



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85811 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 8/97 (2008.01)

A61K 8/60 (2008.01)

A61K 8/19

A61P 1/02 (2008.01)

A61Q 11/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

### ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

#### (54) ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНА СУМІШ ДЛЯ ДОГЛЯДУ ЗА ПОРОЖНИНОЮ РОТА

1

2

(21) а200808125

(22) 25.11.2005

(24) 25.02.2009

(86) PCT/RU2005/000601, 25.11.2005

(46) 25.02.2009, Бюл.№ 4, 2009 р.

(72) МАНАШЕРОВ ТАМАЗІ ОМАРОВІЧ, МАТЕЛО  
СВЕТЛАНА КОНСТАНТИНОВНА, ГРОССЕР  
АЛЕКСАНДР ВЛАДИМІРОВІЧ

(73) ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТ-  
ВЕННОСТЬЮ "ВДС" ("WDS" COMPANY)

(56) Травяная зубная паста СанСмайл  
(<http://omega.concord.ru/snr/smile.htm>), 15.04.2003  
US 2003/0095931 A1, 22.05.2003  
RU 2188627 C1, 10.09.2002

(57) 1. Лікувально-профілактична суміш для до-  
гляду за порожниною рота, яка містить прийнятні  
для орального використання активні і інертні  
компоненти, яка **відрізняється** тим, що як активні  
компоненти вона містить бромелаїн у кількості  
0,01-1мас.% та ксилітол у кількості 1,5-20мас.%,  
які забезпечують протиналітну, протизапальну дію,  
затримку утворення зубного нальоту та поліпшу-  
ють якість ремінералізації, а також протикарієсну  
мінеральну добавку в кількості 0,05-3,0мас.%.

2. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що вміст  
бромелаїну становить 0,1-0,8мас.%.

3. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що вміст  
ксилітолу становить 2,2-18мас.%.

4. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що вміст  
протикарієсної мінеральної добавки становить 0,2-  
2,5мас.%.

5. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що як про-  
тикарієсну мінеральну добавку вона містить каль-  
цію гліцерофосфат і неорганічну або органічну  
сіль магнію.

6. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що як про-  
тикарієсну мінеральну добавку вона містить на-  
трію монофторфосфат, калію монофторфосфат,  
кальцію монофторфосфат або магнію монофтор-  
фосфат у кількості 0,5-1,5мас.%.

7. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що як про-  
тикарієсну мінеральну добавку вона містить на-  
трію монофторфосфат, калію монофторфосфат,

кальцію монофторфосфат або магнію монофтор-  
фосфат у кількості 0,8-1,1мас.%.

8. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що у ви-  
падку, якщо суміш являє собою пасту, з числа іне-  
ртних компонентів вона містить, мас.%:

абразивний компонент 5-40

зволожуючий компонент 5-70

гелеутворюючий компонент 0,5-2,5

принаймні одну поверхнево-активну  
речовину 0,5-3,0

принаймні один смаковий наповню-  
вач 0,5-2

принаймні один консервант 0,01-0,5.

9. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що у ви-  
падку, якщо суміш являє собою гель, з числа іне-  
ртних компонентів вона містить, мас.%:

зволожуючий компонент 5-70

гелеутворюючий компонент 0,5-2,5

принаймні одну поверхнево-активну  
речовину 0,5-3

принаймні один смаковий наповню-  
вач 0,5-2

принаймні один консервант 0,01-0,5.

10. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що у ви-  
падку, якщо суміш являє собою рідину, з числа  
інертних компонентів вона містить, мас.%:

зволожуючий компонент 5-70

принаймні одну поверхнево-активну

речовину 0,5-3

принаймні один смаковий наповнювач 0,5-2

вода решта.

11. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що у ви-  
падку, якщо суміш являє собою жувальну гумку, з  
числа інертних компонентів вона містить, мас.%:

полімерна основа 20-30

принаймні один багатоатомний спирт 45-60

принаймні один смаковий наповнювач 0,5-2.

12. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що у ви-  
падку, якщо суміш являє собою желе, з числа іне-  
ртних компонентів вона містить, мас.%:

фруктовий цукор 20-50

принаймні один структуроутворювач 1-3

принаймні один смаковий наповнювач 0,2-1.

C2 (13)

85811 (11)

UA (19)

13. Суміш за п.1, яка **відрізняється** тим, що у випадку, якщо суміш являє собою пастилу, з числа інертних компонентів вона містить, мас. %:

|                                    |        |
|------------------------------------|--------|
| принаймні один багатоатомний спирт | 40-60  |
| принаймні один структуроутворювач  | 2-15   |
| принаймні один смаковий наповнювач | 0,5-2. |

14. Суміш за п.8, яка **відрізняється** тим, що як абразивний компонент вона містить одну або кілька речовин, вибраних з групи, що включає: карбонат кальцію, дикальцій фосфат, оксид кремнію, оксид алюмінію, кальцію пірофосфат, натрію метафосфат, поліметакрилат, магнію карбонат.

15. Суміш за п.8 або 9, яка **відрізняється** тим, що як зволожуючий компонент вона містить одну або кілька речовин, відрізнених з групи, що включає: сорбітол, гліцерин, поліетиленгліколь.

16. Суміш за п.8 або 9, яка **відрізняється** тим, що як гелеутворюючий компонент вибрана одна або кілька речовин, відрізнених з групи, що включає: карбоксиметилцелюлозу, гідроксидметилцелюлозу, ксантанову камедь, карагенан, гуарову камедь.

17. Суміш за п.8 або 9, або 10, яка **відрізняється** тим, що як поверхнево-активну речовину вона містить одну або кілька речовин, відрізнених з групи, що включає: лаурилсульфат натрію, алкіламідобетайн, ПЕГ-40 гідрогенізовану касторову олію, полісорбат-20.

18. Суміш за будь-яким з пп.8-13, яка **відрізняється** тим, що як смаковий наповнювач вона містить одну або кілька речовин, відрізнених з групи, що включає: олію м'яти перцевої, м'яти кучерявої, шавлієву олію, олію грушанки, цитрусову, евкаліптову, ялицеву, анісову, гвоздикову, ментол, карвон, анетол, метилсаліцилат, підсолоджувач - сахаринат натрію, лактозу, мальтозу, аспартам, натрію цикламат.

19. Суміш за п.8 або 9, яка **відрізняється** тим, що як консерванти вона містить одну або кілька речовин, вибраних з групи, що включає: метилпарабен, пропілпарабен, бутилпарабен або їх натрієві солі, феноксіетанол, бензойну кислоту, натрію бензоат.

Винахід стосується стоматології і парфумерної галузі промисловості, а саме лікувально-профілактичних сумішей для догляду за порожниною рота. Винахід торкається засобів для підтримання гігієни порожнини рота і може бути використаний для приготування лікувально-профілактичних зубних паст, гелів, рідин для догляду за порожниною рота, а також інших сумішей, таких як жувальні гумки, желе, тощо.

Відома суміш для профілактики захворювань зубів і пародонта, яка включає натрію фторид або натрію монофторфосфат, натрій карбоксиметилцелюлозу, двоокис титану, сахаринат натрію, сорбітол або гліцерин, двоокис кремнію, харчовий барвник, масло вазелінове, віддушку та воду, екстракт ромашки, пантенол, кальцію гліцерофосфат, полівінілпіролідон [RU C1 №2188626, МПК7 А61К7/16, 2002].

Відома композиція для ремінералізації демінералізованих частин зубів шляхом їх оброблення нев'язкою композицією, що містить приблизно від 10 до 20% ксиліту і, принаймні, одну суміш, яка постачає фторид-іони, у загальній кількості, достатній для забезпечення концентрації фторид-іонів 150-1800м.д., причому переважну частину таких фторид-іонів забезпечує фторид натрію [RU C1 №2092153, МПК7 А61К7/16, 1997].

У композиціях за цим відомим рішенням використовується один або декілька органічних поверхнево-активних агентів для досягнення поліпшеного зволоження, спінювання та профілактичної дії, для сприяння досягненню ретельного й повного диспергування композиції по всій порожнині рота. Органічний поверхнево-активний матеріал є аніонним, неіонним або амфолітним за своєю природою. Як поверхнево-активний агент використову-

ється миючий матеріал, який додає цій композиції миючі та спінювальні властивості.

Різноманітні інші матеріали можуть бути введені до оральних препаратів цього винаходу, такі як відбілюючі агенти, запобіжники, силікони, хлорофілові суміші, інші протикаменеві агенти та/або матеріали, що містять аміак, такі як сечовина, діамонійфосфат та їхні суміші.

Відоме рішення передбачає лікувально-профілактичний засіб у різних формах: паста, гель, ополіскувач, таблетка, жувальна композиція.

У реальному житті забезпечення умов для профілактичних впливів не завжди можливо, а відомі засоби гігієни порожнини рота часто не дозволяють позитивно впливати на процеси, що протікають у порожнині рота, оскільки ефективність використовуваних добавок залежить від рівня їхньої доступності до тканин порожнини рота. Це пояснюється, зокрема, тією обставиною, що біоплівки, які формуються на поверхні зубів, перешкоджають проникненню мінералів до емалі зубів, а слизова оболонка резорбує речовини вибірково.

У відомих рішеннях прояву лікувально-профілактичного ефекту, що полягає в ремінералізації, перешкоджають м'які зубні відкладення, бактеріальний наліт на поверхнях зубів і на м'яких тканинах порожнини рота. Компоненти, що містяться у відомих сумішах, не забезпечують його ефективне видалення на тривалий період часу, оскільки серед компонентів відсутні ті, функцією яких є руйнування нальоту і які зберігаються протягом часу між повторюваними процедурами чищення зубів. Відповідно, бактеріальний наліт сприяє виникненню захворювань зубів і пародонта, перешкоджає процесам мінерального обміну в порожнині рота, причому як природного, так і обу-

мовленого спеціальним застосуванням препаратів для зміцнення зубів.

Приготовлена відповідно до винаходу лікувально-профілактична суміш для догляду за порожниною рота забезпечує ефективне очищення, що, у свою чергу, відкриває шлях для ремінералізації тканин зубів. Суміш затримує формування на зубах бактеріального нальоту щонайменше протягом 10-12 годин, підвищує резистентність емалі та зменшує запальні явища у пародонти, оскільки затримка часу появи м'якого зубного нальоту на всіх поверхнях зубів створює умови для насичення емалі зубів мінеральними компонентами слини, а також допомагає знизити мікробне навантаження на тканині пародонта. При цьому суміш не містить синтетичних антибактеріальних препаратів і грубих абразивів. Безпосереднє завдання, яке вирішувалося при створенні винаходу, полягало в розробці вискоєфективної суміші для профілактики стоматологічних захворювань зубів і м'яких тканин порожнини рота, у якому препарати синергісти дозволяли б підсилювати дію один одного, забезпечуючи високий лікувально-профілактичний ефект і досягнення наведених вище результатів.

Досягнення результатів забезпечується тим, що лікувально-профілактична суміш для догляду за порожниною рота, яка включає прийнятні для орального використання активні й інертні компоненти, включає з числа активних компонентів бромелаїн у кількості 0,01÷1мас.% та ксилітол у кількості 1,5÷20мас.%.

У найкращому варіанті вміст бромелаїну знаходиться в діапазоні 0,1-0,8мас.%, а ксилітолу - в діапазоні 2,2-18мас.%.

Бромелаїн - це група високомолекулярних глікопротеїдів [H.R.Maurel, CMLS Cell. Mol. Life Sci. 58, 2001, pp.1234-1245], яка міститься у соку плодів і стеблах рослин. До групи входять 8 протеаз, що забезпечують гідроліз білків у широкому діапазоні рН середовища (3,0-8,0). Бромелаїн був відкритий в 1950р. доктором Хейніке.

Фермент бромелаїн забезпечує ефективне видалення бактеріального нальоту, має протизапальну і імунотропну дію, яка пов'язана як із прямою протеолітичною дією ферменту, так і регуляторною дією продуктів його утилізації (пептидних фрагментів). Фермент активно резорбується слизовою оболонкою впродовж усього шлунково-кишкового тракту. Завдяки наявності інгібіторів протеаз бромелаїн є безпечний для життєздатних тканин.

Бромелаїн застосовується для полегшення запальних процесів при травмах, для запобігання набряку м'яких тканин, а також для прискорення їхнього відновлення після травм та інших ушкоджень. Пероральне застосування бромелаїну сприяє зменшенню запальних процесів і набряків, прискорює процеси репарації тканин. За рахунок розщеплення нежиттєздатних білків бромелаїн прискорює загоєння ран, трофічних виразок, сприяючи їхньому очищенню від некротичних мас. Бромелаїн має імунорегулюючу дію, застосовується для полегшення запальних процесів при травмах, для запобігання набряку м'яких тканин, прискорює процеси репарації тканин, що пов'язу-

ють із модифікацією проникності судин і його здатністю впливати на метаболізм арахідонової кислоти.

В останні роки інтенсивно вивчається роль бромелаїну у захисті від вірусних інфекцій, у тому числі від вірусів грипу (А і В) [Ivanova V.T. et al. / Vopr.Virasol. 2003 sep-oct; 48(5): 14-8].

Бромелаїн затримується у порожнині рота на тривалий час, інгібуючи відкладення нового нальоту та поліпшує стан м'яких тканин порожнини рота. Цей ефект досягається завдяки впливу бромелаїну за рахунок дії двох механізмів: подавляючи утворення зубного нальоту, він знижує мікробне навантаження на ясна; з іншого боку, бромелаїн забезпечує протизапальну дію.

Основна функція ксилітолу полягає у модульованні проникності емалі зубів. Механізм залучення цієї речовини до біохімічного обміну стрептококів характеризується як летальний синтез, у зв'язку із чим ксилітол знижує активність патогенних мікроорганізмів і поліпшує стан органів порожнини рота, чим сприяє процесу ремінералізації зубів. [Tanzer JM / Xylitol chewing gum and dental caries. // Int Dent J. 1995 Feb;45 (1 Suppl 1): 65-76]. Ксиліт підвищує ремінералізуючий потенціал, оскільки сприяє включенню кальцію до емалі зубів, придушує утворення зубного нальоту та знижує карієсогенний потенціал мікрофлори. Крім того, будучи цукро-замінником, ксилітол поліпшує смакові характеристики, а будучи багатоатомним спиртом, виконує функцію вологоутримуючого компонента.

Відсутність м'яких назубних відкладень забезпечує зубам практично постійну доступність мінеральних компонентів, що містяться у складі зубної пасти і слині. Забезпечуючи тривалий захист від утворення зубного нальоту, состав дозволяє запобігти виникненню і розвитку основних стоматологічних захворювань.

Концепція ремінералізації є частиною ідеології розробленої суміші. Ремінералізуюча система - це є комбінація інгредієнтів, що дозволяють наситити мінералами емаль здорових зубів і початкових осередків каріозного ураження.

Для одержання ремінералізуючого ефекту суміш з числа активних компонентів містить протикарієсну мінеральну добавку в кількості 0,05-3,0мас.%. У найкращому варіанті протикарієсна мінеральна добавка міститься в кількості 0,2-2,5мас.%.

У якості протикарієсної мінеральної добавки використовується кальцій гліцерофосфат і неорганічна або органічна сіль магнію.

Очищений від нальоту зуб найбільш сприйнятливий до впливу кальцію, фосфору і магнію, які можуть бути введені у лікувально-профілактичну суміш. Кальцій і фосфор є основними будівельними елементами емалі зуба й протягом всього життя людини беруть участь в обмінних процесах.

Необхідність добавки обумовлена потребою зубів у цих елементах при карієсі та у ще більшому ступені при некаріозних ураженнях зубів.

Некаріозні ураження зубів також частіш усього пов'язані з порушеннями обміну кальцію і виникають при несприятливих впливах ендогенного характеру (порушення функції щитовидної залози, під-

шлункової, полових залоз, захворювання шлунково-кишкового тракту й ін.), а також під дією зовнішніх несприятливих впливів (іонізуюче випромінювання, щоденна тривала - більше 6 годин - робота з комп'ютером, вплив виробничих факторів: пар кислот, металевого пилу та їхніх комбінацій; ряду негативних екологічних впливів), які викликають вагоме зменшення мінеральних компонентів у тканинах зубів, а потім ушкодження у вигляді карієсу, ерозії, клиноподібних дефектів, стирання зубів.

У зв'язку із цим місцеве застосування лікувально-профілактичних сумішей, що містять фосфоро-кальцієві добавки, дозволяє не тільки попередити, але й певною мірою компенсувати втрати при наявності захворювання.

Кальцію гліцерофосфат є джерелом активного надходження фосфору та кальцію до зубів та тканин пародонта, що прискорює процеси мінералізації і підвищує протикаріозний ефект суміші, підсилює анаболічні процеси у тканинах.

Магній (із складу неорганічних або органічних солей) є структурним компонентом зубів і введений до складу комплексу як мікроелемент, що є кофактором для фосфатаз, які забезпечують включення фосфатів у тверді тканини зубів. Під впливом фосфатаз відбувається гідроліз гліцерофосфату і відповідно підвищується його біодоступність.

Оскільки за відсутності щільного зубного нальоту ризик демінералізації зубів істотно знижується, суміш може не включати фториди. Наявність фториду у суміші для догляду за порожниною рота актуальна у ситуації, коли м'який зубний наліт при розкладанні вуглеводів, що легко ферментуються, продукує органічні кислоти. Проте навіть у цих умовах після завершення процесу визрівання емалі зубів (у осіб старше 20 років) місцева дія фторидів практично не відчувається, що виражається у зниженні їхньої ефективності для профілактики карієсу.

Разом з тим, запропонована суміш допускає, що як протикарієсну мінеральну добавку використовують натрію монофторфосфат, калію монофторфосфат, кальцію монофторфосфат або магнію монофторфосфат у кількості 0,5 - 1,5 мас. %. Оптимальною є концентрація - 0,8 - 1,1 мас. %.

Для одержання готової форми лікувально-профілактичної суміші для догляду за порожниною рота у вигляді пасти з числа інертних компонентів вона містить, мас. %:

|  |           |
|--|-----------|
| абразивний компонент   | 5-40      |
| вологоутримуючий та/або зволожуючий компонент                                | 5-70      |
| гелеутворюючий компонент   | 0,5-2,5   |
| принаймні одну поверхнево-активну речовину                                   | 0,5-3,0   |
| принаймні один смаковий наповнювач   | 0,5-2     |
| принаймні один консервант  | 0,01-0,5. |
| Для форми у вигляді гелю з числа інертних компонентів суміш містить, мас. %: |           |
| вологоутримуючий та/або зволожуючий компонент                                | 5-70      |
| гелеутворюючий компонент   | 0,5-3,5   |
| принаймні одну поверхнево-активну  | 0,5-3,0   |

речовину  
принаймні один смаковий наповнювач 0,5-2  
принаймні один консервант 0,01-0,5.  
Для форми у вигляді рідини з числа інертних компонентів суміш містить, мас. %:

|  |         |
|--|---------|
| зволожуючий компонент                      | 5-70    |
| принаймні одну поверхнево-активну речовину | 0,5-3,0 |
| принаймні один смаковий наповнювач         | 0,5-2   |
| вода                                       | решта.  |

Для форми у вигляді жувальної гумки з числа інертних компонентів суміш містить, мас. %:

|  |        |
|--|--------|
| полімерну основу - 20-30,  |        |
| принаймні один багатоатомний спирт - 45-60,                                  |        |
| принаймні один смаковий наповнювач - 0,5-2.                                  |        |
| Для форми у вигляді желе з числа інертних компонентів суміш містить, мас. %: |        |
| фруктовий цукор  | 20-50  |
| принаймні один структуроутворювач  | 1-3    |
| принаймні один смаковий наповнювач   | 0,2-1. |

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі пасти у якості абразивного компонента можуть бути використані одна або кілька речовин, обраних з групи: карбонат кальцію, дикальцій фосфат, оксид кремнію, оксид алюмінію, кальцію пірофосфат, натрію метафосфат, поліметакрилат, магнію карбонат.

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі пасти або гелю у якості вологоутримуючого компонента можуть використовуватися одна або кілька речовин групи: сорбітол, гліцерин, поліетиленгліколь.

У якості гелеутворюючого компонента пасти або гелю можуть бути використані: карбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, камедь ксантана, карагенан, камедь гуара.

З числа консервантів при готуванні пасти або гелю можуть використовуватися одна або кілька речовин з наступної групи: метилпарабен, пропілпарабен, бутилпарабен або їхні натрієві солі, а також феноксиетанол, бензойну кислоту, натрію бензоат.

При готуванні лікувально-профілактичної суміші у формі пасти, гелю або ополіскувача можуть використовуватися такі поверхнево-активні речовини: лаури-лсульфат натрію, алкіламідобетайн, ПЕГ-40 гідрогенізована касторова олія (поліоксидетилен (40) гідрогенізована касторова олія), полісорбат-20 (поліоксидетилен-сорбітан-монолаурат).

У будь-якій з перелічених форм як смаковий наповнювач можуть використовуватися одна або кілька речовин наступної групи:

олії - м'ята перцева, м'ята кучерява, цитрусові олії, евкаліптова, ялицева,  
грушанки, анісова, гвоздична, шавлієва,  
ментол, карвон, анетол, метилсаліцилат,  
підсолоджені - натрію сахарин, лактоза,  
мальтоза, аспартам, натрію цик-лаамат.

Можливість здійснення лікувально-профілактичної суміші для догляду за порожниною рота у формі зубної пасти ілюструється прикладами сумішей, наведеними у таблиці 1.

Зубна паста готується таким чином.

Зважують 2/3 необхідної кількості гліцерину, до якого додають ксантанову смолу, гліцерофосфат кальцію. Перемішують до утворення однорідної маси.

Розігривають необхідну кількість води у мірнику-дозаторі до 75-78°C і завантажують воду у змішувач, куди додають натрію сахаринат, ксилітол, парабени, магнію хлорид (або магнію гліцерофосфат у випадку прикладу 3). Перемішують до утворення прозорого розчину.

Таблиця 1

| Компоненти            | Прикл. 1, мас.% | Прикл. 2, мас.% | Прикл. 3, мас.% |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Гліцерин              | 20              | 8               | 5               |
| Сорбітол              | -               | 16              | 20              |
| Ксилітол              | 10              | 14              | 12              |
| Кремнію діоксид       | 22              | 25              | -               |
| Дикальцію фосфат      | -               | -               | 35              |
| Ксантанова камедь     | 1,2             | 1,2             | 1,0             |
| Натрію монофторфосфат | -               | 1,0             | -               |
| Кальцію гліцерофосфат | 0,9             | 0,5             | 1,2             |
| Магнію хлорид         | 0,12            | -               | 0,16            |
| Магнію гліцерофосфат  | -               | 0,16            | -               |
| Бромелайн             | 0,4             | 0,9             | 0,5             |
| Натрію лаурилсульфат  | 1,4             | -               | 0,8             |
| Алкіламідобетайн      | -               | 1,0             | 0,8             |
| Полівінілпіролідон    | 0,8             | 1,2             | -               |
| Титану діоксид        | 0,3             | 0,4             | 0,2             |
| Метилпарабен          | 0,24            | 0,3             | 0,2             |
| Пропілпарабен         | 0,08            | 0,1             | 0,06            |
| Натрію сахарин        | 0,2             | 0,1             | 0,15            |
| Віддушка              | 1               | 0,8             | 1,1             |
| Вода                  | До 100%         | До 100%         | До 100%         |

В отриманий розчин завантажують суспензію компонентів у гліцерині і перемішують до утворення однорідної маси.

Суміш вакуумують і перемішують протягом 10 хвилин до повного видалення повітря із суміші.

Потім додають титану діоксид у змішувач і повторно вакуумують при перемішуванні протягом 10 хвилин до повного видалення повітря із суміші.

Після цього додають кремнію діоксид, знов вакуумують і перемішують протягом 30-40 хвилин.

Далі гомогенізують зубну пасту за допомогою насоса-гомогенізатора протягом 15-20 хвилин.

Далі охолоджують зубну пасту при перемішуванні до температури 40-45°C.

У кількість гліцерину, що залишилася, завантажують бромелайн і перемішують до утворення однорідної маси.

На заключному етапі завантажують суспензію бромелайна у 1/3 гліцерину у змішувач і перемішують до утворення однорідної маси протягом 20 хвилин.

Далі завантажують віддушку та натрію лаурилсульфат (або амідпропілбетаїн у випадку прикладу 1) і перемішують протягом 30 хвилин до одержання однорідної маси.

Приготована зубна паста фасується у туби з полімерного матеріалу.

Можливість здійснення лікувально-профілактичної суміші для догляду за порожниною рота у формі зубного гелю ілюструється прикладами сумішей, наведеними у таблиці 2.

Таблиця 2

| Компоненти                            | Прикл. 1, мас.% | Прикл. 2, мас.% | Прикл. 3, мас.% |
|---------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Гліцерин                              | 15              | 5               | 19              |
| Сорбітол                              | -               | 15              | -               |
| Ксилітол                              | 8               | 10              | 8,0             |
| Гідроксіетилцелюлоза                  | 2,1             | 2,0             | 1,9             |
| Натрію монофторфосфат                 | -               | -               | 0,8             |
| Кальцію гліцерофосфат                 | 1,2             | 1,8             | 0,5             |
| Магнію хлорид                         | 0,18            | -               | 0,12            |
| Магнію гліцерофосфат                  | -               | 0,2             | -               |
| Бромелайн                             | 0,2             | 0,3             | 0,4             |
| Камедь гуара                          | 0,09            | 0,08            | 0,06            |
| ПЕГ-40 Гідрогенізована касторова олія | 0,8             | 0,9             | 1,2             |
| Метилпарабен                          | 0,3             | 0,24            | 0,2             |
| Натрію сахарин                        | -               | 0,06            | од              |
| Віддушка                              | 0,4             | 0,6             | 0,5             |
| Вода                                  | До 100%         | До 100%         | До 100%         |

Суміш у вигляді гелю готується таким чином.

Розігривають необхідну кількість води у мірнику-дозаторі до 75-82°C, потім завантажують воду у змішувач, куди додають метилпарабен, магнію хлорид (або магнію гліцерофосфат у випадку прикладу 2), ксилітол, натрію сахарин, натрію монофторфосфат (у випадку прикладу 3), сорбітол (у випадку прикладу 2).

Суміш перемішують до утворення прозорого розчину протягом 20 хвилин.

Окремо готують суспензію бромелайну, гідроксиетилцелюлози, камеді гуара, кальцію гліцерофосфату у гліцерині.

Водний розчин компонентів охолоджують до 50-55°C, додають до нього суспензію з бромелайном і перемішують до утворення однорідної маси протягом 30 хвилин.

Окремо розігривають ПЕГ-40 гідрогенізовану касторову олію до 50-55°C, додають віддушку та перемішують 10 хвилин до утворення однорідної суміші.

Одержану суміш додають в отриманий на першому етапі розчин компонентів і перемішують 20-30 хвилин до утворення однорідного гелю.

Отриманий гель охолоджують при перемішуванні до температури 20 - 25°C і фасують у туби з полімерного матеріалу.

Можливість здійснення лікувально-профілактичного засобу для догляду за порожниною рота у формі ополіскувача ілюструється прикладами сумішей, наведеними в таблиці 3.

Суміш у вигляді ополіскувача готується таким чином.

Розігривають необхідну кількість води у мірнику-дозаторі до 75-82°C і заливають у змішувач, куди додають натрію бензоат, бензойну кислоту, каль-

цію гліцерофосфат. Суміш перемішують до утворення прозорого розчину протягом 30-40 хвилин.

Далі до суміші при температурі 70-75°C додають магнію хлорид (або магнію гліцерофосфат у випадку прикладу 2), ксилітол, полівінілпіролідон, натрію сахарин, натрію монофторфосфат (у випадку прикладу 3), сорбітол (у випадку прикладів 1 і 3) і перемішують 30-40 хвилин.

Таблиця 3

| Компоненти                            | Прикл. 1,<br>мас.% | Прикл. 2,<br>мас.% | Прикл. 3,<br>мас.% |
|---------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Гліцерин                              | 2                  | -                  | 3                  |
| Сорбітол                              | 4                  | -                  | 3                  |
| Пропіленгліколь                       | -                  | 8                  | -                  |
| Ксилітол                              | 2,2                | 2,8                | 3,0                |
| Гідроксидилцелюлоза                   | 0,05               | 0,06               | 0,04               |
| Натрію монофторфосфат                 | -                  | -                  | 0,3                |
| Кальцію гліцерофосфат                 | од                 | 0,15               | 0,06               |
| Магнію хлорид                         | 0,04               | -                  | 0,02               |
| Магнію гліцерофосфат                  | -                  | 0,08               | -                  |
| Бромелайн                             | 0,02               | 0,05               | 0,03               |
| Натрію лаурилсульфат                  | -                  | -                  | 0,6                |
| Алкіламідобетайн                      | 0,6                | 0,6                | -                  |
| Полівінілпіролідон                    | 1,0                | 1,2                | 1,6                |
| ПЕГ-40 гідрогенізована кастровна олія | 1,2                | 0,9                | 0,8                |
| Бензойна кислота                      | од                 | 0,12               | 0,15               |
| Натрію бензоат                        | 0,25               | 0,2                | 0,3                |
| Натрію сахарин                        | од                 | 0,08               | 0,06               |
| Віддушка                              | 0,25               | 0,28               | 0,3                |
| Вода                                  | До 100%            | До 100%            | До 100%            |

Окремо готують суспензію бромелайну, гідроксидилцелюлози в гліцерині (або пропіленгліколі у випадку прикладу 2), яку додають в охолоджену до 50-55°C суміш, отриману на першому етапі. Суміш перемішують до утворення прозорого розчину протягом 20 хвилин.

Окремо розігрівають ПЕГ-40 гідрогенізовану кастровну олію до 50-55°C, додають віддушку, перемішують до утворення однорідної суміші 10 хвилин і додають в отриману на попередньому етапі суміш при температурі 50-55°C. Суміш перемішують до одержання прозорого розчину 20 хвилин.

Додають алкіламідобетайн (або натрію лаурилсульфат у випадку прикладу 3), перемішують до утворення прозорого розчину 20 хвилин, який охолоджують при перемішуванні до температури 20-25°C і розливають у пляшки.

Можливість виготовлення лікувально-профілактичної жувальної гумки ілюструється прикладами сумішей, наведеними у таблиці 4.

Суміш у вигляді жувальної гумки готується таким чином.

Основу розплавляють при температурі 90 - 95°C, перевантажують у змішувач з вмонтованими Z-подібними мішалками і охолоджують до температури 80°C.

Завантажують лецитин, кальцію карбонат, магнію хлорид, кальцію гліцерофосфат і перемішують 10 хвилин, додають сорбітол, що не кристалізу-

ється, й перемішують 10 хвилин, додають манітол і ксилітол, перемішують 10 хвилин, додають сорбітол кристалічний, натрію сахарин, гідролізат крохмалю, перемішують 10 хвилин.

Таблиця 4

| Компоненти                      | Прикл. 1,<br>мас.% | Прикл. 2,<br>мас.% | Прикл. 3,<br>мас.% |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Основа (gum base)               | 22                 | 30                 | 20                 |
| Манітол                         | 15                 | -                  | 10                 |
| Сорбітол кристалічний           | 30                 | 38                 | 28                 |
| Віддушка                        | 1                  | 0,6                | 0,8                |
| Магнію хлорид                   | 0,05               | 0,07               | 0,09               |
| Кальцію гліцерофосфат           | 0,4                | 0,5                | 0,6                |
| Ксилітол                        | 4,7                | 6,58               | 8,46               |
| Бромелайн                       | 0,25               | 0,35               | 0,45               |
| Лецитин                         | 0,1                | 0,05               | 0,2                |
| Натрію сахарин                  | 0,1                | 0,05               | 0,08               |
| Гліцерин                        | 1                  | 1,5                | 2                  |
| Кальцію карбонат                | -                  | 2                  | -                  |
| Гідролізат крохмалю             | 10                 | 10                 | 15                 |
| Сорбітол, що не кристалізується | 15,4               | 10,3               | 14,32              |

Після цього суміш охолоджують до температури 55°C, додають віддушку, підготовлену суспензію бромелайну в гліцерині й перемішують 20 хвилин.

Масу вивантажують, прокочують, розрізають на пластини або кубики необхідного розміру, висушують до необхідної вологості і пакують.

Можливість виготовлення лікувально-профілактичного желе (мармеладу) ілюструється прикладом суміші, наведеним у таблиці 5.

Суміш у вигляді желе (мармеладу) готується таким чином.

Підчас уварювання мармеладних мас із цукрово-яблучної суміші видаляють надлишки вологи при температурі 105-107°C. Цукрово-яблучна суміш має початкову вологість більше 45%, цукрово-паточно-агаровий сироп 30-33%. Кінцева вологість мармеладної маси коливається у межах 24-33% і залежить від рецептури та виду виробів. Цукрово-паточно-агаровий сироп уварюють у змійовиковій варильній колонці до вмісту вологи 27-28%, додають ксилітол, перемішують і охолоджують до температури 40-50°C.

Таблиця 5

| Компоненти            | мас. % |
|-----------------------|--------|
| Яблучне пюре          | 25     |
| Гранульований цукор   | 20     |
| Кукурудзяний сироп    | 5      |
| Агар                  | 1      |
| Ароматична есенція    | 0,2    |
| Гліцерин              | 0,5    |
| Кальцію гліцерофосфат | 0,25   |
| Магнію хлорид         | 0,04   |
| Ксилітол              | 5      |
| Бромелайн             | 0,02   |
| Барвник               | 0,001  |
| Вода                  | До 100 |

В охолоджений сироп додають ароматичні речовини, кальцію гліцерофосфат, магнію хлорид, а також суспензію бромелаїну в гліцерині.

Сироп, після того як він пройде охолоджувач, желірується у форми. Форми відстоюють, з них витягається желе, розрізається на часточки і пакується.

Ефективність лікувально-профілактичних зубних паст, виготовлених згідно з винаходом, була перевірена на групі добровольців з метою оцінки гігієнічної та протизапальної дії.

Використовувалися суміші за прикладами 1-3 з таблиці 6 за умови щоденного дворазового чищення зубів протягом 2-3 хвилин.

Клінічні дослідження зубної пасти включали вивчення очищувальної дії і протизапального ефекту, оцінку можливої алергізувальної і локальної подразнюючої дії.

Дослідження проводилося протягом трьох місяців за принципом сліпого методу, тобто коли стоматолог-епідеміолог, що проводив стоматологічний огляд, не знав, до якої групи відноситься даний пацієнт.

У клінічному дослідженні брали участь 10 людей віком від 27 до 42 років.

Таблиця 6

| Компоненти            | Прикл. 1, мас. % | Прикл. 2, мас. % | Прикл. 3, мас. % |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|
| Гліцерин              | 20               | 22               | 25               |
| Ксилітол              | 10               | 12               | 14               |
| Кремнію діоксид       | 22               | 24               | 26               |
| Ксантанова камедь     | 1,2              | 1,3              | 1,4              |
| Метилпарабен          | 0,2              | 0,24             | 0,3              |
| Пропілпарабен         | 0,08             | 0,1              | 0,12             |
| Натрію сахарин        | од               | 0,2              | 0,3              |
| Титану діоксид        | 0,2              | 0,3              | 0,4              |
| Віддушка              | 0,7              | 0,8              | 1,0              |
| Бромелаїн             | од               | 0,3              | 0,7              |
| Натрію лаурилсульфат  | -                | 1,3              | 1,4              |
| Алкіламідобетайн      | 1,2              | -                | -                |
| Кальцію гліцерофосфат | 0,6              | 0,8              | 1                |
| Магнію хлорид         | 0,08             | 0,12             | -                |
| Магнію гліцерофосфат  | -                | -                | 0,16             |
| Вода питна            | До 100%          | До 100%          | До 100%          |

Перед початком дослідження у всіх учасників оцінювали стоматологічний статус. Проведене клінічне дослідження складалося з 4 серій тестування зубної пасти. Кожна серія включала попереднє двотижневе використання однакової зубної пасти типу "Колгейт - максимум захисту від карієсу" і 14-тиденне тестування досліджуваних зразків зубних паст, які видавали випробуванім у випадковій послідовності.

Обстеження складалося з:

- огляду твердих і м'яких тканин порожнини рота: губ, язика, твердого й м'якого піднебіння, зубів і ясен;

- визначення гігієнічного стану порожнини рота за індексом РНР (Podshadley A.G., Haley P., 1968);

- оцінки стану тканин пародонта за допомогою індексу гінгівіту (IG) [Loe H., 15 Silness J., 1963], що вказує на локалізацію та важкість гінгівіту.

Обстеження проводилося через 5-6 годин після чищення зубів.

Зміни індексу гігієни в учасників дослідження надані у таблиці 7

Таблиця 7

| Номера досліджуваних сумішей | Суміш 1   | Суміш 2   | Суміш 3   |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Початковий стан (M±m)        | 2,43±0,42 | 2,62±0,42 | 2,60±0,53 |
| Огляд № 2 (M±m)              | 2,05±0,40 | 2,27±0,36 | 2,02±0,35 |
| Огляд № 3 (M±m)              | 1,55±0,37 | 1,77±0,27 | 1,51±0,35 |
| Огляд № 4 (M±m)              | 1,43±0,35 | 1,59±0,40 | 1,32±0,39 |
| Огляд № 5 (M±m)              | 1,40±0,41 | 1,38±0,38 | 1,40±0,26 |
| Огляд № 6 (M±m)              | 1,38±0,28 | 1,34±0,32 | 1,37±0,32 |
| Огляд № 7 (M±m)              | 1,42±0,18 | 1,37±0,25 | 1,29±0,25 |
| Огляд № 8 14-а доба (M±m)    | 1,45±0,16 | 1,36±0,26 | 1,12±0,21 |
| Ефективність (%)             | 40,3      | 48,1      | 56,9      |

Дослідження зубної пасти з бромелаїном 0,7% показало, що початкове значення гігієнічного індексу РНР в учасників дослідження склало 2,60±0,53. Це значення відповідає незадовільному рівню гігієни порожнини рота. Дані наступних оглядів виявили достовірне поліпшення гігієнічного стану порожнини рота в учасників дослідження, а до кінця дослідження показник індексу РНР знизився до 1,12±0,21 (p<0,02). Очищувальна ефективність зубної пасти за період використання склала 56,9%.

Аналогічна тенденція спостерігалася і при вивченні очищувальних властивостей зубної пасти, що містить бромелаїн 0,3%. За час її використання показник гігієнічного індексу достовірно знизився з 2,62±0,42 до 1,36±0,26 (p<0,02). Очищувальна ефективність цього зразка склала 48,1%.

Вивчення очищувальних властивостей пасти, яка вміщує 0,1% бромелаїну, виявило, що значення індексу гігієни так само зменшувалися, але у меншому ступені. Цей показник склав 40,3%.

Зміни індексу гінгівіту (IG) в учасників дослідження наведені в таблиці 8.

Таблиця 8

| Група                     | Суміш 1   | Суміш 2   | Суміш 3   |
|---------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Початковий стан (M±m)     | 1,11±0,11 | 1,16±0,21 | 1,13±0,12 |
| Огляд № 2 (M±m)           | 0,98±0,07 | 0,99±0,15 | 1,01±0,08 |
| Огляд № 3 (M±m)           | 0,93±0,08 | 0,96±0,14 | 0,89±0,19 |
| Огляд № 4 (M±m)           | 0,88±0,12 | 0,89±0,12 | 0,70±0,14 |
| Огляд № 5 (M±m)           | 0,84±0,13 | 0,82±0,15 | 0,83±0,12 |
| Огляд № 6 (M±m)           | 0,81±0,11 | 0,81±0,12 | 0,94±0,11 |
| Огляд № 7 (M±m)           | 0,77±0,14 | 0,75±0,11 | 0,95±0,09 |
| Огляд № 8 14-а доба (M±m) | 0,79±0,14 | 0,71±0,12 | 0,92±0,14 |
| Ефективність (%)          | 28,8      | 38,8      | 18,6      |

Початковий стан тканин пародонта в осіб, що брали участь у тестуванні, за індексом IG відповідало гінгівіту легкого й середнього ступеня важкості. Величина індексу гінгівіту під час початкових оглядів:  $1,13 \pm 0,12$  - у першій серії,  $1,16 \pm 0,21$  - у другій серії і  $1,11 \pm 0,11$  - у третій серії. Зниження запальних явищ у тканинах пародонта склало 18,6% у період застосування зубної пасти з максимальною концентрацією бромелаїну; 38,8% у період застосування зубної пасти з концентрацією бромелаїну 0,3%; 28,8% відповідно у період застосування пасти, що містить 0,1% бромелаїну.

За суб'єктивною оцінкою більшості випробуваних у період використання зубної пасти пропонованої суміші спостерігалася помітна затримка появи видимого зубного нальоту на фронтальних зубах, а також тривале збереження гладкості зубів на лінгвальних поверхнях (за рядом повідомлень доба й більше). Крім того, особи, що регулярно проводять очищення бічних поверхонь зубів за допомогою зубної нитки, відмічали різке зменшення кількості зубного нальоту на бічних ділянках зубів у період застосування зубних паст із концентрацією бромелаїну 0,3% і 0,7%, у порівнянні з пастою, що містить бромелаїн у концентрації 0,1% та пастою "Колгейт - максимум захисту від карієсу".

Особливої уваги заслуговує той факт, що в відмивочний період спостерігалася істотне погіршення як гігієнічних індексів, так і індексів, що характеризують стан пародонту.

Оцінку впливу зубної пасти запропонованої суміші на стан емалі зубів проводили у порівнянні із зубною пастою Blend-a-Med, що містить натрію фторид у концентрації 0,321% (0,15% F<sup>-</sup>) методом кислотної біопсії емалі. Дослідження проводилося протягом одного місяця, контроль показника, який тестували за наведеною нижче методикою, проводився щотижня. Проби бралися з інтактних поверхонь фронтальних зубів. Кожна група досліджуваних включала 30 чоловік із числа 17 типових споживачів продукції.

Метод кислотної біопсії емалі за В.К.Леонтьєвим, В.А.Дістель, що включає нанесення на емаль строго певної кількості демінералізуючої рідини, забір її через певний інтервал часу і наступне визначення кількості кальцію у кислотному демінералізаті, дає можливість визначити швидкість кислотної розчинності емалі. Кількісний аналіз вмісту в мкг/л кальцію і фосфору у кислотному біоптаті здійснюється методом спектрофотометрії.

Результати тестування наведені в таблиці 9.

Таблиця 9

|                               | Суміш №1             | Суміш №2             | Зубна паста Blend-a-med |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| До                            | Ca 113,25;<br>P 56,1 | Ca 113,25;<br>P 55,0 | Ca 91,2;<br>P 46,0      |
| 1 тиждень                     | Ca 112,25;<br>P 50,5 | Ca 110,20;<br>P 50,8 | Ca 90,0;<br>P 42,5      |
| 2 тиждень                     | Ca 92,8;<br>P 47,7   | Ca 99,25;<br>P 48,3  | Ca 85,2;<br>P 40,5      |
| 1 місяць                      | Ca 89,7;<br>P 44,9   | Ca 90,0;<br>P 45,7   | Ca 80,3;<br>P 39,2      |
| Зниження розчинності емалі, % | Ca 20,79;<br>P 19,96 | Ca 20,53;<br>P 16,91 | Ca 11,95;<br>P 14,7     |

Результати кислотної біопсії емалі говорять про зміцнення структури емалі зуба. Зниження виходу кальцію і фосфору в біоптаті каже про підвищення кислотостійкості й хіміорезистентності емалі, що свідчить про підвищення міцності останньої. За чотири тижні дослідження, у результаті використання зубної пасти запропонованого складу, вихід кальцію під впливом кислоти знизився на 20,53% при концентрації бромелаїну 0,3%, на 20,71% при концентрації бромелаїну 0,1%, у той час, як аналогічний показник у досліджуваних, що чистили зуби пастою Blend-a-Med склав 11,95%, що каже про високий ремінералізуючий потенціал зубної пасти запропонованого складу.