

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390684 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.19

(22) Дата подачи заявки
2021.08.23

(51) Int. Cl. A61K 36/76 (2006.01)
A61K 129/00 (2006.01)
B01D 11/02 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ
ПОЛОСТИ РТА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 2020128107

(32) 2020.08.24

(33) RU

(86) PCT/RU2021/050275

(87) WO 2022/045933 2022.03.03

(71) Заявитель:

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВДС" (RU)

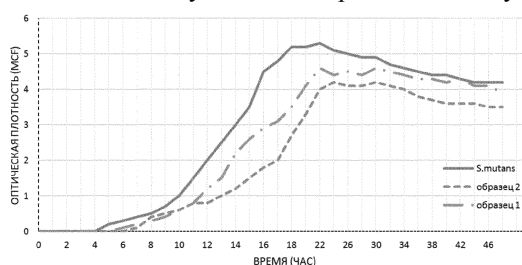
(72) Изобретатель:

Матело Светлана Константиновна,
Гроссер Александр Владимирович,
Купец Татьяна Владимировна (RU)

(74) Представитель:

Махлина М.Г. (RU)

(57) Группа изобретений относится к здравоохранению, касается стоматологии. Группа изобретений включает композицию для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта, содержащую эффективное количество водного и липофильного экстрактов коры осины и по меньшей мере одно или несколько вспомогательных соединений для лечения и/или профилактики, также включает способ лечения и применения композиции для изготовления средства для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта. Группа изобретений характеризуется высокой эффективностью в лечении и/или профилактике различных заболеваний полости рта, обеспечивает высокое качество гигиенической очистки поверхности зубов и полости рта. Применение группы изобретений позволяет снизить вероятность возникновения и/или устранения воспаления, а также язв и эрозий ротовой полости в способствующих их образованию ситуациях.



A1

202390684

202390684

A1

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И/ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА, СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящая группа изобретений относится к здравоохранению, более точно касается стоматологии и предназначена для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта. Группа изобретений включает композицию для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта, содержащую эффективное для лечения и/или профилактики количество водного и липофильного экстрактов коры осины и, по меньшей мере, одно или несколько вспомогательных соединений. Группа изобретений включает также применение композиции для изготовления средства для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта.

По данным Всемирной организации здравоохранения (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>) болезни ротовой полости входят в число наиболее распространенных неинфекционных заболеваний и поражают людей на протяжении всей жизни, причиняя боль и дискомфорт, приводя к потере зубов и возникновению сопутствующих заболеваний.

Это не только снижает качество жизни, приводит к эстетическим недостаткам, но в ряде случаев заболевания полости рта (при осложнениях) могут вызвать стойкую потерю трудоспособности, привести к инвалидности. На сегодняшний день около половины мирового населения страдает от заболеваний ротовой полости, наиболее распространенными из которых являются зубной кариес, заболевания пародонта, болезни, обусловленные травмами полости рта и т.д.

Лечение таких заболеваний является дорогостоящим и длительным. В большинстве стран с высоким уровнем дохода на стоматологию приходится, в среднем, 5% всех расходов на здравоохранение и около 20% расходов на здравоохранение из собственных средств (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>).

Высокая стоимость и болезненный процесс лечения приводят к нерегулярности и несвоевременности обращения к врачу-стоматологу, вызывая тем самым развитие осложнений, потерю зубов, возникновение серьезных заболеваний, таких как острые и хронические формы стоматита, заболевания пародонта, например, гингивит, пародонтит или пародонтоз, зубной кариес, пульпит, повышается вероятность возникновения воспаления, а также язв и эрозий ротовой полости в способствующих их образованию ситуациях.

Решением вышеуказанных проблем является своевременная и надлежащая профилактика, а также эффективная комплексная терапия, направленная на получение эффекта во всей ротовой полости.

Сегодня в продаже представлено большое количество средств по уходу за зубами различной формы и состава, предназначенных для регулярного их использования.

Наиболее распространенными из них являются зубные пасты, ополаскиватели для полости рта, бальзамы для десен, небразивные гели для зубов и/или десен.

Однако в большинстве своем они оказывают лишь очищающий и косметический эффект.

Средства, содержащие в своем составе активные вещества, в частности, противокариозные и/или воспалительные агенты, как правило, характеризуются узко направленным действием и коротким сроком действия после применения, что в целом говорит об их малой терапевтической эффективности. Профилактические и терапевтические средства для домашнего применения не обеспечивают достаточно эффективной профилактики.

Целью настоящего изобретения является создание композиции, эффективной в лечении и/или профилактике различных заболеваний полости рта, обладающей комплексным действием и длительным эффектом даже в домашних условиях.

Для достижения указанной цели авторами создан состав профилактического и/или терапевтического действия, содержащий эффективное для лечения и/или профилактики количество водного и липофильного экстрактов коры осины, и, по меньшей мере, один или несколько приемлемых носителей и/или вспомогательных агентов.

Было обнаружено, что одновременное включение водного и липофильного экстрактов коры осины в состав композиции, охарактеризованной одним или несколькими раскрытыми в описании вспомогательными агентами и/или носителями, позволяет создать эффективное комплексное терапевтическое и/или профилактическое средство длительного действия, подходящее для домашнего применения. С учетом проведенных экспериментов можно утверждать, что применение в составе композиции водного и липофильного экстрактов коры осины дает эффект существенно больший, чем применение данных экстрактов в составе композиции по отдельности.

Из уровня техники известны стоматологические композиции, содержащие в своем составе отдельно водный экстракт коры осины.

Например, из патента РФ 2263499 известен зубной эликсир, содержащий этиловый спирт, многоатомный спирт, экстракты растительного сырья, эфирные масла, вкусовую добавку и питьевую воду, отличающийся тем, что он дополнительно содержит лигнаны из лигнансодержащих растений, селеноцистеин, в качестве экстрактов растительного сырья - водные экстракты сабельника болотного, листьев стевии, листьев репы огородной, листьев

церападуса, коры осины, в качестве эфирных масел - масла чайного дерева и мирры, а в качестве вкусовой добавки - ребаудиозид А.

Авторы патента РФ 2263499 указывают, что добавление экстракта коры осины в предлагаемый состав направлено на повышение реминерализующих свойств эликсира. Однако авторы не исследуют реминерализующие свойства состава и не раскрывают необходимые количества для достижения реминерализующего эффекта.

Из авторского свидетельства SU 1814553 известен состав для профилактики заболеваний пародонта, содержащий растительный экстракт, этиловый спирт, ментол, отдушку и воду, отличающийся тем, что, с целью повышения активности за счет улучшения, проницаемости слизистой оболочки полости рта, он дополнительно содержит поливинилпирролидон, натрийлаурилсульфат, антисептик, а в качестве растительного экстракта - водный экстракт коры осины при следующем содержании компонентов, мас. %: водный экстракт коры осины 20,0-25,0; поливинилпирролидон 4,0-6,0; натрийлаурилсульфат 1,0-3,0; антисептик-консервант (пропиловый эфир параоксибензойной кислоты или бензоат натрия) 0,2-0,5; этиловый спирт (96 °) 10,0-20,0; ментол 1,0-1,8; отдушка 0,7-1,5; вода до 100.

В описании документа указано, что водный экстракт коры осины содержит гликозиды (салицин, саликортин и др.), до 10% дубильных веществ, эфирные масла, фитонциды, аминокислоты, макро- и микроэлементы, вещества, обладающие Р-витаминной активностью (кумарины и флавоноиды) и другие биологически активные вещества. Они оказывают противовоспалительное, противорадиационное, антисептическое и кровоостанавливающее, а также вяжущее действие. За счет последнего увеличивается проницаемость слизистой оболочки полости рта для биологически активных веществ, что улучшает трофику тканей пародонта, оказывает лечебно-профилактическое и заживляющее действие.

Лечебно-профилактическая зубная паста «Осинка», известная из патента РФ 2090183, содержит растительные экстракты, мел, глицерин, натрий карбоксиметилцеллюлозу, отдушку, аэросил, натрий лаурилсульфат, парфюмерное масло, антисептик-консервант и воду, натриевую соль глудерина, поливинилпирролидон, ксилитно-сорбитный сироп и водный экстракт коры осины.

Авторы указывают, что введение в состав пасты водного экстракта коры осины, содержащего гликозиды, дубильные вещества, эфирные масла, фитонциды и другие биологически активные компоненты, и препаратов солодки обеспечивает ее кровоостанавливающее, заживляющее, противорадиационное, антисептическое, вяжущее действие.

Раскрытые выше средства содержат в качестве активного агента только водный экстракт коры осины.

Однако помимо водорастворимых компонентов кора осины содержит вещества, растворимые в органических растворителях. При экстрагировании водой коры осины, как правило, происходит выделение дубильных веществ, органических кислот, минеральных солей и т.д.

Экстракция органическими растворителями позволяет выделить жиры, смолы, воски, эфирные масла, витамины, недоступные при водной экстракции, а также фенолгликозиды и флавоноиды.

Экстракт диэтилового эфира корки коры осины активен в отношении таких видов бактерий как *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*; *Clavibacter m.s. michiganensis*, *Xanthomonas compestris* и др. (Фаустова Наталья Михайловна, Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Химический состав коры и древесины осины, Санкт-Петербург 2005, стр.7). Выделенные из этанольного экстракта фракции фенолгликозидов и флавоноидов проявляют противоязвенную активность: они снижают распространенность язвенного процесса на 40% и 50%, соответственно. В качестве действующего начала таких лекарственных средств используется сухой экстракт коры осины, полученный при экстракции сырья 40% этанолом (Chalmers, R. A. A Method for the Determination of Phosphorus in organic compounds. / R. A Chalmers., D. A Thompson. Anal. Chim. Acta. 1958. Vol.18, N4-6.-P. 575-577).

В композиции согласно настоящему изобретению используются водный экстракт и липофильный, приготовленный путем экстракции коры осины сжиженным диоксидом углерода, позволяющей наиболее полно использовать полезные в профилактике заболеваний ротовой полости компоненты коры осины.

Полученная композиция характеризуется высокой эффективностью в лечении и/или профилактике различных заболеваний полости рта по сравнению с композициями, включающими только водный экстракт коры осины, действием в отношении различных возбудителей заболеваний полости рта и длительным эффектом.

Применение такой композиции позволяет снизить вероятность возникновения и/или устранения воспаления, а также язв и эрозий ротовой полости в способствующих их образованию ситуациях.

К таким ситуациям можно отнести действие возбудителя бактериальной инфекции, химический или термический ожог ротовой полости, ранение ротовой полости острым предметом и т.д.

Настоящее изобретение также касается применения описанной композиции для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта. Причем при применении данной композиции одновременно с эффектом лечения и/или профилактики обеспечивается высокое качество гигиенической очистки поверхности зубов и полости рта в целом.

Применение заявленной композиции позволяет увеличить буферную емкость слюны, нормализовать ее pH и повысить ее минерализующий потенциал. Данные свойства позволяют использовать композицию и у пациентов с несъемной ортодонтической техникой, находящихся на длительном ортодонтическом лечении.

Представленные выше эффекты могут быть расценены как технический результат группы изобретений.

Состояния и/или заболевания, в отношении которых предлагаемые композиции оказывают профилактическое действие, без ограничения, включают в себя острые и хронические формы стоматита, заболевания пародонта, например, гингвит, пародонтит или пародонтоз, зубной кариес, пульпит.

Композиции по изобретению также препятствуют образованию зубного налета и/или зубного камня.

Композиции по изобретению также способствуют заживлению травм полости рта и зубов.

Осуществление изобретения

Спиртовая экстракция не обеспечивает получение липофильного экстракта, используемого в настоящей композиции, поскольку она имеет существенный недостаток: перед спиртовой экстракцией не извлекается липидный комплекс, что создает определенные трудности при выделении целевых продуктов и требует введения стадии очистки (Фаустова Наталья Михайловна, Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Химический состав коры и древесины осины, Санкт-Петербург 2005).

Для приготовления липофильного экстракта согласно настоящему изобретению используется сжиженный диоксид углерода.

Сжиженный диоксид углерода – бесцветная, легкоподвижная жидкость, вязкость в 14 раз меньше вязкости воды, в 5 раз – этилового спирта. Такие свойства диоксида углерода выделяют его как экстрагент с наилучшими диффузионными свойствами. Температура кипения сжиженного CO₂ в зависимости от давления насыщенных паров лежит в пределах от -56,6 до +31°C, что создает широкий диапазон регулирования низкотемпературной отгонки CO₂ из экстрактов практически без остатка. Это свойство позволяет быстро удалять

экстрагент из вытяжек уже при незначительном температурном воздействии и сохранять извлекаемые вещества в нативном состоянии. Малые значения теплоты парообразования (конденсации) указывают на сравнительно малые энергозатраты, требуемые на испарение и конденсацию растворителя при использовании его в технологическом цикле.

Сжиженный CO_2 – прочное и инертное вещество, проявляющее полную химическую индифферентность по отношению к перерабатываемому сырью, извлекаемым веществам, конструкционным материалам аппаратуры. Диэлектрическая постоянная для сжиженного CO_2 при 10°C составляет 2,6. Такое значение величины диэлектрической постоянной характерно для неполярных растворителей, что позволяет извлечь из коры неполярные или слабополярные вещества. К ним относятся эфирные и жирные масла; карбонильные соединения; жирорастворимые витамины (A, D, K, F, E); стерины; алкалоиды в виде оснований и др.

Экстракция и отгонка растворителя при невысокой температуре (до 30°C) дает возможность извлекать эфирные масла, и биологически активные компоненты в нативном состоянии. Жидкая CO_2 не поддерживает жизнедеятельность микроорганизмов и плесневых грибов, что позволяет получать стерильные экстракты. Экстракция в среде жидкой CO_2 исключает полностью окисление за счет отсутствия аэрации.

Физико-химические особенности используемого растворителя способствуют извлечению веществ из растительного сырья практически без изменения их свойств. Дистилляция обеспечивается снижением давления, превращающим жидкую CO_2 в газообразное состояние, при этом выделяется CO_2 -экстракт (липофильный экстракт).

Водный экстракт получается с использованием стандартных методик. Экстракцию можно проводить при комнатной или повышенной температуре, экстракция также может проводиться с использованием кипящей воды или водных растворов и стандартных емкостей и соединительного оборудования. При необходимости в качестве экстрагента может быть использована вода или водный раствор щелочи, или водный раствор кислоты, pH раствора при необходимости может регулироваться, значения и способы являются стандартными и известными специалистам в данной области.

Экстракты согласно изобретению могут быть получены путем использования подходящих приемов, в том числе известных специалистам в данной области.

При необходимости экстракты могут быть отделены от негативных соединений путем фильтрации, хроматографии, экстракции или других стандартных приемов.

Количественное соотношение водного и липофильного экстракта коры осины в смеси составляет 1:1 - 100:1. Количественное соотношение может быть представлено

соотношениями 1:1, 2:1, 5:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 100:1, а также соотношениями близкими к этому (в пределах погрешности соответствующих измерений)

Экстракты могут быть предварительно смешаны или добавляться в композицию отдельно.

Предлагаемая композиция используется для изготовления косметического, профилактического и/или терапевтического средства.

Средство может быть выполнено в форме зубной пасты, неабразивного геля или состава для полоскания рта.

Для приготовления композиций по изобретению могут использоваться такие вспомогательные агенты, как загустители, связывающие агенты, абразивные агенты (для зубной пасты), смачивающие агенты, пенообразующие агенты, ароматизаторы, подсластители, стабилизаторы, консерванты, противокариесные добавки.

Под вспомогательным веществом или вспомогательным агентом понимается вещество, способствующее приданию композиции приемлемой для косметического, профилактического и/или терапевтического применения формы и свойств.

Загустители могут представлять собой различные производные целлюлозы, например, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинаты, например, альгинат натрия, каррагинан, ксантановую камедь, гуаровую смолу.

Композиция в виде зубной пасты по изобретению может быть приготовлена с применением абразивных агентов, например, следующих: гидроксиапатиты, фосфаты кальция, силикаты кальция, магнезия, алюминия, оксиды кремния, карбонаты кальция, магнезия, гидрокарбонат натрия (сода пищевая).

Смачивающие агенты в композиции могут представлять собой глицерин, сорбитол, ксилитол, полиэтиленгликоль или их смеси.

В качестве поверхностно-активных веществ (ПАВ) в композиции могут быть использованы алкиламидобетаины, соли лаурилсаркозинатов, соли метилкоилтауратов, неионогенные ПАВ, например, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло или Полисорбат-20.

В композиции могут быть использованы следующие ароматизаторы: эфирные масла или экстракты мяты, Melissa, гвоздики, эвкалипта, апельсина, лимона, шалфея, лаванды, сандала, кипариса и т.д.

Приемлемыми подсластителями в составе предлагаемых композиций без ограничения являются сахарин или его производные, аспартам или его производные,

стевиозид, неогесперидин дигидрохалкон, глицирризинаты, ацесульфам калия, периллартин, р-метоксикоричный альдегид, ксилит.

В качестве стабилизаторов в композиции могут применяться витамины Е, С или их производные.

В качестве консервантов в композиции могут применяться эфиры гидроксибензойной кислоты, алкилдиаминоэтилглицин гидрохлорид, парабены, например, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия, сорбат калия, орто-5-куменол.

В качестве противокариесных добавок в композиции могут применяться кальция глицерофосфат, магния глицерофосфат, натрия фторид, калия фторид, натрия монофторфосфат, калия монофторфосфат.

Вспомогательные компоненты и/или носители могут присутствовать в составе от приблизительно 0,1% до приблизительно 99% по массе, в некоторых случаях - от приблизительно 0,1% до приблизительно 1% по массе, в некоторых случаях - от приблизительно 1% до приблизительно 10% по массе, в некоторых случаях - от приблизительно 10 % до приблизительно 99% по массе.

Рекомендуемые дозы активных компонентов для взрослых составляют 0,02 - 3%. Для подростков (до 25 лет) рекомендуемая доза экстракта составляет до 65% от взрослой дозы, для младенцев и маленьких детей - до 10%, для детей от 7 до 14 лет - 50%.

Краткое описание чертежей

На Фиг. 1 показано Культивирование *S. mutans* с исследуемыми образцами зубных паст.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Приготовление зубной пасты.

Композиции в виде зубной пасты готовят следующим образом.

Взвешивают необходимое количество воды в мернике-дозаторе, затем загружают воду в смеситель, при необходимости подогревают до температуры 50-60°C. В воду добавляют загуститель, смачивающие агенты, подсластитель, консерванты, противокариесные добавки. Смесь перемешивают до получения однородного геля, при необходимости гомогенизируют и вакуумируют. В полученный гель добавляют абразивный наполнитель, перемешивают до получения однородной массы, при необходимости гомогенизируют и вакуумируют. Полученную массу при необходимости охлаждают до температуры 30-40°C, и добавляют поверхностно-активные вещества, водный экстракт коры осины, стабилизаторы, и смесь отдушки с CO₂ экстрактом коры

осины. Перемешивают, гомогенизируют и вакуумируют при необходимости. Готовую зубную пасту перекачивают в накопительные емкости и фасуют в тубы на фасовочных аппаратах.

Пример 2. Приготовление необразивного геля.

Композиции в виде необразивного геля готовят следующим образом.

Взвешивают необходимое количество воды в мернике-дозаторе, затем загружают воду в смеситель, при необходимости подогревают до температуры 50-60°C. В воду добавляют загуститель, смачивающие агенты, подсластитель, консерванты, противокариесные добавки. Смесь перемешивают до получения однородного геля, при необходимости гомогенизируют и вакуумируют. Полученную массу при необходимости охлаждают до температуры 30-40°C, и добавляют поверхностно-активные вещества, водный экстракт коры осины, стабилизаторы, и смесь отдушки с СО₂ экстрактом коры осины. Перемешивают, гомогенизируют и вакуумируют при необходимости. Готовый гель перекачивают в накопительные емкости и фасуют в тубы на фасовочных аппаратах.

Композиции по изобретению могут быть приготовлены с использованием стандартных методик.

Пример 3. Примеры композиций согласно изобретению

Ниже представлены примеры конкретных составов композиций согласно настоящему изобретению. Данные примеры носят иллюстративный характер и не являются ограничивающими. Специалисту понятно, что композиции со свойствами по изобретению могут быть реализованы и в других составах, отвечающих признакам изобретения.

1. Необразивный гель:

Компонент	Пример 1, мас. %	Пример 2, мас. %
Глицерин	15	30
Ксилитол	25	5
Кальция глицерофосфат	0,1	2
Гидроксиэтилцеллюлоза	1,5	3
Водный экстракт коры осины	1	5
СО ₂ экстракт коры осины	0,5	0,05

Полисорбат-20	2	-
ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло	-	0,6
Метилпарабен	0,3	0,1
О-кумен-5-ол	0,02	0,1
Отдушка	0,6	0,05
Вода	До 100	До 100

2. Зубная паста:

Компонент	Пример 3, мас. %	Пример 4, мас. %
Сорбитол	40	20
Ксилитол	8	15
Кремния диоксид (абразив)	5	15
Натрия фторид	0,3	0,1
Ксантановая смола	0,8	1,2
Водный экстракт коры осины	2	3
СО ₂ экстракт коры осины	0,2	0,1
Алкиламидобетаин	0,6	0,8
Натрия лауроилсаркозинат	0,5	0,2
Натрия бензоат	0,8	0,5
Калия сорбат	0,2	0,4
Натрия сахарин	0,05	0,2
О-кумен-5-ол	0,05	0,08
Отдушка	0,6	1,2
Вода	До 100	До 100

Используемый при приготовлении композиций водный экстракт осины характеризуется массовой долей воды и летучих веществ - 86,6 %; массовой долей дубильных веществ - 2,0%.

Липофильный (жирорастворимый) CO₂ экстракт содержит 4,35% воды и летучих веществ, 4,0% дубильных веществ.

Смесь экстрактов характеризуется наличием в ее составе фенольных гликозидов (салицина, саликортина, тремулоидина), дубильных веществ, органических кислот (олеиновой, линолевой, пальмитиновой, каприновой, лауриновой, арахидовой, бегеновой), тритерпеноидов, пектина, глицинбетаина, флавоноидов, воска, стероидов, каротиноидов, полисахаридов, антоцианов, гликолипидов, фосфолипидов.

Пример 4. Антибактериальная активность композиций.

Сравнительный анализ антибактериального (*Streptococcus mutans*) действия зубных паст 1 и 2 проводили с использованием автоматизированной системы контроля роста микроорганизмов.

В экспериментальной части использовали биореактор «RTS-1» (BioSan, Латвия), с системой перемешивания – «реверс-спиннер». Система предназначена для культивирования микроорганизмов и оценки их роста в режиме реального времени. Интерпретацию результатов проводили по измерению оптической плотности (OD) при длине волны $\lambda=850$ нм.

Для культивирования *S. mutans* использовали жидкую питательную среду – Todd Hewitt Broth (M313). Для культивирования микроорганизмов в биореакторе использовали пробирки 50 мл с мембранным фильтром (TubeSpin SW).

Исследуемые образцы:

- Контрольный образец – взвесь *S. mutans*;
- Образец зубной пасты 1;
- Образец зубной пасты 2.

Таблица 1. Экспериментальные образцы зубных паст.

Компонент	Образец 1, мас. %	Образец 2, мас. %
Сорбитол	15	15
Глицерин	15	15
Ксилитол	8	8

Кремния диоксид	15	15
Ксантановая смола	1,1	1,1
Водный экстракт коры осины	1	1
СО ₂ экстракт коры осины	-	0,3
Алкиламидобетаин	0,8	0,8
Натрия лауроилсаркозинат	0,4	0,4
Натрия бензоат	0,4	0,4
Натрия сахарин	0,3	0,3
Натрия фторид	0,2	0,2
Орто-кумен-5-ол	0,05	0,05
Отдушка	0,8	0,8
Вода	До 100	До 100

Для каждого эксперимента, отдельно, в стерильных пробирках объёмом 15 мл готовили бактериальную взвесь в количестве 5 мл. Оптическую плотность получаемой взвеси измеряли с помощью денситометра DEB-1B (BioSan, Латвия). Концентрация исследуемого образца составляла 0,1 г/1 мл.

При культивировании клинического изолята *S. mutans*, в контрольном образце, адаптивная фаза продолжалась до 8 часов. Данная фаза соответствует периоду физиологического приспособления, включающего индукцию ферментов, синтез и сборку рибосом. Исходный стационарный период длился до 4 часа, 4-6 час – период первоначального роста клеток, 6-8 час – период ускоренного развития. Экспоненциальная фаза отмечалась классическим скачком оптической плотности на промежутке 8-16 час, после которого прослеживается период задержки роста с резким переходом в стационарное равновесие. Пиковый показатель оптической плотности в окончании истинного

логарифмического развития (показатель α) – $4,51 \pm 0,3$ mcf (16 час), общий показатель за весь период развития культуры (показатель β) – $5,25 \pm 0,3$ mcf (16 час). Стационарная фаза, характеризующаяся равновесием между клеточным ростом и делением и процессом отмирания клеток, была непродолжительной (18-24 час), с последующим постепенным переходом культуры в фазу отмирания. Средний показатель оптической плотности в стационарном равновесии – $5,28 \pm 0,3$ mcf.

Культивирование бактериальной популяции *S. mutans* с добавлением исследуемых образцов паст 1 и 2 (см. Рис. 1) показало следующее:

Образец 2 – адаптивная фаза существенно пролонгирована по сравнению с контрольным образцом: до 6 часов – исходный стационарный период; до 8 часов – период первоначального роста клеток; до 14 часов – период ускоренного развития клеток. Период ускоренного развития клеток характеризуется началом деления клеток, увеличением общей массы популяции и постоянным увеличением скорости роста культуры, однако экспоненциальные признаки роста были отмечены только после 15 часа эксперимента. Продолжительность логарифмического развития клеток была укорочена по сравнению с контрольным образцом, также и скорость генерации новых популяций, следовательно, изменение показателя оптической плотности были на порядок ниже. Показатель α – $4,15 \pm 0,3$ mcf (22 час), показатель β – $4,25 \pm 0,3$ mcf (24 час). Фаза стационарного равновесия была длиннее, чем в контрольном образце, со средним показателем оптической плотности – $4,25 \pm 0,3$ mcf (24 часа).

Образец 1 – по результатам культивирования бактериальной популяции с данным образцом адаптивная фаза продолжалась до 10 часов. Переход культуры в экспоненциальное развитие было почти одномоментным, без явно выраженного ускорения роста. Показатель α – $4,54 \pm 0,3$ mcf (20 час), показатель β – $4,25 \pm 0,3$ mcf (22 час). Имеется фаза стационарного равновесия со средним показателем оптической плотности – $4,55 \pm 0,3$ mcf (22-32 час).

Таблица 2. Показатели ключевых точек кривой

Образец	Показатель α (mcf)	Показатель β (mcf)	Средний показатель в стационарной фазе (mcf)	Редукция, %
Контрольный	$4,51 \pm 0,3$	$5,25 \pm 0,3$	$5,28 \pm 0,3$	-
Зубная паста 1	$4,54 \pm 0,3$	$4,65 \pm 0,3$	$4,55 \pm 0,3$	13

Зубная паста 2	4,15±0,3	4,25±0,3	4,25±0,3	19
----------------	----------	----------	----------	----

Таким образом, исследование образцов зубных паст 1 и 2 с экстрактами коры осины с автоматизированной оценкой кривых роста микробной популяции *S. mutans* показало наличие антибактериальной активности (бактериостатической), причем образец 2 (содержащий дополнительно 0,3% CO₂ экстракта коры осины) показал наилучшую динамику данной активности с ведущим кариесогенным видом для детского организма – *S. mutans*.

Пример 5. Эффективность зубной пасты у пациентов, находящихся на ортодонтическом лечении.

В качестве модели исследования эффективности зубных паст как частного случая заявленной композиции были выбраны пациенты, находящиеся на длительном ортодонтическом лечении.

Данная группа пациентов ввиду ускоренного формирования зубного налета и его измененной архитектоники распределения в полости рта характеризуется повышенной интенсивностью кариозного процесса и яркой выраженностью симптомов заболеваний пародонта (тяжелые формы гингивита).

Было обследовано 65 пациентов 13-15 лет. Все испытуемые были обучены правилам гигиены полости рта, всем проведена профессиональная гигиена. Последующая гигиена проводилась испытуемыми самостоятельно с использованием ортодонтических зубных щеток и ёршиков. Чистка зубов проводилась трижды в день.

Испытуемые были поделены на 3 группы:

Первая группа осуществляла гигиену полости рта с использованием зубной пасты, содержащей водный и липофильный экстракт коры осины, (состав пасты соответствует образцу 4, раскрытому в Примере 3);

Вторая группа осуществляла гигиену полости рта с использованием зубной пасты содержащей только водный экстракт коры осины, (состав пасты соответствует образцу 1, раскрытому в Примере 4);

Третья группа (контрольная) осуществляла гигиену полости рта с использованием зубной пасты, не содержащей экстрактов осины, на конкретном составе пасты внимание не акцентировали.

При первом осмотре пациентов определяли индекс эффективности гигиены (O'Leary), индекс состояния тканей пародонта (РМА), позволяющий оценить степень

тяжести гингивита, скорость саливации, вязкость слюны, буферную ёмкость ротовой жидкости.

Установлено, что у всех пациентов, находящихся на лечении несъемной ортодонтической техникой неудовлетворительные показатели гигиены полости рта. В среднем индекс гигиены по трем группам составил $87,96 \pm 1,33\%$. Вязкость слюны у всех пациентов ниже показателей возрастной нормы, буферная ёмкость смещена в кислую область, скорость саливации ниже референтных значений.

Данные показатели определяли у пациентов через три месяца.

Ниже приведены данные по результатам исследования для каждой группы.

Таблица 3. Результаты исследования пациентов первой группы

Индекс	До начала исследования	Через 3 месяца	Степень редукции, %
O'Leary, %	$89,56 \pm 3,67$	$38,23 \pm 3,81$	57,31
РМА, %	$78,45 \pm 3,07$	$29,32 \pm 3,12$	62,63
Скорость саливации, мл/мин	$0,28 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,05$	-
Вязкость слюны, СПз	$1,98 \pm 0,08$	$1,32 \pm 0,05$	-
Буферная емкость ротовой жидкости	$6,45 \pm 0,03$	$7,10 \pm 0,04$	-

Таблица 4. Результаты исследования пациентов второй группы

Индекс	До начала исследования	Через 3 месяца	Степень редукции, %
O'Leary, %	$86,78 \pm 3,18$	$42,64 \pm 4,10$	50,86
РМА, %	$74,32 \pm 3,20$	$38,65 \pm 3,65$	47,99
Скорость саливации, мл/мин	$0,28 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,03$	-
Вязкость слюны, СПз	$1,98 \pm 0,08$	$1,40 \pm 0,05$	-
Буферная емкость ротовой жидкости	$6,40 \pm 0,03$	$7,05 \pm 0,04$	-

Таблица 5. Результаты исследования пациентов третьей группы

Индекс	До начала исследования	Через 3 месяца	Степень редукции, %
O'Leary, %	88,18±3,53	61,65±3,24	30,10
РМА, %	70,25±3,27	67,33±4,76	4,16
Скорость саливации, мл/мин	0,28±0,03	0,29±0,03	-
Вязкость слюны, СПз	1,98±0,08	1,89±0,05	-
Буферная емкость ротовой жидкости	6,45±0,03	6,53±0,03	-

Проведенные исследования показали следующее. За период проведения исследования значительного изменения скорости саливации для пациентов всех групп не наблюдается. У испытуемых первой и второй групп индекс гигиены значительно уменьшился, что соответствует снижению количества зубного налета и зубного камня. Некоторое снижение индекса O'Leary наблюдается также у пациентов контрольной группы. У испытуемых первой и второй групп также наблюдается значительное улучшение состояния десны у зубов. У пациентов первой и второй групп также наблюдалось снижение вязкости слюны, что приводит к более полному очищению поверхностей зубов и ротовой полости, и способствует повышению ее реминерализующего потенциала. Использование пасты, содержащей экстракты коры осины приводит к смещению pH слюны в более нейтральную область.

При этом, на основании данных таблиц 3 и 4 видно, что состав, характеризующийся наличием двух экстрактов осины: липофильного и водного, демонстрирует превосходные свойства не только по сравнению с контрольными составами, но и по сравнению с пастой, содержащей лишь водный экстракт коры осины.

В общем виде способ профилактики и лечения заболеваний полости рта с использованием композиции по настоящему изобретению заключается в ее нанесении на поверхность зубов и нахождении композиции в полости рта и на поверхности зубов в течение от 5 секунд до 5 минут времени. Предпочтительно от 30 секунд до 4 минут. Более предпочтительно от 1 минуты до 4 минут. При этом может дополнительно применяться щетка.

Таким образом, предложенный в рамках настоящего изобретения состав может быть использован в здравоохранении, обеспечивая эффективную профилактику и/или лечение заболеваний полости рта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта, содержащая эффективное для лечения и/или профилактики количество водного и липофильного экстрактов коры осины и, по меньшей мере, одно или несколько вспомогательных веществ.

2. Композиция по п. 1, в которой в качестве вспомогательного вещества использовано одно или несколько из следующих веществ: загуститель, связывающий агент, абразивный агент, смачивающий агент, пенообразующий агент, ароматизатор, подсластитель, стабилизатор, консервант.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что содержит дополнительно противокариозные добавки.

4. Композиция по п.1, в которой количественное соотношение водного и липофильного экстрактов коры осины составляет 1:1 - 100:1 по массе.

5. Композиция по п.1, в которой количественное соотношение водного и липофильного экстрактов коры осины составляет 1:10 - 100:1 по массе.

6. Композиция по п. 1, в которой количественно соотношение водного и липофильного экстрактов коры осины составляет 1:1, 2:1, 5:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1 или 100:1 по массе.

7. Композиция по п.1, в которой терапевтическое и/или профилактическое действие направлено на острые и хронические формы стоматита, заболевания пародонта, например, гингивит, пародонтит или пародонтоз, зубной кариес, пульпит.

8. Композиция по п.1, в которой терапевтическое и/или профилактическое действие направлено на ожог горячей пищей, ранение ротовой полости острым предметом, химический ожог.

9. Композиция по п.1, характеризующаяся следующим содержанием компонентов:

Компонент	% мас.
Глицерин	15
Ксилитол	25
Кальция глицерофосфат	0,1
Гидроксиэтилцеллюлоза	1,5
Водный экстракт коры осины	1
СО ₂ экстракт коры осины	0,5

Полисорбат-20	2
Метилпарабен	0,3
О-кумен-5-ол	0,02
Отдушка	0,6
Вода	До 100

10. Композиция по п.1, характеризующаяся следующим содержанием компонентов:

Компонент	% мас.
Глицерин	30
Ксилитол	5
Кальция глицерофосфат	2
Гидроксиэтилцеллюлоза	3
Водный экстракт коры осины	5
СО ₂ экстракт коры осины	0,05
ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло	0,6
Метилпарабен	0,1
О-кумен-5-ол	0,1
Отдушка	0,05
Вода	До 100

11. Композиция по п.1, характеризующаяся следующим содержанием компонентов:

Компонент	%, мас.
Сорбитол	40
Ксилитол	8
Кремния диоксид (абразив)	5
Натрия фторид	0,3
Ксантановая смола	0,8
Водный экстракт коры осины	2
СО ₂ экстракт коры осины	0,2
Алкиламидобетаин	0,6

Натрия лауроилсаркозинат	0,5
Натрия бензоат	0,8
Калия сорбат	0,2
Натрия сахарин	0,05
О-кумен-5-ол	0,05
Отдушка	0,6
Вода	До 100

12. Композиция по п.1, характеризующаяся следующим содержанием компонентов:

Компонент	% мас.
Сорбитол	20
Ксилитол	15
Кремния диоксид (абразив)	15
Натрия фторид	0,1
Ксантановая смола	1,2
Водный экстракт коры осины	3
СО ₂ экстракт коры осины	0,1
Алкиламидобетаин	0,8
Натрия лауроилсаркозинат	0,2
Натрия бензоат	0,5
Калия сорбат	0,4
Натрия сахарин	0,2
О-кумен-5-ол	0,08
Отдушка	1,2
Вода	До 100

13. Композиция по п.1, характеризующаяся тем, что водный экстракт коры осины содержит не более 95% по массе воды и летучих веществ.

14. Композиция по п.1, характеризующаяся тем, что липофильный экстракт коры осины содержит не более 60% по массе воды и летучих веществ.

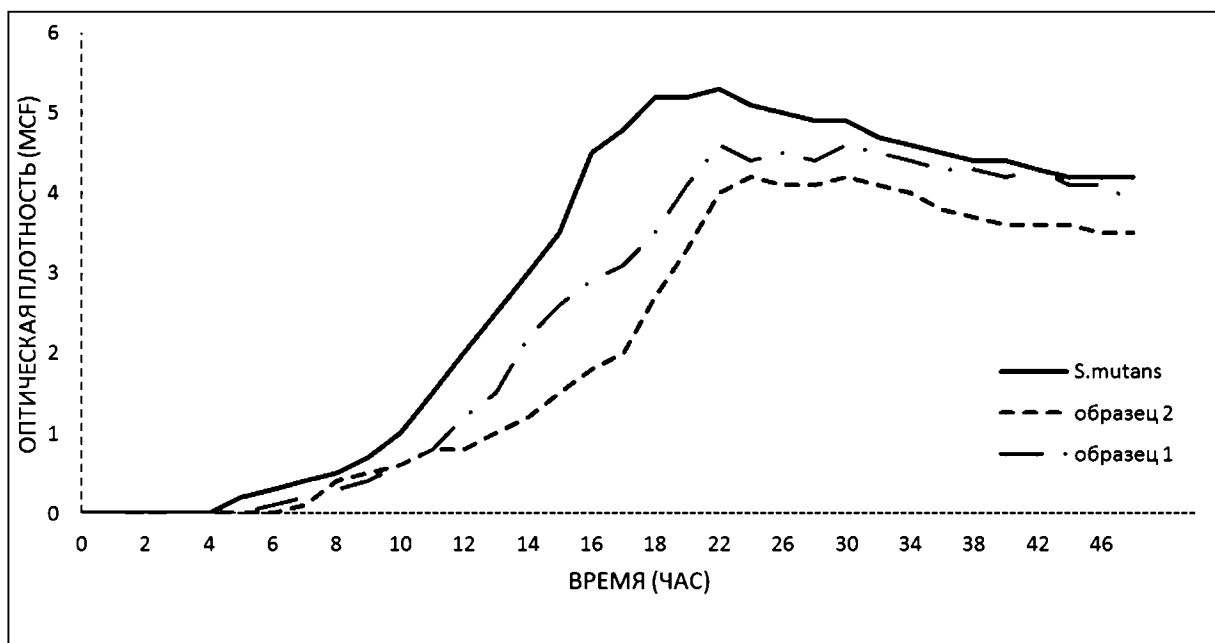
15. Применение композиции по п.п. 1-14 для изготовления средства для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта.

16. Применение по п.15, в котором средство представляет собой зубную пасту, ополаскиватель для полости рта или неабразивный гель.

17. Применение композиции по п.п. 1-14 для лечения и/или профилактики заболеваний полости рта.

18. Способ лечения и/или профилактики заболеваний полости рта, заключающийся в нанесении на поверхность зубов композицию по п.п. 1-14 и нахождении композиции в полости рта в течение от 5 секунд до 5 минут времени.

19. Способ по п. 19, отличающийся тем, что время нахождения композиции составляет от 30 секунд до 5 минут, предпочтительно, от 1 минуты до 5 минут.



Фиг. 1