ($M \pm m$)	$1,55 \pm 0,37$	$1,77 \pm 0,27$	$1,51 \pm 0,35$
Осмотр №4 ($M \pm m$)	$1,43 \pm 0,35$	$1,59 \pm 0,40$	$1,32 \pm 0,39$
Осмотр №5 ($M \pm m$)	$1,40 \pm 0,41$	$1,38 \pm 0,38$	$1,40 \pm 0,26$
Осмотр №6 ($M \pm m$)	$1,38 \pm 0,28$	$1,34 \pm 0,32$	$1,37 \pm 0,32$
Осмотр №7 ($M \pm m$)	$1,42 \pm 0,18$	$1,37 \pm 0,25$	$1,29 \pm 0,25$
Осмотр №8 14-е сутки ($M \pm m$)	$1,45 \pm 0,16$	$1,36 \pm 0,26$	$1,12 \pm 0,21$
Эффективность (%)	40,3	48,1	56,9

Исследование зубной пасты с бромелайном 0,7% показало, что исходное значение гигиенического индекса PHP у участников исследования составило $2,60 \pm 0,53$. Это значение соответствует неудовлетворительному уровню гигиены полости рта. Данные последующих осмотров выявили достоверное улучшение гигиенического состояния полости рта у участников исследования и к концу исследования показатель индекса PHP снизился до $1,12 \pm 0,21$ ($p < 0,02$). Очищающая эффективность зубной пасты за период использования составила 56,9%.

Аналогичная тенденция наблюдалась и при изучении очищающих свойств зубной пасты, содержащей бромелайн 0,3%. За время ее использования показатель гигиенического индекса достоверно снизился с $2,62 \pm 0,42$ до $1,36 \pm 0,26$ ($p < 0,02$). Очищающая эффективность этого образца составила 48,1%.

Изучение очищающих свойств пасты, содержащей 0,1% бромелайна, выявило, что значения индекса гигиены также уменьшались, но в меньшей степени. Этот показатель составил 40,3%.

Изменения индекса гингивита (IG) у участников исследования приведены в табл. 8.

Таблица 8

Группа	Состав 1	Состав 2	Состав 3
Исходное состояние($M \pm m$)	$1,11 \pm 0,11$	$1,16 \pm 0,21$	$1,13 \pm 0,12$
Осмотр №2 ($M \pm m$)	$0,98 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,15$	$1,01 \pm 0,08$
Осмотр №3 ($M \pm m$)	$0,93 \pm 0,08$	$0,96 \pm 0,14$	$0,89 \pm 0,19$
Осмотр №4 ($M \pm m$)	$0,88 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,12$	$0,70 \pm 0,14$
Осмотр №5 ($M \pm m$)	$0,84 \pm 0,13$	$0,82 \pm 0,15$	$0,83 \pm 0,12$
Осмотр №6 ($M \pm m$)	$0,81 \pm 0,11$	$0,81 \pm 0,12$	$0,94 \pm 0,11$
Осмотр №7 ($M \pm m$)	$0,77 \pm 0,14$	$0,75 \pm 0,11$	$0,95 \pm 0,09$
Осмотр №8 14-е сутки ($M \pm m$)	$0,79 \pm 0,14$	$0,71 \pm 0,12$	$0,92 \pm 0,14$
Эффективность (%)	28,8	38,8	18,6

Исходное состояние тканей пародонта у лиц, участвующих в тестировании, по индексу IG соответствовало гингивиту легкой и средней степени тяжести. Величина индекса гингивита при исходных осмотрах:

$1,13 \pm 0,12$ в первой серии;

$1,16 \pm 0,21$ во второй серии и

$1,11 \pm 0,11$ в третьей серии.

Снижение воспалительных явлений в тканях пародонта составило:

18,6% в период применения зубной пасты с максимальной концентрацией бромелайна;

38,8 % в период применения зубной пасты с концентрацией бромелайна 0,3%;

28,8% соответственно в период применения пасты, содержащей 0,1% бромелайна.

По субъективной оценке большинства испытуемых, в период использования зубной пасты предлагаемого состава наблюдалась заметная задержка появления видимого зубного налета на фронтальных зубах, а также длительное сохранение гладкости зубов на лингвальных поверхностях (по ряду сообщений сутки и более). Кроме того, лица, регулярно проводящие очистку боковых поверхностей зубов с помощью зубной нити, отмечали резкое уменьшение количества зубного налета на боковых участках зубов в период применения зубных паст с концентрацией бромелайна 0,3 и 0,7% в сравнении с пастой, содержащей бромелайн в концентрации 0,1% и пастой "Колгейт - максимум защиты от кариеса".

Особого внимания заслуживает тот факт, что в отмычочный период наблюдалось существенное ухудшение как гигиенических индексов, так и индексов, характеризующих состояние пародонта.

Оценку влияния зубной пасты предложенного состава на состояние эмали зубов проводили в сравнении с зубной пастой Blend-a-Med, содержащей натрия фторид в концентрации 0,321% (0,15% F⁻) методом кислотной биопсии эмали. Исследование проводилось в течение одного месяца, контроль тестируемого показателя по описанной ниже методике производился еженедельно. Взятие проб осуществлялось с контактных поверхностей фронтальных зубов. Каждая группа испытуемых включала 30 человек из числа

типичных потребителей продукции.

Метод кислотной биопсии эмали по В.К.Леонтьеву, В.А.Дистель, включающий нанесение на эмаль строго определенного количества деминерализующей жидкости, забор ее через определенный промежуток времени и последующее определение количества кальция в кислотном деминерализате, дает возможность определить скорость кислотной растворимости эмали. Количественный анализ содержания (в мкг/л) кальция и фосфора в кислотном биоптате осуществляется методом спектрофотометрии.

Результаты тестирования отражены в табл. 9.

Результаты кислотной биопсии эмали говорят об укреплении структуры эмали зуба. Снижение выхода кальция и фосфора в биоптате говорит о повышении кислотоустойчивости и химиорезистентности эмали, свидетельствующем о повышении прочности последней. За четыре недели исследования в результате использования зубной пасты предложенного состава выход кальция под воздействием кислоты понизился на 20,53% при концентрации бромелаина 0,3%, на 20,71% при концентрации бромелаина 0,1%, в то время как аналогичный показатель у испытуемых, чистивших зубы пастой Blend-a-Med составил 11,95%, что говорит о высоком реминерализующем потенциале зубной пасты предложенного состава.

Таблица 9

	Состав №1	Состав №2	Зубная паста Blend-a-med
До	Ca 113,25; P 56,1	Ca 113,25; P 55,0	Ca 91,2; P 46,0
1 неделя	Ca 112,25; P 50,5	Ca 110,20; P 50,8	Ca 90,0; P 42,5
2 неделя	Ca 92,8; P 47,7	Ca 99,25; P 48,3	Ca 85,2; P 40,5
1 месяц	Ca 89,7; P 44,9	Ca 90,0; P 45,7	Ca 80,3; P 39,2
Снижение растворимости эмали, %	Ca 20,79; P 19,96	Ca 20,53; P 16,91	Ca 11,95; P 14,7

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лечебно-профилактический состав для ухода за полостью рта, содержащий приемлемые для орального использования активные и инертные компоненты, отличающийся тем, что из числа активных компонентов он содержит бромелайн в количестве 0,01-1,0 мас.% и ксилитол в количестве 1,5-20,0 мас.%, обеспечивающие противоналетное, противовоспалительное действие, задержку образования зубного налета и улучшающие качество реминерализации, а также противокариесную минеральную добавку в количестве 0,05-3,0 мас.%.

2. Состав по п.1, отличающийся тем, что содержание бромелаина составляет 0,1-0,8 мас.%.

3. Состав по п.1, отличающийся тем, что содержание ксилитола составляет 2,2-18,0 мас.%.

4. Состав по п.1, отличающийся тем, что содержание противокариесной минеральной добавки составляет 0,2-2,5 мас.%.

5. Состав по п.1, отличающийся тем, что в качестве противокариесной минеральной добавки он содержит кальция глицерофосфат и неорганическую или органическую соль магния.

6. Состав по п.1, отличающийся тем, что в качестве противокариесной минеральной добавки он содержит натрия монофторфосфат, калия монофторфосфат, кальция монофторфосфат или магния монофторфосфат в количестве 0,5-1,5 мас.%.

7. Состав по п.1, отличающийся тем, что в качестве противокариесной минеральной добавки он содержит натрия монофторфосфат, калия монофторфосфат, кальция монофторфосфат или магния монофторфосфат в количестве 0,8-1,1 мас.%.

8. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой пасту из числа инертных компонентов, он содержит, мас.%:

Абразивный компонент	5-40
Увлажняющий компонент	5-70
Гелеобразующий компонент	0,5-2,5
По меньшей мере одно поверхностно-активное вещество	0,5-3,0
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0
По меньшей мере один консервант	0,01-0,5

9. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой гель из числа инертных компонентов, он содержит, мас.%:

Увлажняющий компонент	5-70
Гелеобразующий компонент	0,5-2,5
По меньшей мере одно поверхностно-активное вещество	0,5-3,0
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0
По меньшей мере один консервант	0,01-0,5

10. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой жидкость из числа инертных компонентов, он содержит, мас.%:

Увлажняющий компонент	5-70
-----------------------	------

По меньшей мере одно поверхностно-активное вещество	0,5-3,0
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0
Вода	Остальное

11. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой жевательную резинку из числа инертных компонентов, он содержит, мас.%:

Полимерная основа	20-30
По меньшей мере один многоатомный спирт	45-60
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0

12. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой желе из числа инертных компонентов, он содержит, мас.%:

Фруктовый сахар	20-50
По меньшей мере один структурообразователь	1-3
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,2-1,0

13. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой пастилу из числа инертных компонентов, он содержит, мас.%:

По меньшей мере один многоатомный спирт	40-60
По меньшей мере один структурообразователь	2-15
По меньшей мере один вкусовой наполнитель	0,5-2,0

14. Состав по п.8, отличающийся тем, что в качестве абразивного компонента он содержит одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей карбонат кальция, дикальций фосфат, оксид кремния, оксид алюминия, кальция пирофосфат, натрия метаfosфат, полиметакрилат, магния карбонат.

15. Состав по п.8 или 9, отличающийся тем, что в качестве увлажняющего компонента он содержит одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей сорбитол, глицерин, полиэтиленгликоль.

16. Состав по п.8 или 9, отличающийся тем, что в качестве гелеобразующего компонента выбрано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, ксантановую камедь, каррагенан, гуаровую камедь.

17. Состав по п.8, или 9, или 10, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества он содержит одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей лаурилсульфат натрия, алкиламидобетаин, ПЭГ-40 гидрогенизированное кастроровое масло, полисорбат-20.

18. Состав по пп.8-13, отличающийся тем, что в качестве вкусового наполнителя он содержит одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей масло мяты перечной, мяты кудрявой, масло шалфея, масло грушанки, цитрусовое, эвкалиптовое, пихтовое, анисовое, гвоздичное, ментол, карвон, анетол, метилсалицилат, подсластители - сахаринат натрия, лактозу, мальтозу, аспартам, натрия циклат.

19. Состав по п.8 или 9, отличающийся тем, что в качестве консервантов он содержит одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен или их натриевые соли, феноксиэтанол, бензойную кислоту, натрия бензоат.

