

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201790974** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.12.29

(22) Дата подачи заявки
2015.12.11

(51) Int. Cl. **A61K 36/9066** (2006.01)
A61K 36/67 (2006.01)
A61K 36/53 (2006.01)

(54) ОСВЕЖИТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

(31) **4002/MUM/2014**

(32) **2014.12.12**

(33) **IN**

(86) **PCT/IB2015/059544**

(87) **WO 2016/092518 2016.06.16**

(71) Заявитель:
АРИ ХЕЛТКЕР ПВТ. ЛТД. (IN)

(72) Изобретатель:
**Нипаникар Санджай, Канджилал
Аниша, Канджилал Санджееван (IN)**

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(57) В изобретении описывается освежитель для полости рта, содержащий экстракты *Curcuma longa*, *Piper longum* и *Mentha arvensis*. Кроме того, в состав также входит по крайней мере один разбавитель, по крайней мере один подсластитель, по крайней мере одно связующее вещество, по крайней мере один консервант, по крайней мере одна фармацевтически приемлемая жидкая среда, по крайней мере один фармацевтически приемлемый ароматизатор, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое смазывающее вещество, в некоторых случаях по крайней мере одно фармацевтически приемлемое дезинтегрирующее средство, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое скользящее вещество, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое пленкообразующее средство, по крайней мере один фармацевтически приемлемый пластификатор. В настоящем изобретении также описывается процесс приготовления освежителя для полости рта. Освежитель для полости рта облегчает галитоз, простуду, кашель, боль в горле и симптомы бронхита. Также действует в качестве восстанавливающего средства и иммуномодулятора при длительном применении.

A1

201790974

201790974

A1

ОСВЕЖИТЕЛЬ ДЛЯ ПОЛОСТИ РТА

ОБЛАСТЬ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к освежителям для полости рта.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

- 5 Галитоз — это неприятный запах, как правило, из ротовой полости. Галитоз также называют неприятным запахом изо рта, халитозом и зловонным дыханием. Галитоз возникает по множеству причин, включая, среди прочего, пародонтоз, бактериальный налет на языке, соматические нарушения и потребление различных видов пищи. Основной причиной галитоза является высвобождение летучих сернистых соединений (ЛСС). Неприятный запах изо рта вызывают такие бактерии, как *Fusobacterium*
10 *nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis*, *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola*.

Основным методом лечения галитоза является правильное соблюдение гигиены полости рта, в том числе чистка зубов, применение зубной нити и полоскание рта.

- 15 Среди других методов лечения — механический, то есть удаление зубного камня, выравнивание поверхности корней зубов, чистка корневых карманов и языка, а также химический, то есть использование жидкости для полоскания рта в целях лучшей очистки ротовой полости после приема пищи или питья. Многие используют дезодорирующие средства для полоскания рта и мятные леденцы, которые дают лишь
20 кратковременный и маскирующий эффект, вместо надлежащей диагностики и этиологического ухода для устранения неприятного запаха. Обычно такие средства для полоскания в большинстве случаев содержат хлоргексидин, который снижает образование ЛСС. Однако, долгосрочное применение хлоргексидина приводит к нарушению вкуса и раздражению мягких тканей ротовой полости.

- 25 Кроме того, галитоз имеет важные социально-экономические последствия и воспринимается как социальное клеймо в постоянно растущем чувствительном обществе.

Таким образом, существует потребность в разработке решения для преодоления вышеупомянутых недостатков с минимальными побочными эффектами.

ЦЕЛИ

Некоторые цели настоящего изобретения, которым удовлетворяет, по крайней мере, один вариант его осуществления, приведены ниже.

5 Первой целью настоящего изобретения является улучшение решения одной или нескольких проблем предшествующего уровня техники или, по крайней мере, предоставление полезной альтернативы.

Целью настоящего изобретения является описание освежителя для полости рта, который характеризуется безопасностью, отсутствием токсичности и минимальным побочным действием.

10 Второй целью настоящего изобретения является описание освежителя для полости рта, который можно применять перорально.

Третьей целью настоящего изобретения является описание освежителя для полости рта, который эффективно облегчает проявления галитоза.

15 Четвертой целью настоящего изобретения является описание освежителя для полости рта, который эффективно облегчает симптомы простуды, кашель и боль в горле.

Пятой целью настоящего изобретения является описание освежителя для полости рта, который действует в качестве иммуномодулятора и восстанавливающего средства.

Шестой целью настоящего изобретения является описание процесса производства освежителя для полости рта.

20 Другие цели и преимущества более полно раскрываются в дальнейшем описании, которое, однако, не ограничивает область применения данного изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении описывается освежитель для полости рта, действующий как восстанавливающее средство и иммуномодулятор, с экстрактами *Curcuma longa*, *Piper longum* и *Mentha arvensis* в составе. Кроме того, в состав также могут входить по крайней мере один разбавитель, по крайней мере один подсластитель, по крайней мере одно связующее вещество, по крайней мере один консервант, по крайней мере одна фармацевтически приемлемая жидкая среда, в некоторых случаях по крайней мере

25

одно фармацевтически приемлемое дезинтегрирующее средство, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое смазывающее вещество, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое скользящее вещество, по крайней мере один фармацевтически приемлемый покрывающий материал, по крайней мере один фармацевтически приемлемый пленкообразующий полимер и по крайней мере один фармацевтически приемлемый пластификатор.

В настоящем изобретении также описывается процесс приготовления освежителя для полости рта. Процесс включает просеивание по отдельности подсластителя, разбавителя, этилацетатного экстракта *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта *Piper longum* и водно-спиртового экстракта *Mentha arvensis* через сито. Затем подсластитель геометрически смешивают с разбавителем, после чего добавляют этилацетатный экстракт *Curcuma longa*, водно-спиртовой экстракт *Piper longum* и водно-спиртовой экстракт *Mentha arvensis* для получения первой гомогенизированной смеси. Отдельно смешивают изопропиловый спирт и очищенную воду в предварительно заданных количествах для получения первой смеси. По крайней мере одно связующее вещество и по крайней мере один консервант добавляют к первой смеси и растворяют для получения второй смеси. Вторую смесь смешивают с первой гомогенизированной смесью для получения второй гомогенизированной смеси, которую гранулируют, после чего полученные гранулы высушивают при температуре в диапазоне от 40 °C до 70 °C до достижения потерь при высушивании от 1,5 до 4 %, а затем просеивают для получения сухих гранул.

Ароматизаторы и скользящее вещество просеивают через сито (с размером отверстий 425 микрон) для получения третьей смеси. Затем третью смесь смешивают с высушенными и отсортированными по размеру гранулами для получения четвертой смеси. Отдельно просеивают смазывающее вещество через сито (с размером отверстий 250 микрон) и смешивают с четвертой смесью. Данную четвертую смесь прессуют в таблетки.

Спрессованные таблетки покрывают полимерной пленочной оболочкой для получения освежителя для полости рта в таблетках, описанного в настоящем изобретении.

30 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Неприятный запах изо рта, также известный как галитоз, представляет серьезную проблему, связанную с гигиеной полости рта. Этот запах образуется при разложении

остатков пищи и мертвых клеток слизистой оболочки микроорганизмами. Поскольку неприятный запах изо рта существенно затрудняет социальное взаимодействие и влияет на психическое здоровье, люди, у которых проявляется данное состояние, весьма заинтересованы в его устранении и профилактике.

- 5 Соответственно, существует потребность в разработке решения для преодоления вышеупомянутых недостатков без каких-либо побочных эффектов.

Авторы настоящего изобретения предложили состав освежителя для полости рта, включающий по крайней мере три компонента на основе растений. Освежитель для полости рта, описанный в настоящем изобретении, эффективно облегчает проявления
10 галитоза при минимальных побочных эффектах.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предлагается освежитель для полости рта, содержащий:

- i. *Curcuma longa*;
- ii. *Piper longum*;
- 15 iii. *Mentha arvensis*; а также
- iv. по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

Curcuma longa произрастает в Индостане, но также встречается в Пакистане, на Шри-Ланке и в Бангладеш. Родиной *Piper longum* также является Индостан, но данное растение произрастает и на Азиатском континенте. *Curcuma longa* произрастает в
20 Индостане и встречается на Европейском и Азиатском континентах.

Область применения настоящего изобретения не ограничивается *Curcuma longa*, *Piper longum*, *Mentha arvensis* и продуктами, из них полученными, но также распространяется на близкородственные с ботанической точки зрения растения, в особенности принадлежащие к тому же семейству, предпочтительно к тому же роду,
25 еще более предпочтительно к тому же виду, и обладающие аналогичными фенотипическими и генотипическими характеристиками.

Экстракты растений могут быть получены из коры, корней, клубней, столонов, корневищ, листьев, семян, плодов, стеблей и цветов, предпочтительно корневищ *Curcuma longa*, плодов *Piper longum* и листьев *Mentha arvensis*.

Экстракты *Curcuma longa*, *Mentha arvensis* и *Piper longum* могут быть в форме порошка, полученного непосредственным измельчением растительного материала. Как вариант, экстракты могут быть в твердой, мягкой или жидкой форме. Обычно выбирают из группы, включающей, среди прочего, спиртовые, водно-спиртовые, водные, эфирные, сложноэфирные, этилацетатные, ацетоновые и гексановые экстракты. Обычно для приготовления экстрактов используют, среди прочего, процеживание, вываривание, мацерацию, экстракцию в аппарате Сокслета и сверхкритическую флюидную экстракцию.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения в состав освежителя для полости рта входит:

- i) этилацетатный экстракт *Curcuma longa* в количестве от 0,05 до 85,0 % относительно совокупного веса состава;
где упомянутый экстракт *Curcuma longa* содержит не менее 5 % куркуминоидов;
- ii) водно-спиртовой экстракт *Piper longum* в количестве от 0,005 до 5,0 % относительно совокупного веса состава;
где упомянутый экстракт *Piper longum* содержит не менее 1 % пиперина;
- iii) водно-спиртовой экстракт *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 5,0 % относительно совокупного веса состава;
где упомянутый экстракт *Mentha arvensis* содержит не менее 0,5 % совокупного летучего масла;
- iv) по крайней мере один разбавитель в количестве от 0,1 до 90,0 % относительно совокупного веса состава;
- v) по крайней мере один подсластитель в количестве от 1,0 до 2,0 % относительно совокупного веса состава;
- vi) по крайней мере одно связующее вещество в количестве от 1,5 до 3,0 % относительно совокупного веса состава;
- vii) по крайней мере один консервант в количестве от 0,015 до 0,3 % относительно совокупного веса состава;
- viii) по крайней мере один фармацевтически приемлемый ароматизатор в количестве от 0,35 до 6,0 % относительно совокупного веса состава;

ix) в некоторых случаях по крайней мере одно фармацевтически приемлемое дезинтегрирующее средство в количестве от 4,0 до 6,0 % относительно совокупного веса состава;

х) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое смазывающее вещество в количестве от 0,5 до 1,2 % относительно совокупного веса состава;

xi) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое скользящее вещество в количестве от 0,5 до 1,2 % относительно совокупного веса состава;

xii) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое пленкообразующее средство в количестве от 0,8 до 1,2 % относительно совокупного веса состава; а также

xiii) по крайней мере один фармацевтически приемлемый пластификатор в количестве от 0,2 до 0,3 % относительно совокупного веса состава.

Освежитель для полости рта, описанный в настоящем изобретении, нетоксичен и не обладает серьезным побочным действием. Более того, он также характеризуется высокой стабильностью и пригоден для массового производства.

Состав, описанный в настоящем изобретении, обладает антибактериальными, противогрибковыми и антимикробными свойствами и помогает облегчать симптомы галитоза, простуды и бронхита, а также кашель и боль в горле. Кроме того, при длительном постоянном использовании освежитель для полости рта, описанный в настоящем изобретении, также эффективен как восстанавливающее средство и иммуномодулятор.

Обычно в настоящем изобретении *Curcuma longa*, *Piper longum* и *Mentha arvensis* используются в соотношении 20:1:1.

Обычно разбавитель можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, маннитол, сукралозу, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, декстрин, мальтит и изомальт, при этом на долю разбавителя приходится от 0,1 до 90,0 % от совокупного веса состава.

Обычно подсластитель можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, сукралозу, ацесульфам калия, неотам, сахарин натрия, сахарозу, аспартам, экстракт стевии, стевииоловый гликозид и любой подсластитель, полученный из стевии, при этом на долю подсластителя приходится от 1,0 до 2,0 % от совокупного веса состава.

Обычно связующее вещество можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, аравийскую камедь, альгинат, натрия карбоксиметилцеллюлозу и кальция карбоксиметилцеллюлозу, при этом на долю связующего вещества приходится от 1,5 до 3,0 % от совокупного веса состава.

Обычно консервант можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен и натрия бензоат, при этом на долю консерванта приходится от 0,015 до 0,30 % от совокупного веса состава.

Обычно жидкую среду можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, изопропиловый спирт, дихлорметан и этанол.

Обычно ароматизатор можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, ментол, перечную мяту, лимон, фенхель, мед, мультифрукт, апельсин, ананас, малину, клубнику, ваниль, шоколад и кардамон, при этом на долю ароматизатора приходится от 0,35 до 6,0 % от совокупного веса состава.

Обычно смазывающее вещество можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, магния стеарат, кальция стеарат, стеариновую кислоту, глицерил пальмитостеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарилфумарат и глицерилмоностеарат, при этом на долю смазывающего вещества приходится от 0,50 до 1,2 % от совокупного веса состава.

Обычно фармацевтически приемлемые дезинтегрирующие средства можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, кросповидон, кроскармеллозу натрия, натрия крахмалгликолят, крахмал и кремния диоксид коллоидный безводный, при этом на долю фармацевтически приемлемых дезинтегрирующих средств приходится от 4,0 до 6,0 % от совокупного веса состава.

Обычно фармацевтически приемлемым скользящим веществом может быть, среди прочего, кремния диоксид коллоидный безводный, при этом на долю фармацевтически приемлемого скользящего вещества приходится от 0,5 до 1,2 % от совокупного веса состава.

Обычно фармацевтически приемлемые пленкообразующие средства можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, гидроксипропилметилцеллюлозу,

этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон и поливиниловый спирт, при этом на долю фармацевтически приемлемых пленкообразующих средств приходится от 0,8 до 1,2 % от совокупного веса состава.

5 Обычно фармацевтически приемлемый пластификатор можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, триацетин, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полисорбаты твин, при этом на долю фармацевтически приемлемого пластификатора приходится от 0,2 до 0,3 % от совокупного веса состава.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается процесс приготовления освежителя для полости рта в форме таблеток, либо спрея, 10 либо порошка, либо гранул, либо жидкости, либо в мягкой форме. Лекарственную форму освежителя для полости рта можно выбрать из группы, включающей, среди прочего, капсулы, драже, таблетки, таблетки для рассасывания, жевательные таблетки, шипучие таблетки, пасту, высушенный или порошкообразный препарат для разведения в воде или другом подходящем разбавителе перед применением, эмульсию, 15 дисперсию, масляную дисперсию, диспергируемые в воде гранулы, микроэмульсию, спрей, средство для полоскания рта, сироп и т. п.

Процесс включает просеивание по отдельности подсластителя, разбавителя, этилацетатного экстракта *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта *Piper longum* и водно-спиртового экстракта *Mentha arvensis* через сито с отверстиями размером 20 425 микрон. Затем подсластитель геометрически смешивают с разбавителем, после чего добавляют этилацетатный экстракт *Curcuma longa*, водно-спиртовой экстракт *Piper longum* и водно-спиртовой экстракт *Mentha arvensis* для получения первой гомогенизированной смеси. Отдельно смешивают изопропиловый спирт и очищенную воду в предварительно заданном соотношении 90:10 для получения первой смеси. По 25 крайней мере одно связующее вещество и по крайней мере один консервант добавляют к первой смеси и растворяют для получения второй смеси.

Вторую смесь смешивают с первой гомогенизированной смесью для получения второй гомогенизированной смеси, которую гранулируют, после чего полученные гранулы высушивают при температуре в диапазоне от 40 °C до 70 °C до достижения потерь при 30 высушивании от 1,5 до 4 %, а затем просеивают через сито с отверстиями размером 850 микрон для получения сухих гранул.

Ароматизаторы и скользящее вещество просеивают через сито (с размером отверстий 425 микрон) для получения третьей смеси. Затем третью смесь смешивают с высушенными и отсортированными по размеру гранулами для получения четвертой смеси. Отдельно просеивают смазывающее вещество через сито (с размером отверстий 250 микрон) и смешивают с четвертой смесью. Данную четвертую смесь прессуют в таблетки.

Отдельно приготавливают по крайней мере один покрывающий раствор посредством растворения по крайней мере одного фармацевтически приемлемого пленкообразующего полимера и по крайней мере одного фармацевтически приемлемого пластификатора в фармацевтически приемлемой жидкой среде. Наконец, таблетки покрывают соответствующей покрывающей средой для получения освежителя для полости рта, описанного в настоящем изобретении.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения освежитель для полости рта, описанный в настоящем изобретении, имеет форму спрея.

Процесс включает добавление этилацетатного экстракта *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта *Piper longum* и водно-спиртового экстракта *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 85,0 % в реакционный сосуд с последующим смешиванием для получения гомогенизированной смеси. По крайней мере один подсластитель и по крайней мере один ароматизатор добавляют в количестве от 0,35 до 6,0 % в реакционный сосуд, содержащий гомогенизированную смесь, и смешивают для получения первой гомогенизированной смеси. Растворяют первую гомогенизированную смесь по крайней мере в одной фармацевтически приемлемой жидкой среде для получения растворенной смеси. Подготавливают по крайней мере один фармацевтически приемлемый пропеллент для перорального применения. Смешивают растворенную смесь и фармацевтически приемлемый пропеллент при низкой температуре и заполняют контейнер для получения освежителя для полости рта в форме спрея.

Термин «эффективное количество» относится к количеству освежителя для полости рта, описанного в настоящем изобретении, которое требуется для обеспечения одного из вышеупомянутых эффектов для пациента. Эффективное количество зависит от многих факторов, включая показания, по поводу которых применяется освежитель, путь введения, общее состояние пациента, вес пациента, наполнитель или

наполнители, использованные в составе, и возможность совместного применения с другими методами лечения. Доза и частота применения варьируют в зависимости от возраста, веса, состояния и реакции индивидуального потребителя или пациента.

5 В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения освежитель для полости рта предлагается в упаковке или дозирующем устройстве, которые содержат одну или несколько единичных лекарственных форм с составом, описанным в настоящем изобретении. Упаковка может быть такой, чтобы качество и эффективность упакованного освежителя для полости рта не менялись в течение длительного времени. К упаковке или дозирующему устройству может прилагаться инструкция по
10 применению.

Настоящее изобретение далее описывается в свете следующих экспериментов лабораторного масштаба, которые проводились исключительно в иллюстративных целях и не ограничивают область применения настоящего изобретения. Следующие эксперименты можно пересчитать в промышленном/коммерческом масштабе, а
15 полученные результаты — экстраполировать на промышленный/коммерческий уровень.

Эксперимент № 1:

Освежитель для полости рта в форме таблеток готовили из ингредиентов, описанных в
20 настоящем изобретении, в различных соответствующих количествах, указанных в таблице 1 и 2. Экстракты *Curcuma longa*, *Piper longum* и *Mentha arvensis* были приобретены на рынке в виде продуктов с добавленной стоимостью в нераспознаваемой форме.

Таблица 1

[illegible]

Таблица 2

№	Ингредиенты в мг/таб.	№ эксперимента								
		9	10	11	12	13	14	15	16	17
1.	Экстракт Харидра (<i>Curcuma longa</i>)	200,00	300,00	400,00	500,00	600,00	700,00	800,00	850,00	900,00
2.	Экстракт <i>Piper longum</i>	10,00	15,00	20,00	25,00	30,00	35,00	40,00	42,50	45,00
3.	Экстракт <i>Mentha arvensis</i>	10,00	15,00	20,00	25,00	30,00	35,00	40,00	42,50	45,00
4.	Маннитол	0,00	110,00	88,00	66,00	44,00	39,60	44,00	33,00	66,00
5.	Сукралоза	3,00	6,00	7,20	8,40	9,60	10,80	12,60	13,20	14,40
6.	Повидон	5,00	10,00	12,00	14,00	16,00	18,00	21,00	22,00	24,00
7.	Метилпарабен	0,45	0,90	1,08	1,26	1,44	1,26	1,89	1,98	2,16
8.	Пропилпарабен	0,05	0,10	0,12	0,14	0,16	0,14	0,21	0,22	0,24
9.	Ментол	1,50	3,00	3,60	4,20	4,80	4,20	6,30	6,60	7,20
10.	Ароматизатор «Перечная мята»	15,00	30,00	36,00	42,00	48,00	42,00	63,00	66,00	72,00
11.	Кремния диоксид коллоидный безводный	2,50	5,00	6,00	7,00	8,00	7,00	10,50	11,00	12,00

12.	Магния стеарат	2,50	5,00	6,00	7,00	8,00	7,00	10,50	11,00	12,00
13.	Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,50	5,00	6,00	7,00	8,00	9,00	10,50	11,00	12,00
14.	Триацетин	0,63	1,26	1,51	1,76	2,01	2,26	2,64	2,77	3,02

Освежитель для полости рта содержит гомогенизированные экстракты *Curcuma longa*, *Piper longum* и *Mentha arvensis*, при этом индивидуальные порции *Curcuma longa*, *Piper longum* и *Mentha arvensis* являются продуктами с добавленной стоимостью в нераспознаваемой и физически неотделимой форме и, соответственно, не квалифицируются в качестве биологических ресурсов согласно определению Национального управления по биоразнообразию (NBA).

Экстракты *Curcuma longa*, *Piper longum*, и *Mentha arvensis* были закуплены у различных поставщиков и проверены с целью установления подлинности методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии, посредством физических наблюдений и т. д. Количественное определение отдельных химических компонентов проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), группу химических соединений, то есть танины, алкалоиды, полифенолы, горечи, флавоноиды, сапонины и т. д., квантифицировали различными методами, такими как УФ спектрофотометрия, титриметрия, гравиметрия и т. д. Для проверки на предмет фальсификации экстракты *Curcuma longa*, *Piper longum* и *Mentha arvensis* подвергали различным испытаниям качества (зольность, pH, испытания на наличие микроорганизмов и тяжелых металлов).

Эксперимент 2:

Определение характеристик освежителя для полости рта

Проверка антимикробной и противогрибковой активности освежителя для полости рта

Процедура:

Антимикробную и противогрибковую активность освежителя для полости рта, описанного в настоящем изобретении, определяли посредством проверки на *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* в качестве тестовых

микроорганизмов по сравнению с продуктом, в настоящее время имеющимся на рынке (далее именуемым «Продукт Х»), метанолом и стандартным препаратом, то есть хлоргексидином. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* выращивали в бульоне Лурия-Бертани (бульоне ЛБ), *Candida albicans* — в картофельно-декстрозном бульоне (КД бульоне) до получения культуры 10^6 КОЕ (колониеобразующих единиц) на мл. 100 мкл данной культуры использовали для анализа антимикробной активности.

Готовили 1–4%-й раствор порошкового экстракта посредством растворения экстракта в метиловом спирте, все полученные растворы хранили при температуре 4 °С до дальнейшего использования.

Инокуляция тестовой чашки

Чашки с агаром Мюллера-Хинтона (HiMedia) использовали для проведения испытания на антимикробную активность, чашки с картофельно-декстрозным агаром (Himedia) — для проведения испытания на противогрибковую активность освежителя для полости рта. Чашки с агаром Мюллера-Хинтона с высушенной поверхностью инокулировали посредством распределения суспензии культуры в объеме 100 мкл по поверхности агара. В поверхности агара в инокулированных чашках делали лунки с помощью стерильного сверла для пробок диаметром 8 мм, и в лунки вносили по 100 мкл освежителя для полости рта, имеющегося на рынке продукта, метанола и стандартного хлоргексидина — по три лунки на каждое вещество. Инокулированные чашки держали в холодильнике для предварительной диффузии в течение 30 минут, затем помещали в инкубатор и инкубировали при температуре 37 °С в течение 24 часов и при температуре 30 °С в течение 24 часов в случае грибов.

Имеющийся на рынке продукт, метанол и стандартный хлоргексидин использовали в качестве контролей, освежитель для полости рта (по 55 мг активного ингредиента в таблетке) растворяли в метиловом спирте для получения различных концентраций (от 1 % до 4 %) и использовали в настоящем исследовании.

Результаты:

Антимикробная и противогрибковая активность освежителя для полости рта описаны в таблице 3.

Таблица 3. Антимикробная и противогрибковая активность различных концентраций освежителя для полости рта против *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

	Зона ингибирования (мм)						
Название микроорганизма	Освежитель для полости рта, описанный в настоящем изобретении				Продукт X	Метанол	Хлоргексидин
	1%	2%	3%	4%			
<i>Escherichia coli</i>	14	16	23	25	00	11	15
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	25	25	25	00	11	18
<i>Candida albicans</i>	20	25	25	25	00	11	19

Согласно таблице 3, освежителю для полости рта в концентрации 2 %, 3 % и 4 % соответствовала более значительная зона ингибирования *Staphylococcus aureus* — по 25 мм в каждом случае — по сравнению с метанолом (11 мм) и стандартным препаратом хлоргексидином (18 мм). Освежителю для полости рта в таблетках в концентрации 1 % соответствовала более значительная зона ингибирования *Staphylococcus aureus* (16 мм) по сравнению с метанолом (11 мм) и имеющимся на рынке продуктом (0 мм).

Кроме того, освежителю для полости рта в концентрации 3 % и 4 % соответствовала более значительная зона ингибирования *E. coli* (23 мм и 25 мм соответственно) по сравнению с метанолом (11 мм) и стандартным препаратом хлоргексидином (15 мм). Освежителю для полости рта в концентрации 2 % и 3 % соответствовала более значительная зона ингибирования *E. coli* (14 мм и 16 мм соответственно) по сравнению с метанолом (11 мм) и имеющимся на рынке продуктом (0 мм).

Освежитель для полости рта проявлял активность против *Candida albicans* даже в более низкой концентрации 1 %, которой соответствовала значительная зона ингибирования 20 мм по сравнению со стандартным препаратом хлоргексидином

(19 мм). Освежителю для полости рта во всех концентрациях, то есть 1 %, 2 %, 3 % и 4 %, соответствовала более значительная зона ингибирования *Candida albicans* (20 мм, 25 мм, 25 мм и 25 мм соответственно) по сравнению с метанолом (11 мм) и стандартным препаратом хлоргексидином (19 мм) и имеющимся на рынке продуктом (0 мм).

Продукт X не проявил какой-либо антимикробной и противогрибковой активности.

Согласно полученным результатам, освежитель для полости рта, описанный в настоящем изобретении, обладает антимикробным и противогрибковым действием.

Эксперимент 3:

Проводили эксперименты для определения стабильности различных партий освежителя для полости рта, описанного в настоящем изобретении. Результаты представлены в таблицах 4–7.

Исследование стабильности (физические данные):

Номер партии: АНРЛ/АУТАВ/1514/011, упаковка: полиэтилен высокой плотности (ПЭВП)

Таблица 4

Параметры	Условия						
	Исходный уровень	1М	2М	3М		6М	
		40 °C/ отн. вл. 75 %	40 °C/ отн. вл. 75 %	30 °C/ отн. вл. 65 %	40 °C/ отн. вл. 75 %	30 °C/ отн. вл. 65 %	40 °C/ отн. вл. 75 %
Описание	Таблетка желтого цвета с единичными вкраплениями от красноватого до черного цвета, выпуклая с одной стороны и с тиснением 'Z' с другой стороны, покрытая пленочной оболочкой	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Толщина (мм)	4,00-4,10	3,97-4,00	3,97-4,00	3,90-4,00	3,90-4,00	3,90-4,00	3,90-4,10
Потери при высушивании (%)	3,23	3,28	3,60	2,80	2,73	3,60	3,20

ВЫВОДЫ. На основании вышеприведенных данных по стабильности наблюдается отсутствие изменения толщины таблетки в течение исследования стабильности и изменение потерь при высушивании лишь на ± 1 % в течение 6 месяцев. Отмечена стабильность таблетки в упаковке из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), какие-либо особые условия хранения не требуются.

Номер партии: АНРЛ/АУТАВ/1514/011, упаковка: поливинилиденхлорид (ПВДХ)

Таблица 5

Параметры	Условия						
	Исходный уровень	1М	2М	3М		6М	
		40 °C/отн. вл. 75 %	40 °C/отн. вл. 75 %	30 °C/отн. вл. 65 %	40 °C/отн. вл. 75 %	30 °C/отн. вл. 65 %	40 °C/отн. вл. 75 %
Описание	Таблетка желтого цвета с единичными вкраплениями от красноватого до черного цвета, выпуклая с одной стороны и с тиснением 'A' с другой стороны, покрытая пленочной оболочкой	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Небольшое изменение цвета	Небольшое изменение цвета
Толщина (мм)	4,00-4,10	4,00-4,10	4,05-4,08	3,93-3,99	3,90-4,00	3,95-3,99	4,00-4,10
Потери при высушивании (%)	3,23	4,12	4,90	3,43	3,91	3,78	3,23

ВЫВОДЫ. На основании вышеприведенных данных по стабильности наблюдается отсутствие изменения толщины таблетки в течение исследования стабильности и изменение потерь при высушивании лишь на 3 % при небольшом изменении цвета в течение 6 месяцев. Отмечена стабильность таблетки, во избежание физических изменений требуется хранение в условиях низкой влажности.

Таким образом, для продукта в упаковке из поливинилиденхлорида (ПВДХ) рекомендуются следующие указания по хранению:
«Хранить в прохладном сухом месте, защищенном от попадания прямых солнечных лучей».

Исследование стабильности (химические данные)

Номер партии: АНРЛ/АУТАВ/1514/011, упаковка: полиэтилен высокой плотности (ПЭВП)

Таблица 6

Параметры		Условия						
	Пределы	Исходный уровень	1М	2М	3М		6М	
			40 °C/отн. вл. 75 %	40 °C/отн. вл. 75 %	30 °C/отн. вл. 65 %	40 °C/отн. вл. 75 %	30 °C/отн. вл. 65 %	40 °C/отн. вл. 75 %
Подлинность методом ВЭТСХ	Основная полоса куркумина должна наблюдаться при коэффициенте удерживания 0,45 ($\pm 0,1$)	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Анализ всех куркуминоидов (% масс.)	Не менее 4,00	6,91	7,17	6,90,	6,74	6,86	5,73	5,99
Испытание на наличие микроорганизмов								
Совокупное кол-во аэробных микроорганизмов (КОЕ/г)	Не более 1000	Соотв.	Не применимо		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Совокупное объединенное кол-во дрожжевых/плесенных грибов (КОЕ/г)	Не более 100	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Escherichia coli	Отсутствует	Соотв.		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Salmonella	Отсутствует	Соотв.		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Pseudomonas aeruginosa	Отсутствует	Соотв.		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Staphylococcus aureus	Отсутствует	Соотв.		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Испытание на наличие тяжелых металлов							
Мышьяк	Не более 5,0	Соотв.	Не применимо				
Кадмий	Не более 1,0	Соотв.					
Свинец	Не более 10,0	Соотв.					
Ртуть	Не более 1,0	Соотв.					

ВЫВОДЫ. На основании вышеприведенных данных по стабильности результаты анализа состава, описанного в настоящем изобретении, не выходили за установленные пределы в течение исследования стабильности длительностью шесть месяцев. По состоянию на конец 6-месячного исследования рост микроорганизмов не наблюдался. Таким образом, можно сделать вывод, что состав, описанный в настоящем изобретении, является химически стабильным.

Номер партии: АНРЛ/АУТАВ/1514/011, упаковка: ПВДХ

Таблица 7

Параметры		Условия						
		Исходный уровень	1М	2М	3М		6М	
	Пределы		40 °С/отн. вл. 75 %	40 °С/отн. вл. 75 %	30 °С/отн. вл. 65 %	40 °С/отн. вл. 75 %	30 °С/отн. вл. 65 %	40 °С/отн. вл. 75 %
Подлинность методом ВЭТСХ	Основная полоса куркумина должна наблюдаться при коэффициенте	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.

	удерживания 0,45 (±0,1)							
Анализ всех куркуминоидов (% масс.)	Не менее 4,00	6,91	7,05	6,86	7,14	7,16	5,84	5,63
Испытание на наличие микроорганизмов								
Совокупное количество аэробных микроорганизмов (КОЕ/г)	Не более 1000	Соотв.	Не применимо		Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Совокупное объединенное количество дрожжевых/плесенных грибков (КОЕ/г)	Не более 100	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Escherichia coli	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Salmonella	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Pseudomonas aeruginosa	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Staphylococcus aureus	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Испытание на наличие тяжелых металлов								
Мышьяк	Не более 5,0	Соотв.	Не применимо					
Кадмий	Не более 1,0	Соотв.						
Свинец	Не более 10,0	Соотв.						
Ртуть	Не более 1,0	Соотв.						

ВЫВОДЫ. На основании вышеприведенных данных по стабильности результаты анализа состава, описанного в настоящем изобретении, в упаковке из ПВДХ не выходили за установленные пределы в течение исследования стабильности длительностью шесть месяцев. Содержание микроорганизмов и тяжелых металлов также было в пределах нормы. Таким образом, можно сделать вывод, что состав, описанный в настоящем изобретении, является химически стабильным в упаковке из ПВДХ.

Общие выводы.

Состав, описанный в настоящем изобретении, является физически стабильным в контейнере из ПЭВП и упаковке из ПВДХ. Несмотря на небольшое изменение цвета в упаковке из ПВДХ по состоянию на конец 6-месячного исследования, продукт проявил химическую стабильность. Кроме того, по состоянию на конец 6-месячного исследования отсутствовал рост микроорганизмов как в контейнере из ПЭВП, так и в упаковке из ПВДХ. Таким образом, состав, описанный в настоящем изобретении, является стабильным в контейнере из ПЭВП и упаковке из ПВДХ. Рекомендуются следующие указания по хранению состава, описанного в настоящем изобретении, в упаковке из ПВДХ: **«Хранить в прохладном сухом месте, защищенном от попадания прямых солнечных лучей».**

Эксперимент 4

Оценка эффективности и безопасности освежителя для полости рта у пациентов, страдающих галитозом:

(Номер в реестре клинических исследований Индии (CTRI): CTRI/2015/07/006058, дата регистрации: 31.07.2015)

Для участия в исследовании были отобраны 54 пациента мужского и женского пола в возрасте 18–54 года, страдающих галитозом умеренной и тяжелой степени (по данным анализатора неприятного запаха изо рта). Шесть пациентов из 54 не соответствовали критериям включения/исключения и не были включены в исследование. Пациентов обследовали для оценки общего состояния здоровья, систем органов и ротовой полости. У каждого пациента собрали анамнез, включая сведения о сопутствующих заболеваниях/приеме препаратов, а также каких-либо перенесенных инфекциях за последние 6 месяцев с указанием длительности и степени тяжести. Пациентов

опросили на предмет использования антибиотиков, антимикробных и болеутоляющих препаратов, противовоспалительных средств, средств для полоскания рта, освежителей для полости рта (леденцов/таблеток) и зубной пасты для снижения чувствительности зубов в течение 1 месяца до скринингового визита.

Галитоз (неприятный запах изо рта) также измеряли по шкале органолептической оценки: 0 = отсутствие ощутимого запаха, 1 = едва заметный запах, 2 = легкий, но явно заметный запах, 3 = умеренный запах, 4 = сильный запах и 5 = чрезвычайно неприятный запах. Кроме того, галитоз (неприятный запах изо рта) измеряли с помощью анализатора неприятного запаха изо рта по следующей шкале: 0 = отсутствие галитоза, 1 = легкий галитоз, 2 = умеренный галитоз и 3 = тяжелый галитоз.

Из 48 пациентов 47 пациентов успешно завершили участие в исследовании, 1 пациент вышел из исследования досрочно. Все участники исследования принимали по 2 таблетки освежителя для полости рта внутрь четыре раза в день (то есть 2 таблетки после завтрака, 2 таблетки после обеда, 2 таблетки после вечернего чая/перекуса и 2 таблетки после ужина) в течение 60 дней.

Всем участникам исследования давали следующие инструкции по применению освежителя для полости рта: положить 2 таблетки на язык и рассасывать до полного растворения. Дозировку освежителя для полости рта корректировали с минимум 1 таблетки два раза в день до максимум 2 таблеток 4 раза в день в зависимости от переносимости состава пациентом. С дня 60 по день 75 участники исследования не использовали освежитель для полости рта согласно полученным указаниям, после чего приходили на визит в рамках последующего наблюдения в день 75 (последний визит в рамках исследования) для оценки на предмет рецидива/повторного проявления галитоза.

В конце периода лечения (60 дней) наблюдалось статистически значимое облегчение галитоза по данным оценки с использованием анализатора неприятного запаха изо рта и органолептической шкалы. В конце лечения наблюдалось статистически значимое уменьшение гингивита согласно данным оценки по индексу гингивита Силнесс-Лоу. Кроме того, в конце лечения наблюдалось статистически значимое уменьшение налета согласно данным оценки по индексу Кигли-Хайна, модифицированному Турески.

У некоторых пациентов отмечалась сезонная боль в горле легкой тяжести и легкий кашель (в период исследования), которые разрешились после применения освежителя для полости рта. Пациентам не потребовалось другое лечение, кроме освежителя для полости рта, что указывает на полезный эффект освежителя для полости рта при таких симптомах, как боль в горле и кашель.

Даже после двух месяцев непрерывного применения освежителя для полости рта ни один из пациентов не отметил окрашивание зубов. В конце исследования у всех пациентов наблюдалось хорошее самочувствие и небольшое улучшение качества жизни.

Согласно полученным данным, ни один из пациентов не жаловался на неприятный вкус освежителя для полости рта. В начале исследования 1 пациент отметил чувство жжения и сухость во рту после использования освежителя для полости рта, однако, данный пациент не прекратил использование освежителя, и проблема разрешилась без какого-либо дополнительного лечения. В конце периода лечения ни один из пациентов не жаловался на ощущение жжения и сухость во рту после использования исследуемого препарата.

В день 60 врач и пациент проводили глобальную оценку общего улучшения. Согласно глобальной оценке общего улучшения, проведенной врачом и пациентом, отличные результаты наблюдались у 44 пациентов (95,7 %), хорошие — у 2 пациентов (4,3 %). Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8. Глобальная оценка переносимости препарата

Оценка	оценка врача в день 60		оценка пациента в день 60	
	Количество случаев # (N=46)	Процент (%)	Количество случаев # (N=46)	Процент (%)
Отличная переносимость	41	89,1	41	89,1
Хорошая переносимость	05	10,9	05	10,9
Удовлетворительная переносимость	-	-	-	-
Плохая переносимость	-	-	-	-

На основании результатов исследования можно сделать вывод, что освежитель для полости рта, описанный в настоящем изобретении, является безопасным и эффективным средством облегчения галитоза, гингивита и устранения зубного налета. Даже после прекращения лечения на 15 дней рецидивы галитоза отсутствовали. Отмечена также эффективность освежителя для полости рта при боли в горле, кашле и простуде. Поскольку освежитель для полости рта содержит *Curcuma longa* в качестве основного ингредиента, длительное применение данного состава может способствовать улучшению качества жизни.

ТЕХНИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

Настоящее изобретение, описанное выше, имеет несколько технических преимуществ, включая, среди прочего, внедрение:

- освежителя для полости рта с быстрым началом действия;
- освежителя для полости рта для облегчения симптомов простуды, боли в горле, кашля и бронхита;
- освежителя для полости рта, который также можно использовать в качестве восстанавливающего средства и иммуномодулятора; а также

- процесса производства освежителя для полости рта без каких-либо серьезных побочных эффектов.

Варианты осуществления настоящего изобретения, описанные выше, а также различные его свойства и преимущества, объясняются с учетом того, что представленные варианты не имеют ограничивающего характера. Описания хорошо известных аспектов, компонентов и методов молекулярной биологии опущены во избежание ненужного усложнения вариантов осуществления изобретения.

Представленное выше описание полностью раскрывает суть конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, что позволяет другим специалистам, с применением имеющихся знаний, свободно изменять и/или адаптировать эти варианты для различных применений без отклонения от общей концепции, таким образом, упомянутая адаптация или модификация рассматриваются как эквиваленты описанных вариантов осуществления изобретения. Следует учитывать, что фразы и термины, использованные в настоящем описании, не имеют ограничивающего характера. Соответственно, хотя приведенные варианты названы предпочтительными, компетентным специалистам очевидно, что их можно реализовать с изменениями без отступления от существа и объема настоящего изобретения. Кроме того, следует особо отметить, что данный документ представляет собой разъяснение настоящего изобретения и никак не ограничивает область его применения.

Несмотря на описание и иллюстрирование принципов настоящего изобретения со ссылкой на приведенные варианты осуществления, следует понимать, что приведенные варианты осуществления изобретения могут быть изменены по части компоновки и деталей без отхода от сущности таких принципов.

В описании сделан значительный акцент на отдельных особенностях настоящего изобретения, однако, возможны любые модификации, и предпочтительные варианты осуществления могут быть изменены без отступления от принципов данного изобретения. Эти и другие модификации характера настоящего изобретения или предпочтительных вариантов его осуществления являются очевидными для компетентных специалистов с учетом вышеизложенной информации, в силу чего следует особо отметить, что данный документ представляет собой разъяснение настоящего изобретения и никак не ограничивает область его применения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Освежитель для полости рта, содержащий:

- i) *Curcuma longa*;
- ii) *Piper longum*;
- iii) *Mentha arvensis*; а также
- iv) по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель.

2. Освежитель для полости рта, содержащий:

- i) экстракт *Curcuma longa* в количестве от 0,05 до 85,0 % относительно совокупного веса состава;
- ii) экстракт *Piper longum* в количестве от 0,005 до 5,0 % относительно совокупного веса состава;
- iii) экстракт *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 5,0 % относительно совокупного веса состава; а также
- iv) по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель в количестве от 0,1 до 90 % относительно совокупного веса состава.

3. Освежитель для полости рта, содержащий:

- i) этилацетатный экстракт *Curcuma longa* в количестве от 0,05 до 85,0 % относительно совокупного веса состава;
где упомянутый экстракт *Curcuma longa* содержит не менее 5 % куркуминоидов;
- ii) водно-спиртовой экстракт *Piper longum* в количестве от 0,005 до 5,0 % относительно совокупного веса состава;
где упомянутый экстракт *Piper longum* содержит не менее 1 % пиперина;
- iii) водно-спиртовой экстракт *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 5,0 % относительно совокупного веса состава;
где упомянутый экстракт *Mentha arvensis* содержит не менее 0,5 % совокупного летучего масла;
- iv) по крайней мере один разбавитель, выбранный из группы, включающей маннитол, сукралозу, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, декстрин, мальтит и изомальт, в количестве от 0,1 до 90 % относительно совокупного веса состава;

- v) по крайней мере один подсластитель, выбранный из группы, включающей сукралозу, ацесульфам калия, неотам, сахарин натрия, сахарозу, аспартам, экстракт стевии, стевииоловый гликозид и любой подсластитель, полученный из стевии, в количестве от 1,0 до 2,0 % относительно совокупного веса состава;
- vi) по крайней мере одно связующее вещество, выбранное из группы, включающей повидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, аравийскую камедь, альгинат, натрия карбоксиметилцеллюлозу и кальция карбоксиметилцеллюлозу, в количестве от 1,5 до 3,0 % относительно совокупного веса состава;
- vii) по крайней мере один консервант, выбранный из группы, включающей метилпарабен, пропилпарабен, этилпарабен, бутилпарабен и натрия бензоат, в количестве от 0,015 до 0,30 % относительно совокупного веса состава;
- viii) фармацевтически приемлемую жидкую среду, выбранную из группы, включающей дихлорметан и изопропиловый спирт в соотношении 90:10;
- ix) по крайней мере один фармацевтически приемлемый ароматизатор, выбранный из группы, включающей ментол, перечную мяту, лимон, фенхель, мед, мультифрукт, апельсин, ананас, малину, клубнику, ваниль, шоколад и кардамон, в количестве от 0,35 до 6,0 % относительно совокупного веса состава;
- x) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое смазывающее вещество, выбранное из группы, включающей магния стеарат, кальция стеарат, стеариновую кислоту, глицерил пальмитостеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия стеарилфумарат и глицерилмоностеарат, в количестве от 0,50 до 1,20 % относительно совокупного веса состава;
- xi) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое скользящее вещество, выбранное из группы, включающей кремния диоксид коллоидный безводный, в количестве от 0,50 до 1,20 % относительно совокупного веса состава;
- xii) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое пленкообразующее средство, выбранное из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, повидон и поливиниловый спирт, в количестве от 0,8 до 1,2 % относительно совокупного веса состава; а также
- xiii) по крайней мере один фармацевтически приемлемый пластификатор, выбранный из группы, включающей, среди прочего, триацетин, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полисорбаты твин, в количестве от 0,2 до 0,3 % относительно совокупного веса состава.

4. Состав по пункту 2, где наполнитель включает смесь из маннитола, сукралозы, повидона, метилпарабена, пропилпарабена, ментола, ароматизатора «Перечная мята», кремния диоксида коллоидного безводного, магния стеарата, гидроксипропилметилцеллюлозы и триацетина.
5. Состав по пункту 2, где указанный состав также включает по крайней мере одно фармацевтически приемлемое дезинтегрирующее вещество, выбранное из группы, включающей кросповидон, кроскармеллозу натрия, натрия крахмалгликолят, крахмал, кремния диоксид коллоидный безводный, в количестве от 4,0 до 6,0 % относительно совокупного веса состава.
6. Процесс приготовления освежителя для полости рта в форме таблеток, включающий:
 - просеивание по отдельности с последующим смешиванием по крайней мере одного подсластителя, по крайней мере одного разбавителя, этилацетатного экстракта *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта *Piper longum* и водно-спиртового экстракта *Mentha arvensis* через сито с отверстиями размером от 75 до 425 микрон для формирования первой гомогенизированной смеси; где подсластитель геометрически смешивают с разбавителем;
 - отдельное приготовление первой смеси, включающей изопропиловый спирт и очищенную воду в предварительно заданном соотношении, где упомянутое предварительное заданное соотношение составляет 90:10;
 - приготовление второй смеси, включающей по крайней мере одно связующее вещество и по крайней мере один консервант, с последующим растворением в упомянутой первой смеси для получения упомянутой второй смеси;
 - смешивание упомянутой первой гомогенизированной смеси со второй смесью для получения второй гомогенизированной смеси и гранулирование упомянутой второй гомогенизированной смеси для получения гранул с последующим их высушиванием при температуре в диапазоне от 40 °C до 70 °C и просеиванием через сито с отверстиями размером 850 микрон для получения сухих гранул;
 - просеивание через сито с отверстиями размером от 75 до 425 микрон и добавление по крайней мере одного ароматизатора и по крайней мере одного скользящего вещества для получения третьей смеси;

- отдельное просеивание по крайней мере одного смазывающего вещества через сито с отверстиями размером от 75 до 425 микрон с последующим добавлением и смешиванием упомянутой третьей смеси и упомянутых сухих гранул для получения смеси для таблетирования;
 - прессование упомянутой смеси для таблетирования для получения таблеток; а также
 - приготовление покрывающего раствора посредством растворения по крайней мере одного фармацевтически приемлемого пленкообразующего полимера и по крайней мере одного фармацевтически приемлемого пластификатора в фармацевтически приемлемой жидкой среде и покрытие упомянутых таблеток упомянутой покрывающей средой для получения освежителя для полости рта.
7. Процесс по пункту 6, где в качестве упомянутого пластификатора используется по крайней мере один пластификатор, выбранный из группы, включающей триацетин, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и полисорбаты твин, в количестве от 0,2 до 0,3 % относительно совокупного веса состава.
8. Процесс по пункту 6, где упомянутые гранулы имеют предварительно заданный размер в диапазоне от 425 до 1180 микрон.