

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034493**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.13
- (21) Номер заявки
201790974
- (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**
- (43) **2017.12.29**
- (86) **PCT/IB2015/059544**
- (87) **WO 2016/092518 2016.06.16**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
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)**
- (56) **US-A1-20070116652**
MH5/289A: Maajoon Falaasfa Deegar;
Knowledge known since: 200 years (Source:
www.tkdI.res.in). Whole document
D3: MH2/278X: Dawa Baraae Ghazeedadie-
Sag; Knowledge known since: 1000 years (Source:
www.tkdI.res.in). Whole document

- (57) В изобретении описан состав освежителя для полости рта, содержащий этилацетатный экстракт корневищ *Cucuma longa*, водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* и водно-спиртовой экстракт листьев *Mentha arvensis*. Кроме того, в состав освежителя 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 скользкое вещество, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое пленкообразующее средство, по крайней мере один фармацевтически приемлемый пластификатор. В изобретении также описан способ приготовления состава освежителя для полости рта. Освежитель для полости рта облегчает галитоз, простуду, кашель, боль в горле и симптомы бронхита, а также действует в качестве восстанавливающего средства и иммуномодулятора при длительном применении.

B1**034493****034493****B1**

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к освежителям для полости рта.

Предпосылки создания изобретения

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 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. Среди других методов лечения - механический, т.е. удаление зубного камня, выравнивание поверхности корней зубов, чистка корневых карманов и языка, а также химический, т.е. 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 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.

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.

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.

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.

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.

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

Сущность изобретения

В настоящем изобретении описан состав освежителя для полости рта, действующий как восстанавливающее средство и иммуномодулятор, содержащий этилацетатный экстракт корневищ *Curcuma longa*, водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* и водно-спиртовой экстракт листьев *Mentha arvensis*. Кроме того, в состав освежителя 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 одно фармацевтически приемлемое дезинтегрирующее средство, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое смазывающее вещество, по крайней мере одно фармацевтически приемлемое скользкое 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 описан способ приготовления состава освежителя для полости рта. Способ включает просеивание по отдельности подсластителя, разбавителя, этилацетатного экстракта корневищ *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта плодов *Piper longum* и водно-спиртового экстракта листьев *Mentha arvensis* через сито. Затем подсластитель геометрически смешивают с разбавителем, после чего добавляют этилацетатный экстракт корневищ *Curcuma longa*, водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* и водно-спиртовой экстракт листьев *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 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 мкм) 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 мкм) 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.

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.

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 галитоза при минимальных побочных эффектах.

В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предлагается состав освежителя для полости рта, имеющий антимикробную и противогрибковую активность и предназначенный для использования при лечении галитоза, боли в горле, кашля и простуды, содержащий:

i) этилацетатный экстракт корневищ *Curcuma longa* в количестве от 0,05 до 85,0% относительно совокупного веса состава, где упомянутый экстракт корневищ *Curcuma longa* содержит не менее 5% куркуминоидов;

ii) водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава, где упомянутый экстракт плодов *Piper longum* содержит не менее 1% пиперина;

iii) водно-спиртовой экстракт листьев *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава, где упомянутый экстракт листьев *Mentha arvensis* содержит не менее 0,5% совокупного летучего масла; и

iv) по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель в количестве от 0,1 до 90% относительно совокупного веса состава.

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. *Mentha arvensis* произрастает в 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, 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 корневищ *Curcuma longa* в количестве от 0,05 до 85,0% относительно совокупного веса состава;

где упомянутый экстракт корневищ *Curcuma longa* содержит не менее 5% куркуминоидов;

ii) водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава;

где упомянутый экстракт плодов *Piper longum* содержит не менее 1% пиперина;

iii) водно-спиртовой экстракт листьев *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава;

где упомянутый экстракт листьев *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;

x) 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, состоящей из маннита, сукралозы, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, декстрина, мальтита и изомальта, при этом на долю разбавителя приходится от 0,1 до 90,0% от совокупного веса состава.

Обычно подсластитель можно выбрать из группы, состоящей из сукралозы, ацесульфамата калия, неотама, сахарина натрия, сахарозы, аспартама и любого подсластителя, полученного из стевии, включая экстракты стевии и стевииоловый гликозид, при этом на долю подсластителя приходится от 1,0 до 2,0% от совокупного веса состава.

Обычно связующее вещество можно выбрать из группы, состоящей из повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, крахмала, аравийской камеди, альгината, натрия карбоксиметилцеллюлозы и кальция карбоксиметилцеллюлозы, при этом на долю связующего вещества приходится от 1,5 до 3,0% от совокупного веса состава.

Обычно консервант можно выбрать из группы, состоящей из метилпарабена, пропилпарабена, этилпарабена, бутилпарабена и натрия бензоата, при этом на долю консерванта приходится от 0,015 до 0,30% от совокупного веса состава.

Обычно жидкую среду можно выбрать из группы, состоящей из изопропилового спирта, дихлорметана и этанола.

Обычно ароматизатор можно выбрать из группы, состоящей из ментола, перечной мяты, лимона, фенхеля, меда, мультифрукта, апельсина, ананаса, малины, клубники, ванили, шоколада и кардамона, при этом на долю ароматизатора приходится от 0,35 до 6,0% от совокупного веса состава.

Обычно смазывающее вещество можно выбрать из группы, состоящей из магния стеарата, кальция стеарата, стеариновой кислоты, глицерилпальмитостеарата, кремния диоксида коллоидного безводного, натрия стеарилфумарата и глицерилмоностеарата, 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, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия, натрия крахмалгликолята, крахмала и кремния диоксида коллоидного безводного, при этом на долю фармацевтически приемлемых дезинтегрирующих средств приходится от 4,0 до 6,0% от совокупного веса состава.

Обычно фармацевтически приемлемое скользящее вещество может представлять собой 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, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, повидона и поливинилового спирта, при этом на долю фармацевтически приемлемых пленкообразующих средств приходится от 0,8 до 1,2% от совокупного веса состава.

Обычно фармацевтически приемлемый пластификатор можно выбрать из группы, состоящей из триацетина, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и полисорбатов 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 способ приготовления освежителя для полости рта в форме таблеток, либо спрея, 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, масляную дисперсию, диспергируемые в воде гранулы, микроэмульсию, спрей, средство для полоскания рта, сироп и т.п.

Способ включает просеивание по отдельности подсластителя, разбавителя, этилацетатного экстракта корневищ *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта плодов *Piper longum* и водно-спиртового экстракта листьев *Mentha arvensis* через сито с отверстиями размером 425 мкм. Затем подсластитель геометрически смешивают с разбавителем, после чего добавляют этилацетатный экстракт корневищ *Curcuma longa*, водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* и водно-спиртовой экстракт листьев *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 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 до 70°C до достижения потерь при высушивании от 1,5 до 4%, а затем просеивают через сито с отверстиями размером 850 мкм для получения сухих гранул.

Ароматизаторы и скользящее вещество просеивают через сито (с размером отверстий 425 мкм) 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 мкм) и смешивают с четвертой смесью. Данную четвертую смесь пресуют 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. Способ включает добавление этилацетатного экстракта корневищ *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта плодов *Piper longum* и водно-спиртового экстракта листьев *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.

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 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 полученные результаты - экстраполировать на промышленный/коммерческий уровень.

Эксперимент 1.

Освежитель для полости рта в форме таблеток готовили из ингредиентов, описанных в настоящем изобретении, в различных соответствующих количествах, указанных в табл. 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

№	Ингредиенты в мг/таб.	№ эксперимента							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Экстракт <i>Curcuma longa</i>	0,10	1,00	10,00	25,00	50,00	75,00	100,00	150,00
2.	Экстракт <i>Piper longum</i>	0,01	0,05	0,50	1,25	2,50	3,75	5,00	7,50
3.	Экстракт <i>Mentha arvensis</i>	0,01	0,05	0,50	1,25	2,50	3,75	5,00	7,50
4.	Маннитол	219,89	218,90	209,00	192,50	165,00	137,50	110,00	55,00
5.	Сукралоза	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
6.	Повидон	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
7.	Метилпарабен	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45	0,45
8.	Пропилпарабен	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
9.	Ментол	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
10.	Ароматизатор «Перечная мята»	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
11.	Кремния диоксид коллоидный безводный	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
12.	Магния стеарат	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
13.	Гидроксипропилметилцеллюлоза	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
14.	Триацетин	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63	0,63

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 поставщи-

ков 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, т.е. 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, рН, 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 X"), метанолом и стандартным препаратом, т.е. 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 1 мл. 100 мкл данной культуры использовали для анализа антимикробной активности.

Готовили 1-4% раствор порошкового экстракта посредством растворения экстракта в метиловом спирте, все полученные растворы хранили при температуре 4°C 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 мин, затем помещали в инкубатор и инкубировали при температуре 37°C в течение 24 ч и при температуре 30°C в течение 24 ч 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 табл. 3.

Таблица 3

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

Название микроорганизма	Зона ингибирования (мм)						
	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 табл. 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 значи-

тельная 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, т.е. 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 табл. 4-7.

Исследование стабильности (физические данные):

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

Таблица 4

Параметры	Исходный уровень	Условия					
		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 $\pm 1\%$ 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	Условия					
		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.	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	Пределы	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 %
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.
<i>Escherichia coli</i>	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Salmonella</i>	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Staphylococcus aureus</i>	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	Пределы	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 %
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	7,05	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 грибов (КОЕ/г)	Не более 100	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Escherichia coli</i>	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Salmonella</i>	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Отсутствует	Соотв.			Соотв.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
<i>Staphylococcus aureus</i>	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, опи-

санный 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 (т.е. 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 таблеткой 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 неприемлемый 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 табл. 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. Состав освежителя для полости рта, имеющий антимикробную и противогрибковую активность и предназначенный для использования при лечении галитоза, боли в горле, кашля и простуды, содержащий:

i) этилацетатный экстракт корневищ *Curcuma longa* в количестве от 0,05 до 85,0% относительно совокупного веса состава, где упомянутый экстракт корневищ *Curcuma longa* содержит не менее 5% куркуминоидов;

ii) водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава, где упомянутый экстракт плодов *Piper longum* содержит не менее 1% пиперина;

iii) водно-спиртовой экстракт листьев *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава, где упомянутый экстракт листьев *Mentha arvensis* содержит не менее 0,5% совокупного летучего масла; и

iv) по крайней мере один фармацевтически приемлемый наполнитель в количестве от 0,1 до 90% относительно совокупного веса состава.

2. Состав освежителя для полости рта по п. 1, содержащий:

i) этилацетатный экстракт корневищ *Curcuma longa* в количестве от 0,05 до 85,0% относительно совокупного веса состава;

где упомянутый экстракт корневищ *Curcuma longa* содержит не менее 5% куркуминоидов;

ii) водно-спиртовой экстракт плодов *Piper longum* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава;

где упомянутый экстракт плодов *Piper longum* содержит не менее 1% пиперина;

iii) водно-спиртовой экстракт листьев *Mentha arvensis* в количестве от 0,005 до 5,0% относительно совокупного веса состава;

где упомянутый экстракт листьев *Mentha arvensis* содержит не менее 0,5% совокупного летучего масла;

iv) по крайней мере один разбавитель, выбранный из группы, состоящей из маннита, сукралозы, лактозы, микрокристаллической целлюлозы, декстрина, мальтита и изомальта, в количестве от 0,1 до 90% относительно совокупного веса состава;

v) по крайней мере один подсластитель, выбранный из группы, состоящей из сукралозы, ацесульфата калия, неотама, сахарина натрия, сахарозы, аспартама и любого подсластителя, полученного из стевии, включая экстракты стевии и стевииоловый гликозид, в количестве от 1,0 до 2,0% относительно совокупного веса состава;

vi) по крайней мере одно связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из повидона, гидроксиметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, крахмала, арабийской камеди, альгината, натрия карбоксиметилцеллюлозы и кальция карбоксиметилцеллюлозы, в количестве от 1,5 до 3,0% относительно совокупного веса состава;

vii) по крайней мере один консервант, выбранный из группы, состоящей из метилпарабена, пропилпарабена, этилпарабена, бутилпарабена и натрия бензоата, в количестве от 0,015 до 0,30% относительно совокупного веса состава;

viii) фармацевтически приемлемую жидкую среду, выбранную из группы, состоящей из дихлорметана, изопропилового спирта и воды;

ix) по крайней мере один фармацевтически приемлемый ароматизатор, выбранный из группы, состоящей из ментола, перечной мяты, лимона, фенхеля, меда, мультифрукта, апельсина, ананаса, малины, клубники, ванили, шоколада и кардамона, в количестве от 0,35 до 6,0% относительно совокупного веса состава;

x) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое смазывающее вещество, выбранное из группы, состоящей из магния стеарата, кальция стеарата, стеариновой кислоты, глицерилпальмитостеарата, кремния диоксида коллоидного безводного, натрия стеарилфумарата и глицерилмоностеарата, в количестве от 0,50 до 1,20% относительно совокупного веса состава;

xi) по крайней мере одно фармацевтически приемлемое скользящее вещество, представляющее собой 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, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, повидона и поливинилового спирта, в количестве от 0,8 до 1,2% относительно совокупного веса состава;

xiii) по крайней мере один фармацевтически приемлемый пластификатор, выбранный из группы, состоящей из триацетина, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и полисорбатов твин, в количестве от 0,2 до 0,3% относительно совокупного веса состава.

3. Состав по п. 1, где наполнитель включает смесь из маннита, сукралозы, повидона, метилпарабена, пропилпарабена, ментола, ароматизатора Перечная мята, кремния диоксида коллоидного безводного, магния стеарата, гидроксипропилметилцеллюлозы и триацетина.

4. Состав по п.1, где указанный состав дополнительно включает по крайней мере одно фармацевтически приемлемое дезинтегрирующее вещество, выбранное из группы, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия, натрия крахмалгликолята, крахмала, кремния диоксида коллоидного безводного, в количестве от 4,0 до 6,0% относительно совокупного веса состава.

5. Способ приготовления состава освежителя для полости рта по п.1 в форме таблеток, включающий

просеивание по отдельности с последующим смешиванием по крайней мере одного подсластителя, по крайней мере одного разбавителя, этилацетатного экстракта корневищ *Curcuma longa*, водно-спиртового экстракта плодов *Piper longum* и водно-спиртового экстракта листьев *Mentha arvensis* через сито с отверстиями размером от 75 до 425 мкм для формирования первой гомогенизированной смеси; где подсластитель геометрически смешивают с разбавителем;

отдельное приготовление первой смеси, включающей изопропиловый спирт и очищенную воду в предварительном заданном соотношении, где упомянутое предварительно заданное соотношение составляет 90:10;

добавление по крайней мере одного связующего вещества и по крайней мере одного консерванта в упомянутую первую смесь и растворение в ней для получения 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 до 70°C и просеиванием через сито с отверстиями размером 850 мкм для получения сухих гранул;

просеивание по крайней мере одного ароматизатора и по крайней мере одного скользящего вещества через сито с отверстиями размером от 75 до 425 мкм и смешивание их для получения третьей смеси;

отдельное просеивание по крайней мере одного смазывающего вещества через сито с отверстиями размером от 75 до 425 мкм 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 и

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 в форме таблеток с покрытием.

6. Способ по п.5, где упомянутый пластификатор представляет собой по крайней мере одно вещество, выбранное из группы, состоящей из триацетина, глицерина, пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и полисорбатов твин, в количестве от 0,2 до 0,3% относительно совокупного веса таблетки с покрытием.

7. Способ по п.5, где упомянутые гранулы перед высушиванием и просеиванием имеют предварительно заданный размер в диапазоне от 425 до 1180 мкм.

