



(51) МПК

*A61K 8/19* (2006.01)  
*A61K 8/20* (2006.01)  
*A61K 8/27* (2006.01)  
*A61K 8/34* (2006.01)  
*A61K 8/49* (2006.01)  
*A61K 8/97* (2006.01)  
*A61K 31/085* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012108729/15, 12.08.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
12.08.2009

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 12.08.2009

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2013 Бюл. № 26

(45) Опубликовано: 27.08.2014 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2241438 C1, 10.12.2004. US 2004/0057908 A1, 25.03.2004. BREHM-STECHER BYRON F. et al. Sensitization of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to Antibiotics by the Sesquiterpenoids Nerolidol, farnesol, bisabolol, and arnitone. Antimicrobial agents and chemotherapy. American Society for microbiology. Washington, DC, US, 2003, vol.47, pp. (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 12.03.2012

(86) Заявка РСТ:  
US 2009/053500 (12.08.2009)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2011/019342 (17.02.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25, строение 3, "Городисский и партнеры"

(72) Автор(ы):

**ШЕФФЕР-КОРБИЛО** Линдсей (US),  
**МОРГАН** Андре Мишель (US),  
**МИКСА** Давиде (US),  
**ДЮ-ТЮММ** Лоранс (US),  
**ПРЕНСАЙП** Майкл (US),  
**ШЕВЧИК** Грегори (US),  
**АРВАНИТИДОУ** Эванжелиа С. (US)

(73) Патентообладатель(и):

**КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ** (US)

## (54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта. Предлагаемая композиция содержит сесквитерпеноид и противомикробное средство в количестве, эффективном для ингибирования и/или разрушения биопленки в полости рта, при этом сесквитерпеноид представляет собой бисаболол и присутствует в композиции в концентрации 0,0001 до 1 мас.%, при этом противомикробное средство выбрано

из триклозана, хлорида цетилпиридиния, экстракта магнолии, магнолола, хонокиола, бутилмагнолола, пропилхонокиола, хлорида цинка, лактата цинка, цитрата цинка, фторида олова и хлорида олова. Использование в составе композиции сочетания бисаболола с вышеуказанным противомикробным средством обеспечивает достижение повышенного противобиопленочного эффекта при применении

композиции для ухода за полостью рта. 10 з.п. ф-лы, 4 табл., 7 пр., 6 ил.

(56) (продолжение):

3357-3360. US 2006/099237 A1, 11.05.2006. WO 2005/009352 A2, 03.02.2005. RU 2006135434 A, 20.04.2008

R U 2 5 2 6 9 1 3 C 2

R U 2 5 2 6 9 1 3 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

*A61K 8/19* (2006.01)  
*A61K 8/20* (2006.01)  
*A61K 8/27* (2006.01)  
*A61K 8/34* (2006.01)  
*A61K 8/49* (2006.01)  
*A61K 8/97* (2006.01)  
*A61K 31/085* (2006.01)  
*A61Q 11/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012108729/15, 12.08.2009

(24) Effective date for property rights:  
12.08.2009

Priority:

(22) Date of filing: 12.08.2009

(43) Application published: 20.09.2013 Bull. № 26

(45) Date of publication: 27.08.2014 Bull. № 24

(85) Commencement of national phase: 12.03.2012

(86) PCT application:  
US 2009/053500 (12.08.2009)(87) PCT publication:  
WO 2011/019342 (17.02.2011)

Mail address:

129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, d. 25,  
stroenie 3, "Gorodisskij i partnery"

(72) Inventor(s):

ShEFFER-KORBILO Lindsej (US),  
 MORGAN Andre' Mishell' (US),  
 MIKSA Davide (US),  
 DJu-TJuMM Lorans (US),  
 PRENSAJP Majkl (US),  
 ShEVChIK Gregori (US),  
 ARVANITIDOU Ehvanzhelia S. (US)

(73) Proprietor(s):

KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)

(54) **ORAL CARE COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to oral care compositions. The presented composition contains sesquiterpenoid and an antimicrobial agent in an amount effective for inhibition and/or destruction of oral biofilm; sesquiterpenoid represents bisabolol and is found in the composition in the concentration of 0.0001 to 1 wt %; the antimicrobial agent is specified in triclosan, cetylpyridinium chloride, magnolia extract,

magnolol, honokiol, butylmagnolol, propylhonokiol, zinc chloride, zinc lactate, zinc citrate, tin fluoride and tin chloride.

EFFECT: using combination of bisabolol and the above antimicrobial agent in the composition provides achieving the high anti-biofilm effect when using the oral care composition.

11 cl, 4 tbl, 7 ex, 6 dwg

Настоящее изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта и применению такой композиции для ухода за полостью рта для лечения состояний, вызванных образованием биопленки. Также настоящее изобретение относится к способу ингибирования образования биопленки и/или разрушения биопленки.

5 **Предшествующий изобретению уровень техники**

Бисаболол является натуральным моноциклическим сесквитерпеновым спиртом. Как правило, он встречается в природе в качестве основного экстракта ромашки. Его применяют в косметической промышленности главным образом ввиду его лечебного воздействия на кожу, а также его противовоспалительных, противогрибковых и

10 противобактериальных свойств.

В Szalontai, M.; Verzár-Petri, G.; Flyriбn, E.; Gimpel, F., Pharmaz. Ztg, 120, 982 (1975) и Szalontai, M., Verzár-Petri, G.; Flyriбn, E.; Gimpel, F., Dtsch. Apoth. Ztg. 115, 912 (1975) описано бактерицидное и фунгицидное действие биологически активных веществ ромашки, включая  $\alpha$ -бисаболол.

15 В Issac O., Dtsch. Apoth. Ztg 120, 567-570 (1980) описано, что бисаболол обладает противомикробным и противогрибковым действием.

В Luppold O., Pharmazie in unserer Zeit, 13,(1984), 3, p.65-70 описано, что ромашка является эффективным средством традиционной медицины. В этом документе описано, что бисаболол, особенно (-)- $\alpha$ -бисаболол, играет важную роль в фармакологическом

20 действии масла ромашки и обладает противовоспалительной, спазмолитической и противобактериальной активностью.

Также обнаружено, что сесквитерпеноиды, включая бисаболол, повышают бактериальную проницаемость для противомикробных средств. В Brehm-Stecher, V.F., Johnson, E.A., Antimicrobial agents and Chemotherapy 47(10), (2003), p. 3357-3360 и W099/

25 66796 описано, что сесквитерпеноиды неролидол, фарнезол, бисаболол и апритон, как выявлено, неспецифически увеличивают проницаемость культивируемых бактериальных клеток для определенных экзогенных химических соединений, включая противомикробные средства.

Биопленка является структурированной группой микроорганизмов,

30 инкапсулированных внутри саморазвившегося полимерного внеклеточного матрикса. Как правило, биопленки прикреплены к живой или инертной поверхности. В теле человека или животного биопленки могут образовываться на любой внутренней или внешней поверхности. Было обнаружено, что биопленки вовлечены во множество микробных инфекций в организме и, таким образом, вызывают ряд состояний, включая

35 инфекции мочевыводящих путей, инфекции среднего уха, образование зубного налета и гингивит.

В US 5116602 описана композиция для ухода за полостью рта против образования зубного налета, содержащая низкую концентрацию ароматизирующего вещества сесквитерпенового спирта, для ингибирования образования зубного налета в

40 присутствии добавки, выбранной из группы, состоящей из бензойной кислоты, консерванта и поликарбоната и их смесей, в пероральном носителе. Ароматизирующее вещество сесквитерпеновый спирт описано не как противомикробное средство само по себе, а как такое, которое должно применяться в комбинации с добавками, описанными в том же документе.

45 В JP 58213706 описана композиция для полости рта, способная подавлять и ингибировать образование бактериального налета, предотвращая зубной кариес и пародонтоз, полученная посредством смешивания композиции для полости рта с активным ингредиентом, выбранным из амигдалина, индиго, саншула, бисаболола и

рутина.

В JP 2005298357 описана композиция для полости рта, содержащая биологическое поверхностно-активное вещество, выбранное из гликолипида, образованного микроорганизмами, полипептида, образованного ими же, и производного от него, и дополнительно содержит один, два или более видов компонентов эфирных масел, выбранных из тимола, анетола, эвгенола, бисаболола, фарнезола и неролидола.

Микроорганизмы, присутствующие в биопленке, обладают качествами, значительно отличающимися от качеств свободно плавающих микроорганизмов тех же видов. Это происходит потому, что полимерный внеклеточный матрикс защищает микроорганизмы от окружающей среды, что позволяет микроорганизмам объединяться и взаимодействовать различными способами, которые не проявляются у свободно плавающих микроорганизмов. Эти сложные сообщества представляют уникальную проблему ввиду того, что они часто устойчивы к традиционным средствам противомикробного контроля. Бактерии, живущие в биопленке, демонстрируют повышенную устойчивость к антибиотикам вследствие того, что плотный внеклеточный матрикс и наружный слой клеток защищают внутреннюю часть биопленки от действия антибиотиков. Таким образом, известные противомикробные средства не производят такой же эффект на бактерии, присутствующие в биопленке.

В данной области существует необходимость предоставить улучшенную пероральную композицию, способную ингибировать образование биопленки и разрушать биопленки.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

В первом аспекте настоящее изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей сесквитерпеноид и противомикробное средство, где сесквитерпеноид и противомикробное средство присутствуют в количестве, эффективном для ингибирования и/или разрушения биопленки в полости рта. В другом аспекте изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей сесквитерпеноид и противомикробное средство, которое усиливает анти-биопленку (уничтожающие свойства) противомикробного средства.

Композиция по настоящему изобретению относится к новым средствам для ингибирования образования и/или разрушения биопленки в полости рта. Авторами настоящего изобретения с удивлением обнаружено, что сесквитерпеноид повышает противобиопленочную активность противомикробных средств. Выявлено, что комбинация сесквитерпеноида и противомикробного средства оказывает синергетическое действие на ингибирование биопленок. В аспекте, сесквитерпеноид выбран из группы, состоящей из неролидола, фарнезола, бисаболола, апритона и их смесей.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к композиции, как определено выше, для применения в качестве лекарственного средства. Также настоящее изобретение относится к композиции, содержащей сесквитерпеноид и противомикробное средство для лечения или профилактики состояния, вызванного образованием биопленки. Также настоящее изобретение относится к способу ингибирования образования биопленки и/или разрушению биопленки у индивидуума, включающему введение индивидууму композиции, содержащей сесквитерпеноид и противомикробное средство. Этот способ можно применять для лечения или профилактики состояния, вызванного образованием биопленки.

#### **Краткое описание чертежей**

На фигуре 1 представлен % снижения образования биопленки *A. viscosus* в присутствии серийных разведений бисаболола или эквивалентной концентрации EtOH.

На фигуре 2 представлена концентрация уничтожения биопленки<sub>50</sub> (ВЕС<sub>50</sub>) для бисаболола и триклозана в отдельности и в комбинации.

На фигуре 3 представлена ВЕС<sub>50</sub> триклозана и эффект добавления 5 ч/млн бисаболола на ВЕС<sub>50</sub> триклозана.

На фигуре 4а представлена ВЕС<sub>50</sub> 12 известных противомикробных средств в отсутствии (черные полосы) и присутствии (серые полосы) 50 ч/млн бисаболола; на фигуре 4б представлено увеличенное изображение фигуры 4а.

На фигуре 5 представлен эффект триклозана и бисаболола в отдельности или в комбинации 2:1 бисаболол:триклозан на образование биопленок из пяти видов микроорганизмов.

#### **Подробное описание изобретения**

Следует понимать, что подробное описание и специфические примеры, обозначающие варианты осуществления изобретения, предназначены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Следующие определения и неограничивающие рекомендации должны быть приняты во внимание при обзоре описания настоящего изобретения, приведенного в настоящем документе. Заголовки (такие как "Введение" и "Сущность изобретения") и подзаголовки (такие как "Композиции" и "Способы"), использованные в настоящем документе, предназначены для общей организации тем в рамках описания изобретения и не предназначены для ограничения описания изобретения или любого аспекта этого описания. В частности, объект изобретения, описанный во "Введении", может включать аспекты технологии в рамках объема изобретения и может не содержать изложения известного уровня техники. Объект изобретения, описанный в "Сущности изобретения", не является исчерпывающим или полным описанием полного объема изобретения или любых вариантов его осуществления. Классификация или обсуждение какого-либо вещества в каком-либо разделе этого описания, как имеющего конкретную полезность (например, в качестве «активного ингредиента» или ингредиента «носителя»), сделаны для удобства, и не должно быть сделано вывода, что вещество обязательно или исключительно функционирует в соответствии с его классификацией в настоящем документе, когда его применяют в любой данной композиции.

Цитирование ссылочного материала в настоящем документе не означает признания факта, что этот ссылочный материал является известным уровнем техники или имеет какое-либо отношение к патентоспособности описываемого в настоящем документе изобретения. Любое обсуждение содержания ссылочного материала, процитированного во Введении, предназначено всего лишь для того, чтобы представить общую сущность утверждений, сделанных авторами ссылочного материала, и не означает признания точности содержания ссылочного материала.

Описание и конкретные примеры, указывающие на варианты осуществления изобретения, предназначены только для иллюстрации и не предназначены для ограничения объема изобретения. Кроме того, перечисление многочисленных вариантов осуществления, имеющих заданные свойства, не предназначено для исключения других вариантов осуществления, имеющих дополнительные свойства, или других вариантов осуществления, включающих различные комбинации заданных свойств. Конкретные примеры предназначены для иллюстрации того, как сделать и применять композиции и способы по настоящему изобретению и, если это ясно не заявлено иным способом, не предназначены для утверждения, что данные варианты осуществления настоящего изобретения были или не были сделаны или протестированы.

Как применяют в настоящем документе, слова "предпочтительный" и "предпочтительно" относятся к вариантам осуществления изобретения, которые обеспечивают определенный эффект при определенных обстоятельствах. Однако другие варианты осуществления также могут быть предпочтительными при тех или других обстоятельствах. Кроме того, перечисление одного или нескольких предпочтительных вариантов осуществления не предполагает, что другие варианты осуществления не являются пригодными, и не предназначено для исключения других вариантов осуществления из объема изобретения. Кроме того, композиции и способы могут включать в себя, состоять существенно или состоять из элементов, описанных в настоящем документе.

Как применяют в настоящем документе, слово "включает" и его варианты предназначены быть неограничивающими, так же как и перечисление пунктов в списке не предназначено для исключения других подобных пунктов, которые также могут быть полезными в веществах, композициях, устройствах и способах по настоящему изобретению.

Как применяют в настоящем документе, термин «приблизительно», примененный к величине параметра композиции или способа по настоящему изобретению, указывает на то, что вычисление или измерение величины допускает некоторую небольшую неопределенность без существенного воздействия на химические или физические свойства композиции или способа. Если по некоторой причине неопределенность, обозначенная «приблизительно», не понимается в данной области иначе, чем в своем обычном значении, тогда «приблизительно», как применяют в настоящем документе, указывает на возможное колебание до 5% величины.

Как относится к настоящему документу, все доли в процентах композиции представлены по массе от общей композиции, если не оговорено иначе.

Термин «биопленка», используемый в контексте по настоящему изобретению, означает любую группу микроорганизмов, инкапсулированных внутри саморазвившегося полимерного внеклеточного матрикса. Биопленка может прикрепляться к живой или инертной поверхности. Например, в полости рта биопленка может прикрепляться к зубам в форме налета. Другими примерами поверхностей у индивидуума, к которым биопленка может прикрепляться, являются мочевыводящие пути, ухо, контактные линзы, катетеры.

Биопленка может быть образована из одного или нескольких различных типов микроорганизмов, включая, например, бактерии, археи, простейшие, грибы и водоросли. Биопленка предпочтительно образуется из бактерий. В одном из вариантов осуществления биопленка образована из одного вида бактерий или образована из множества видов бактерий. Биопленка может быть образована из одной или нескольких бактерий, выбранных из *A. viscosus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus oralis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Veillonella parvula*. Другие бактерии, которые могут образовываться из биопленки, включают кожные виды бактерий, и один или несколько видов из бактериальной флоры полости рта, описанной в *Asas, J.A., et al., "Defining the normal bacterial flora of peroral cavity," J. Clin. Microbiol. 43(11)5721-32 (Nov. 2005)*.

#### **Композиции**

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции для ухода за полостью рта, содержащей противомикробное средство и сесквитерпеноид, где сесквитерпеноид и противомикробное средство присутствуют в количестве, эффективном для ингибирования и/или разрушения биопленки в полости рта. В аспекте, сесквитерпеноид выбран из группы, состоящей из неролидола, фарнезола, бисаболола,

апритона и их смесей.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к композициям для ухода за полостью рта, содержащим бисаболол и противомикробные средства, в которых бисаболол и противомикробное средство представлены в количестве, эффективном для ингибирования и/или разрушения биопленки в полости рта.

Авторами настоящего изобретения выявлено, что композиция, содержащая и бисаболол, и противомикробное средство, оказывает синергетическое действие на ингибирование биопленки и/или разрушение биопленки. Выявлено, что более низкая концентрация бисаболола, и противомикробного средства может быть применена, чтобы обеспечить то же действие на ингибирование биопленки, когда они присутствуют вместе в композиции по сравнению с тем, когда бисаболол и противомикробное средство тестировали отдельно.

Не желая быть связанными любой теорией действия, предполагается, что противобиопленочная активность бисаболола не вызвана противомикробной активностью бисаболола. В данной области известно, что бисаболол обладает противомикробными свойствами, т.е. непосредственно убивает или подавляет рост микробов. Авторами настоящего изобретения выявлено, что противомикробная активность бисаболола является низкой при сравнении с известными противомикробными средствами, такими как триклозан и хлорид цетилпиридиния. Также авторами настоящего изобретения выявлено, что в то время как бисаболол в отдельности умеренно подавляет образование биопленки, в комбинации с противомикробным средством он обладает гораздо большей активностью. Кроме того, выявлено, что противомикробное средство обладало повышенной активностью против биопленок в комбинации с бисабололом.

Бисаболол в композиции по настоящему изобретению особым образом не ограничен и может являться любой природной или синтетической формой бисаболола. Бисаболол может являться  $\alpha$ -(-)-бисабололом, энантиомером  $\alpha$ -(+)-бисабололом или рацемической смесью  $\alpha$ -( $\pm$ )-бисабололом.

В аспекте, сесквитерпеноид присутствует в композиции в количестве, эффективном для ингибирования и/или разрушения биопленки в полости рта. Предпочтительно, сесквитерпеноид присутствует в количестве, подходящем для профилактики или лечения состояния, вызванного образованием биопленки, такого как состояние, выбранное из зубного налета, кариеса, галитоза, пародонтоза или гингивита. В другом аспекте бисаболол присутствует в композиции в количестве, эффективном для ингибирования и/или разрушения биопленки в полости рта. Предпочтительно бисаболол присутствует в количестве, подходящем для профилактики или лечения состояния, вызванного образованием биопленки, такого как состояние, выбранное из зубного налета, кариеса, галитоза, пародонтоза или гингивита.

Как правило, сесквитерпеноид присутствует в композиции в концентрации от 0,0001 до 1% масс., предпочтительно приблизительно от 0,025 до 0,075%. В качестве неограничивающего примера, бисаболол может присутствовать в концентрации от 0,0001 до 1% масс., предпочтительно приблизительно от 0,025 до 0,075%.

Противомикробное средство в композиции по настоящему изобретению особым образом не ограничено и может быть выбрано из галогенированного дифенилового простого эфира (триклозана), экстрактов лекарственных трав или эфирных масел (например, экстракта розмарина, тимола, ментола, эвкалиптола, метилсалицилата), антисептика бигуанида (например, хлоргексидина, алексидина или октенидина), фенольных антисептиков, гексетидина, повидон-йода, дельмопинола, салифлуора,



ионов металлов и их солей (например, хлорида цинка, лактата цинка, цитрата цинка, фторида олова и хлорида олова), сангвинарина, прополиса, насыщающих кислородом агентов (например, пероксида водорода, буферного пероксибората натрия или пероксикарбоната), хлорида цетилпиридиния, экстракта магнолии, магнолола, хонокиола, бутилмагнолола, пропилхонокиола и их смесей. Также могут быть включены средства, препятствующие связыванию, такие как солрол, а также средства, диспергирующие налет, такие как ферменты (папаин, глюкоамилаза и т.д.).

Как обсуждают в настоящем документе, противомикробное средство обладает повышенной активностью ингибирования образования биопленок и/или разрушения биопленок, когда оно представлено бисабололом в композиции по настоящему изобретению. Таким образом, необходима более низкая концентрация противомикробного средства, чтобы представить ту же самую активность по сравнению с композицией, содержащей противомикробные средства без бисаболола.

Противомикробное средство присутствует в композиции в количестве, эффективном для ингибирования образования и/или разрушения биопленки в полости рта. Предпочтительно, противомикробное средство присутствует в количестве, подходящем для профилактики или лечения состояния, вызванного образованием биопленки, такого как состояние, выбранное из зубного налета, кариеса, пародонтоза, галитоза или гингивита.

Как правило, противомикробное средство присутствует в композиции в концентрации от 0,01% до 1,5% масс., предпочтительно от 0,05% до 0,75% масс. В одном варианте осуществления, где противомикробное средство является триклозаном, триклозан предпочтительно присутствует в композиции в концентрации от 0,05% до 0,75% масс.

В варианте осуществления, как подробно представлено в другом месте в настоящем документе, комбинация и сесквитерпеноида, предпочтительно бисаболола, и противомикробного средства оказывает синергетическое действие на ингибирование образования биопленки и/или разрушение биопленки. Авторами настоящего изобретения выявлено удивительное снижение концентрации уничтожения биопленки ( $ВЕС_{50}$ ), которая является самой низкой концентрацией, при которой наблюдается более чем 50% сокращение биомассы относительно контроля.  $ВЕС_{50}$  бисаболола и противомикробного средства ниже, когда их тестируют вместе на предмет ингибирования образования биопленки, по сравнению с тем, когда их тестируют отдельно.

Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления бисаболол имеет  $ВЕС_{50}$  в присутствии противомикробного средства в концентрации 50% или менее, более предпочтительно 30% или менее, наиболее предпочтительно 25% или менее, по сравнению с  $ВЕС_{50}$  бисаболола не в присутствии противомикробного средства.

Бисаболол предпочтительно имеет  $ВЕС_{50}$  в присутствии противомикробного средства от 10 ч/млн до 40 ч/млн, более предпочтительно от 20 ч/млн до 30 ч/млн, более предпочтительно от 25 ч/млн до 30 ч/млн и наиболее предпочтительно от 27 ч/млн до 28 ч/млн.

В предпочтительном варианте осуществления противомикробное средство в присутствии бисаболола обладает  $ВЕС_{50}$  75% или менее, более предпочтительно 50% или менее, наиболее предпочтительно 25% или менее, по сравнению с  $ВЕС_{50}$  противомикробного средства не в присутствии бисаболола.  $ВЕС_{50}$  противомикробного средства в присутствии бисаболола зависит от конкретного противомикробного

средства, применяемого в композиции. Как правило, противомикробное средство может иметь ВЕС<sub>50</sub> 700 ч/млн или менее в присутствии бисаболола. Противомикробное средство в присутствии бисаболола предпочтительно имеет ВЕС<sub>50</sub> 20 ч/млн или менее, более предпочтительно 6 ч/млн или менее, наиболее предпочтительно 2 ч/млн или менее. В одном из вариантов осуществления, где противомикробное средство представляет собой триклозан, триклозан имеет ВЕС<sub>50</sub> от 1 ч/млн до 3 ч/млн в присутствии бисаболола, более предпочтительно ВЕС<sub>50</sub> от 1,5 ч/млн до 2 ч/млн.

В варианте осуществления рН пероральных композиций, содержащих сесквитерпеноид и противомикробное средство, может колебаться в пределах от 3 до 9, предпочтительно, от 4 до 8, и наиболее предпочтительно рН составляет приблизительно 5. Также пероральные композиции предпочтительно включают буфер, выбранный из фосфата натрия, тетранатрий-пирофосфата, тетракалий-пирофосфата, цитрата натрия и их смесей.

Также композиция по настоящему изобретению может содержать одно или несколько дополнительных средств, как правило, выбранных из средства против образования налета, отбеливающего средства, антибактериального средства, очищающего средства, ароматизирующего средства, подсластителя, поверхностно-активных добавок для вяжущих веществ, поверхностно-активных веществ, пенообразователей, абразивных веществ, средств, регулирующих рН, увлажнителей, средств для вкусовых ощущений, красителей, абразивного вещества, средства для предупреждения образования зубного камня (антикалькулезного средства), источника фторид-иона, средства, стимулирующего слюноотделение, нутриента и их сочетания. Различные компоненты, которые могут быть добавлены к композиции, включают, например, подсластитель, такой как сахарин, или сахарин натрия, спирты, такие как этанол, источники фторид-иона, такие как фторид натрия, а также глицерин, сорбит, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли, полимеры полоксамеры, такие как ПОЛОКСАМЕР 407, ПЛЮРОНИК F108, (оба доступны в BASF Corporation), алкилполигликозид (APG), полисорбат, ПЭГ40, касторовое масло, ментол и т.п.

Ароматизаторы, среди применяемых в настоящем документе, включают любое вещество или смесь веществ, способных усилить вкус композиции. Можно применять любой натуральный или синтетический ароматизатор, приемлемый для перорального приема, такой как ароматизированное масло, ароматизирующие альдегиды, сложные эфиры, спирты, подобные вещества и их сочетания. Ароматизаторы включают ванилин, шалфей, майоран, масло петрушки, масло мяты кудрявой, коричное масло, масло винтергрена (метилсалицилат), масло мяты перечной, гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло, цитрусовые масла, фруктовые масла и эссенции, включающие полученные из лимона, апельсина, лайма, грейпфрута, абрикоса, банана, винограда, яблока, клубники, вишни, ананаса и т.д., ароматизаторы, выделенные из бобов и орехов, такие как кофе, какао, кола, арахис, миндаль и т.д., адсорбированные и инкапсулированные ароматизаторы и их смеси. Также в состав ароматизаторов в настоящем документе включены ингредиенты, которые обеспечивают аромат и/или другие сенсорные эффекты во рту, включая охлаждающий и согревающий эффекты. Такие ингредиенты включают ментол, ментилацетат, ментиллактат, камфору, эвкалиптовое масло, эвкалиптол, анетол, эвгенол, кассию, оксанон, [альфа]-иризон, пропенилгваэтол, тимол, линалоол, бензальдегид, коричный альдегид, N-этил-п-ментан-3-карбоксамин, N,2,3-триметил-2-изопропилбутанамид, 3-1-ментоксипропан-1,2-диол, глицеринацеталь коричневого альдегида (CGA), глицеринацеталь метона (MGA) и их

смеси. Один или несколько ароматизаторов в некоторых случаях присутствуют в общем количестве приблизительно от 0,01% до приблизительно 5%, в некоторых случаях в различных вариантах осуществления приблизительно от 0,05 до приблизительно 2%, приблизительно от 0,1% до приблизительно 2,5%, и приблизительно от 0,1 до 5 приблизительно 0,5%.

Подсластители среди используемых в настоящем документе включают декстрозу, полидекстрозу, сахарозу, мальтозу, декстрин, высушенный инвертный сахар, маннозу, ксилозу, рибозу, фруктозу, левулезу, галактозу, кукурузный сироп, частично гидролизованный крахмал, гидрогенизированный гидролизат крахмала, сорбит, маннит, 10 ксилит, мальтит, изомальт, аспартам, неотам, сахарин и его соли, сукралозу, интенсивные подсластители на основе дипептидов, цикламаты, дигидрокальконы и их смеси.

Средства для вкусовых ощущений включают вещества, придающие желаемую консистенцию или другое ощущение во время применения композиции.

Окрашивающие средства среди используемых в настоящем документе включают 15 пигменты, красители, лаки и средства, придающие специфический блеск или отражающую способность, такие как глазирующие средства. В различных вариантах осуществления красители выполнены с возможностью обеспечивать белый или светлоокрашенный слой на поверхности зубов, для того, чтобы служить указателем мест на поверхности зубов, которые эффективно соприкасались с композицией, и/или 20 видоизменять внешний вид, в частности цвет и/или мутность композиции для повышения ее привлекательности для покупателя. Можно применять любой краситель, приемлемый для перорального приема, включая красители FD&C и пигменты, тальк, слюду, карбонат магния, карбонат кальция, силикат магния, алюминия-магния силикат, диоксид кремния, диоксид титана, оксид цинка, красный, желтый, коричневый и черный оксиды железа, 25 железистый ферроцианид аммония, темно-фиолетовый краситель, ультрамарин, титанированную слюду, оксихлорид висмута и их смеси. Один или несколько красителей в некоторых случаях присутствуют в общем количестве приблизительно от 0,001% до приблизительно 20%, например, приблизительно от 0,01% до приблизительно 10% или приблизительно от 0,1% до приблизительно 5%.

Композиции по настоящему изобретению дополнительно содержат в некоторых 30 случаях абразивное вещество, применяемое, например, в качестве полирующего средства. Можно использовать любое абразивное вещество, приемлемое для перорального приема, но тип, крупность (размер частиц) и количество абразивного вещества должны быть выбраны таким образом, чтобы зубная эмаль не стиралась 35 чрезмерно при нормальном применении композиции. Подходящие в некоторых случаях абразивные вещества включают диоксид кремния, например, в форме осажденного диоксида кремния или будучи добавленным к оксиду алюминия, нерастворимым фосфатам, карбонату кальция и их смесям. Среди нерастворимых фосфатов, пригодных в качестве абразивных веществ, имеются ортофосфаты, полиметафосфаты и 40 пирофосфаты. Наглядными примерами являются дикальцийортофосфат дигидрат, пирофосфат кальция, трифосфат кальция, полиметафосфат кальция и нерастворимый полиметафосфат натрия.

Композиции по настоящему изобретению в некоторых случаях содержат средство, предупреждающее появление зубного камня (антикалькулезное средство). Средства, 45 предупреждающие появление зубного камня, среди применяемых в настоящем документе, включают соли любых этих веществ, например, соли щелочных металлов и аммонийные соли: фосфаты и полифосфаты (например пирофосфаты), полиаминопропансульфоновая кислота (AMPS), сульфонаты полиолефинов, фосфаты

полиолефинов, дифосфонаты, такие как азацicloалкан-2,2-дифосфонаты (например, азацicloгептан-2,2-дифосфоновая кислота), N-метил азацicloпентан-2,3-дифосфоновая кислота, этан-1-гидрокси-1,1-дифосфоновая кислота (EHDP) и этан-1-амино-1,1-дифосфонат, фосфоалкан, карбоновые кислоты и пригодные неорганические фосфатные и полифосфатные соли, включая одноосновные, двухосновные и трехосновные фосфаты натрия, триполифосфат, тетраполифосфат натрия, моно-, ди-, три- и тетранатрий-пирофосфаты, триметафосфат натрия, гексаметафосфат натрия и их смеси.

Композиции по настоящему изобретению в некоторых случаях содержат источник фторид-иона и пригодны, например, в качестве средства против кариеса. Можно использовать любой гранулированный источник фторид-иона, приемлемый для перорального приема, включая фториды и монофторфосфаты калия, натрия и аммония, фторид олова, фторид индия, фториды аминов, такие как олафлур (N'-октадецилтриметилендиамин-N,N,N'-трис(2-этанол)-дигидрофторид) и их смеси. Один или несколько источников фторид-иона в некоторых случаях присутствуют в количестве, обеспечивающем клинически эффективное количество растворимого фторид-иона для пероральной композиции.

Композиции по настоящему изобретению в некоторых случаях содержат средство, стимулирующее слюноотделение, пригодное, например, для улучшения состояния при сухости во рту. Можно использовать любое средство, стимулирующее слюноотделение, приемлемое для перорального приема, включая в качестве неограничивающих примеров пищевые кислоты, такие как лимонная, молочная, яблочная, янтарная, аскорбиновая, адипиновая, фумаровая и винная кислоты и их смеси. Одно или несколько средств, стимулирующих слюноотделение, в некоторых случаях присутствуют в общем количестве, эффективном для стимулирования слюноотделения.

Композиции по настоящему изобретению в некоторых случаях содержат нутриент. Подходящие нутриенты включают витамины, минералы, аминокислоты и их смеси. Витамины включают витамины С и D, тиамин, рибофлавин, пантотенат кальция, ниацин, фолиевую кислоту, никотинамид, пиридоксин, цианокобаламин, пара-аминобензойную кислоту, биофлавоноиды и их смеси. Питательные добавки включают аминокислоты (такие как L-триптофан, L-лизин, метионин, треонин, левокарнитин и L-карнитин), липотропные вещества (такие как холин, инозитол, бетаин и линолевая кислота) и их смеси.

В различных вариантах осуществления пероральную композицию по настоящему изобретению не проглатывают умышленно, но скорее задерживают в полости рта в течение периода времени, достаточного для произведения предполагаемого эффекта. В других переносных вариантах осуществления (таких как таблетка-леденец, мятная конфета, гранула, капсула, жидкость, разработанная для перорального применения из маленького переносного небулайзера, жидкость, разработанная для перорального применения из маленького переносного флакона, формирующего капли, или мягкая пластичная таблетка) пероральную композицию умышленно проглатывают, необязательно после задержания в полости рта в течение периода времени, достаточного для произведения предполагаемого эффекта.

Композиция по настоящему изобретению предпочтительно выполнена в виде перорально приемлемого носителя в таком продукте, как ополаскиватель для полости рта, зубная паста, зубной крем, жевательная резинка, зубопротезный клей или переносной дозировочный предмет, такой как, без ограничения, таблетка-леденец, мятная конфета, гранула, капсула, жидкость, разработанная для перорального

применения из маленького переносного небулайзера (флакон-спрей), жидкость, разработанная для перорального применения из маленького переносного флакона, формирующего капли, или мягкая пластичная таблетка ("жевательная резинка"). Как применяют в настоящем документе, "перорально приемлемый носитель" относится к 5 веществу или комбинации веществ, которые являются безопасными для применения в композиции по настоящему изобретению в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

Настоящее изобретение также относится к переносному дозирующему предмету, содержащему композицию для ухода за полостью рта, как определено выше, где 10 переносной дозирующий предмет выбран из таблетки-леденца, мятной конфеты, гранулы, капсулы, маленького переносного небулайзера, содержащего указанную примесь к жидкости, разработанной для перорального применения в качестве спрея, маленького переносного флакона, содержащего указанную примесь в жидкости, разработанной для перорального применения в качестве капель, и мягкой пластичной 15 таблетки.

Предпочтительно, специфические вещества и композиции для применения в настоящем изобретении являются, таким образом, фармацевтически- или косметически-приемлемыми, клинически эффективными и/или клинически действенными. Как применяют в настоящем документе, такой "фармацевтически приемлемый" или 20 "косметически приемлемый", "клинически эффективный" и/или "клинически действенный" компонент представляет собой такой, который пригоден для применения людьми и/или животными и представлен в соответствующем количестве (клинически действенном количестве), чтобы обеспечить желаемый терапевтический, профилактический, сенсорный, декоративный или косметический эффект без неоправданных вредных 25 побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергический ответ) в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

#### **Способы применения**

Композицию по настоящему изобретению можно вводить или применять к человеку или животному. Композиция может быть подходящей для введения или нанесения на 30 полость рта человека или подопытного животного для ингибирования образования биопленки и/или разрушения биопленки.

Таким образом, настоящее изобретение относится к композиции, как определено выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Также настоящее изобретение относится к композиции, содержащей сесквитерпеноид 35 (например, бисаболол) и противомикробное средство для лечения или профилактики состояния, вызванного образованием биопленки. Также настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей сесквитерпеноид и противомикробное средство, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики состояния, вызванного образованием биопленки. В варианте осуществления 40 предотвращенное или вылеченное состояние выбрано из зубного налета, кариеса, пародонтоза, галитоза и гингивита. Предпочтительно композиция является композицией для ухода за полостью рта, как определено выше.

Также настоящее изобретение относится к способу ингибирования образования биопленки и/или разрушения биопленки у субъекта, включающему введение субъекту 45 композиции, содержащей сесквитерпеноид, предпочтительно бисаболол, и противомикробное средство. Также способ эффективен для усиления противомикробной активности противомикробного средства посредством комбинирования противомикробного средства с сесквитерпеноидом, предпочтительно бисабололом, в

композиции для перорального, а также неперорального применения (например, кожа, волоса, ногти и т.д.). В варианте осуществления композиция является пероральной композицией, как определено выше, и композиция предназначена для полости рта. В предпочтительном варианте осуществления способ предназначен для лечения или профилактики состояния, вызванного образованием биопленки. Предпочтительно, состояние, вызванное образованием биопленки, является состоянием полости рта и может быть выбрано из зубного налета, кариеса, пародонтоза, галитоза или гингивита.

Композиция, содержащая сесквитерпеноид (например, бисаболол) и противомикробное средство, способна в значительной степени ингибировать образование биопленки и/или разрушить существующую биопленку у индивидуума. Композиция особенно пригодна для ингибирования образования биопленки и/или разрушения биопленки в полости рта. Лекарственное средство, содержащее композицию по настоящему изобретению, можно вводить пациенту. Лекарственное средство можно вводить реже и/или в более низкой концентрации по сравнению с известными антибактериальными пероральными композициями вследствие присутствия и бисаболола, и противомикробного средства, что обеспечивает синергетический антибиопленочный эффект.

Также настоящее изобретение относится к применению бисаболола для усиления антибиопленочной активности противомикробного средства. Бисаболол и противомикробное средство являются предпочтительными, как описано в настоящем документе.

Каждый и любой ссылочный материал, цитированный в настоящем документе, включен, таким образом, в качестве ссылки в полном объеме. Различные варианты осуществления будут описаны далее со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

#### Примеры

##### Пример 1: Минимальная ингибирующая концентрация бисаболола

Ингибирующее действие бисаболола, триклозана и хлорида цетилпиридиния (СРС) тестировали против *A. viscosus*, известной бактерии полости рта.

Минимальную ингибирующую концентрацию для активных веществ определяли посредством инкубации бактерии *Actinomyces viscosus* с серийными разведениями активного вещества в течение 24 часов и определения самой низкой концентрации, при которой рост этих видов был ингибирован. В кратком изложении, 100 мкл конечного объема активных веществ были серийно разведены в 0,5× триптон-соевом бульоне (TSB) от края до края в продублированных лунках 96-луночного плоскодонного планшета для микротитрования. Культуру бактерий, простоявших в течение ночи, разбавляли до  $OD_{610} \sim 0,2$ , и 100 мкл такой культуры добавляли в каждую лунку. Планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C.  $OD_{610}$  считывали для каждой лунки и определяли МИС как концентрацию активного вещества в последней лунке, где бактериальный рост был ингибирован. Минимальная ингибирующая концентрация (МИС) представлена ниже в таблице 1.

Таблица 1 Минимальная ингибирующая концентрация двух известных антибактериальных средств и бисаболола против распространенной бактерии полости рта ( <i>A. viscosus</i> )	
Соединение	МИС ( <i>A. viscosus</i> )
Бисаболол	125 ч/млн
Триклозан	3,5 ч/млн
СРС (хлорид цетилпиридиния)	<1 ч/млн

Как видно из Таблицы 1, бисаболол обладает относительно высоким MIC при сравнении с триклозаном и СРС. Это предполагает, что бисаболол не действует как антибактериальное средство. Таким образом, предполагается, что эффекты биоусиления и ингибирования биопленки, которыми обладает бисаболол, как представлено в примерах 2-6, не обусловлены его противомикробными свойствами.

**Пример 2: Ингибирование образования биопленки под действием бисаболола**

Тестировали эффект различных концентраций бисаболола на ингибирование образования биопленки *A. viscosus*.

Бактерии *A. viscosus* выращивали в течение 24 часов в присутствии серийных разведений бисаболола или эквивалентной концентрации EtOH. Лунки окрашивали, чтобы визуализировать образование биопленки. Результаты представлены на фигуре 1, где ось X представляет концентрацию бисаболола (или эквивалентный раствор EtOH в среде), а ось Y представляет процент уменьшения биопленки относительно контрольных лунок, выросших только в среде.

Результаты демонстрируют, что бисаболол в отдельности был способен ингибировать образование биопленки из одного вида бактерий при концентрации уже 110 ч/млн.

**Пример 3: Ингибирование образования биопленки под действием бисаболола и триклозана**

Композицию, содержащую бисаболол, композицию, содержащую антибактериальное средство триклозан, и композицию, содержащую и бисаболол, и триклозан, тестировали на предмет антибиопленочной активности.

Композиция, содержащая бисаболол (0,7%), композиция, содержащая триклозан (0,05%), и композиция, содержащая бисаболол (0,7%) и триклозан (0,05%), были серийно разведены в 96-луночной планшете каждая. Культуры *A. viscosus* добавляли в каждую лунку, и планшеты инкубировали при 37°C, чтобы обеспечить образование биопленки. После образования биопленки супернатанты удаляли, и лунки окрашивали 0,6% кристаллическим фиолетовым в течение 15 мин. Биомассу биопленки количественно определяли посредством считывания оптической плотности каждой лунки при 590 нм, и рассчитывали процентное сокращение биомассы относительно контроля, содержащего только среду.

Результаты представлены как концентрация уничтожения биопленки (BEC<sub>50</sub>), которая является самой низкой концентрацией, при которой наблюдают более чем 50% сокращение биомассы относительно контроля.

На фигуре 2 представлена BEC<sub>50</sub> для бисаболола и триклозана по отдельности или в комбинации друг с другом. BEC<sub>50</sub> определяется как минимальная концентрация, при которой наблюдают более чем 50% сокращение образования биопленки.

В соответствии с результатами, представленными на фигуре 1, бисаболол в отдельности подавлял образование биопленки при концентрации уже 110 ч/млн.

Триклозан в отдельности подавлял образование биопленки при концентрации приблизительно 3,9 ч/млн, что согласуется с другими исследованиями этого организма. Однако когда два активных компонента объединяли, ингибирование биопленки наблюдали при 27,3 ч/млн бисаболола и 1,95 ч/млн триклозана, что предполагает повышение активности и синергетическое действие на ингибирование биопленки. Другими словами, количества бисаболола и триклозана, требуемые для достижения эффективного образования биопленки, сокращались более чем на 50%, и в пределах 75-80%, когда два активных вещества объединяли.

**Пример 4: Повышение противобиопленочной активности триклозана под действием**

**бисаболола**

Определяли противобиопленочный эффект композиции, содержащей триклозан в отдельности, и композиции, содержащей и бисаболол, и триклозан.

Для определения биоповышающей активности 50 мкл серийные разведения тестируемых активных веществ были произведены в четырех рядах 96-луночного плоскодонного планшета для микротитрования в 0,5× TSB. Бисаболол общим объемом 50 мкл добавляли к двум рядам, содержащим тестируемое активное вещество, и двум рядам чистой среды, чтобы удвоить указанную конечную концентрацию. Культуру бактерии *A. viscosus*, простоявшую в течение ночи, разводили до OD<sub>610</sub> ~0,4 в 0,5× TSB и добавляли 100 мкл в каждую лунку 96-луночного планшета, доводя конечный объем до 200. Планшеты инкубировали в течение 24 часов при 37°C, чтобы обеспечить рост бактерий и образование биопленки. Супернатанты сливали из планшетов, и 50 мкл 0,03% кристаллического фиолетового Грама добавляли в каждую лунку. Планшеты оставляли для окрашивания в течение 15 мин перед тем, как краску сливали. Каждую лунку промывали один раз промывочным буфером, содержащим 10 мМ трис, 1 мМ ЭДТА. Планшеты оставляли для высыхания, и окрашенные планшеты считывали посредством микроспектрофотометра Perkin Elmer EnVision для чтения планшетов при оптической плотности 590 нм. Коэффициенты поглощения сравнивали с оптической плотностью лунок, наполненных только средой или только бисабололом, при необходимости. Результаты сообщались как самая низкая концентрация, при которой наблюдают >50% уменьшения биопленки относительно контроля.

Это исследование повторялось с рядом концентраций бисаболола в диапазоне от 5 до 1000 ч/млн. Репрезентативные данные экспериментов, произведенных при 5 ч/млн бисаболола, представлены на фигуре 3, где триклозан в композиции, содержащей только триклозан, имел ВЕС<sub>50</sub> 4,13 ч/млн, тогда как триклозан в композиции, содержащей бисаболол, имел ВЕС<sub>50</sub> 1,78. Снова, можно видеть, что, когда бисаболол комбинируют с противомикробным средством, количество противомикробного средства, необходимого для достижения такого же или сходного сокращения биопленки, снижалось более чем на 50%, и в пределах 75%.

В свете этих результатов, представляется ясным, что даже при низкой концентрации 5 ч/млн бисаболола образование биопленки из одного вида бактерий ингибировали при концентрации триклозана уже 1,78 ч/млн, по сравнению с 4,13 ч/млн триклозана в отдельности. Это указывает на то, что в статичной модели биопленки из одного вида бактерий бисаболол способен увеличивать эффективность триклозана и, таким образом, понижать минимальную концентрацию, необходимую для ингибирования биопленки.

**Пример 5: Повышение противобиопленочной активности противомикробного средства под действием бисаболола**

Тестировали эффект бисаболола на противобиопленочную активность 12 различных противомикробных средств.

Эти исследования выполняли в присутствии или отсутствии 50 ч/млн бисаболола и значения ВЕС<sub>50</sub> снова сравнивали для выборки известных противомикробных средств с варьирующими степенями эффективности. Результаты представлены на фигуре 4а и 4б.

На фигуре 4а представлена ВЕС<sub>50</sub> 12 известных противомикробных средств в отсутствии (черные полосы) и присутствии (серые полосы) 50 ч/млн бисаболола. Данные, описанные в таблице 2 (ниже), представляют собой исходные данные, использованные для создания графика, изображенного на фигуре 4а.



Таблица 2

Активный ингредиент	ВЕС <sub>50</sub> в отдельности	ВЕС <sub>50</sub> с бисабололом
Триклозан	1,46484375	0,48828125
Магнолия	7,8125	2,05078125
Магнолол	3,90625	0,87890625
Бутилмагнолол	0,5859375	0,5859375
Хонокиол	13,37890625	5,17578125
Пропилхонокиол	2,34375	1,3671875
СРС	0,68359429	0,48828197
ТНС	803,125	626,5625
Фторид олова	312,5	86,05957031
Хлорид олова	234,375	161,1328125
Катехин	812,5	618,75
Цитрат цинка	208,3333333	19,53125

На фигуре 4b представлена увеличенная область фигуры 4а. \* указывает на значимое отличие ( $p < 0,05$ ); + указывает на тенденцию к значимому отличию ( $p < 0,1$ ). Данные, описанные в таблице 3 (ниже), представляют собой исходные данные, использованные для создания графика, изображенного на фигуре 4b.

Таблица 3

Активный ингредиент	ВЕС <sub>50</sub> в отдельности	ВЕС <sub>50</sub> с бисабололом
Триклозан	0,281909311	0
Магнолия	2,13954124	0,543726989
Магнолол	1,06977062	0,284714448
Бутилмагнолол	0,09765625	0,09765625
Хонокиол	5,410015228	2,690425257
Пропилхонокиол	0,390625	0,239207983
СРС	0,119603771	1,7999E-07
ТНС	196,875	229,4322561
Фторид олова	0	75,5612605
Хлорид олова	45,10548978	59,86840546
Катехин	187,5	233,5192712
Цитрат цинка	52,08333333	9,765625

Эти результаты демонстрируют, что способность бисаболола повышать активность противомикробного средства неспецифична.

#### Пример 6: Ингибирование биопленки из множества видов под действием бисаболола и противомикробных средств

Способность композиций, содержащих триклозан и бисаболол в отдельности или в комбинации, к ингибированию образования биопленки тестировали на многовидовой модели, где биопленки содержали пять репрезентативных видов бактерий полости рта: *A. viscosus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus oralis*, *Fusobacterium nucleatum* и *Veillonella parvula*. Покрытые слюной диски гидроксиапатита (НАР) инокулировали смесью бактерий пяти видов в присутствии только триклозана, только бисаболола или в концентрации 2:1 бисаболол:триклозан. Диски инкубировали в течение 48 часов для образования биопленки. Диски, содержащие биопленку, инкубировали в 1 мл 0,25% раствора трипсина в течение 45 мин при 37°C для высвобождения биопленки, и биомассу считывали как OD<sub>610</sub> раствора трипсина.

Результаты этих экспериментов представлены на фигуре 5. Можно видеть, что композиция, содержащая 20 ч/млн триклозана в отдельности, является высокоэффективной (>60% снижения образования биопленки), и достижение дополнительной эффективности сверх этого является затруднительным. Чтобы

определить любой противобиопленочный эффект сверх эффекта, вызванного триклозаном, необходимо понижать концентрацию триклозана ниже ингибирующей концентрации. Таким образом, эти эксперименты проводили при 2 ч/млн или 5 ч/млн триклозана. На фигуре 5 представлен эффект этого уровня триклозана в отдельности или в комбинации бисаболола с триклозаном в концентрации 2:1.

Было выявлено, что при этих низких концентрациях триклозана, комбинация бисаболола и триклозана является более эффективной в модели ингибирования образования биопленки в полости рта, чем бисаболола или триклозана в отдельности. Значительное уменьшение образования биопленки в композициях, содержащих и бисаболол, и триклозан, демонстрирует, что присутствие бисаболола значительно повышает противобиопленочную эффективность триклозана. Как представлено в примере 5, вследствие того, что бисаболол действует как неспецифический усилитель противомикробной активности, та же тенденция, скорее всего, сохранится для других активных веществ, усиление которых представлено на фигуре 4а.

#### Пример 7: Пероральная композиция

В таблице 4 (ниже) проиллюстрированы примеры композиций средств для чистки зубов, в состав которых входит бисаболол в отдельности и в комбинации с другими известными активными ингредиентами средств для ухода за полостью рта. Примеры одобренных терапевтических средств для ухода за полостью рта, для которых бисаболол оказывает биоусиливающий эффект, в качестве неограничивающих примеров включают триклозан, СРС, экстракт магнолии (натуральный или синтетический), магнолол, хонокиол, бутилмагнолол, пропилхонокиол, хлорид цинка, лактат цинка, цитрат цинка, фторид олова или хлорид олова.

Компонент	A % масс./масс.	B % масс./масс.	C % масс./масс.	D % масс./масс.	E % масс./масс.	F % масс./масс.
Сорбит не окрашивающийся в коричневый цвет/некристаллизующийся	23,94	19,45	29,8	19,45		23,21
99,0%-101,0% Овощной глицерин - USP и EP	15	20,00	20,21	20,00	40,76	11,5
Гантрез (Gantrez) S-97 (B.F.) - жидкий	15					11,54
Зео диоксид кремния, катионный совместимый -DP-002			15			
Зео 114 - Синтетический аморфный PPT диоксид кремния					12,0	10,0
Оксид кремния зубного типа - Zeodent 105 -высокоочищающий диоксид кремния	10	10		10	12,0	10,0
Оксид кремния зубного типа (Zeodent 115) абразив	8,8	8,5		8,5		
Поливинилпироллидон (Polyclar 10)			4,0		1,0	
Полиэтиленгликоль 600 (PEG-12)					7,0	3,0
Трицитрат натрия дигидрат					3,0	
Оксид кремния дентального типа - Zeodent 165 - синтетический аморфный PPT диоксид кремния	2,7	3,0		3,0		1,75
Полисорбат 20-USP или EP			2,0			
Гидроксипропилцеллюлоза 250M			2,0			
Полоксамер 407 NF			1,0			
Кокаmidопропилбетаин			1,0			

	Цинка лактат дигидрат или цинка цитрат тригидрат			2,0		2,0	2,0
	Триполифосфат натрия					3,0	
	Тетранатрий-пирофосфат					2,0	2,44
5	Лаурилсульфат натрия порошок-NF	1,7	1,5		1,5	1,5	1,5
	Гидроксид натрия - 50% раствор (химически чистый)	1,2					1,25
	Натрия СМС-12 тип USP	1,1	1,1		1,1		0,6
	Ароматизатор	1,0	1,0	1,4	1,0	1,3	1,2
	Кислота лимонная безводная					0,6	
10	Диоксид титана - USP	0,75	0,5	0,5	0,5	0,5	1,0
	±α-бисаболол (синтетический)	0,3-1%	0,3-1%	0,3-1,0	0,3-1%	0,3-1%	
	Монофлюорофосфат натрия			0,76			0,76
	Хлорид цетилпиридиния			0,3-0,75%			
15	Экстракт магнолии, магнолол, хонокиол, бутилмагнолол или пропилхонокиол		0,5				
	Фторид олова					0,454	
	Пропиленгликоль-USP	0,5	1,0		1,0		
	Йота каррагинан (LB 9505)	0,48	0,4		0,4		
	Концентрат каррагинана (PS-223)						0,4
20	Ксантановая камедь-NF					0,3	
	Триклозан-USP	0,3					
	Сахарин натрия USP	0,3	0,3	0,50	0,3	0,5	0,3
	Фторид натрия USP	0,243	0,243		0,243		
	Сукралоза			0,15			
25	Деионизованная вода	В достаточном количестве	В достаточном количестве	В достаточном количестве	В достаточном количестве	В достаточном количестве	В достаточном количестве

### Формула изобретения

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая сесквитерпеноид и противомикробное средство, где сесквитерпеноид и противомикробное средство присутствуют в количестве, эффективном для ингибирования и/или разрушения биопленки в полости рта, при этом сесквитерпеноид присутствует в композиции в концентрации 0,0001 до 1 мас.%, где сесквитерпеноид представляет собой бисаболол, и где противомикробное средство выбрано из триклозана, хлорида цетилпиридиния, экстракта магнолии, магнолола, хонокиола, бутилмагнолола, пропилхонокиола, хлорида цинка, лактата цинка, цитрата цинка, фторида олова и хлорида олова.

2. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, где бисаболол присутствует в композиции в концентрации от 0,025 до 0,075 мас.%/мас.

3. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, где противомикробное средство представляет собой триклозан.

4. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, где сесквитерпеноид обладает ВЕС<sub>50</sub> в присутствии противомикробного средства 25% или менее по сравнению с ВЕС<sub>50</sub> сесквитерпеноида в отсутствии противомикробного средства.

5. Композиция для ухода за полостью рта по п.4, где бисаболол обладает ВЕС<sub>50</sub> от 20 ч/млн до 30 ч/млн.

6. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, где противомикробное средство обладает ВЕС<sub>50</sub> в присутствии сесквитерпеноида 75% или менее по сравнению с ВЕС<sub>50</sub> противомикробного средства не в присутствии сесквитерпеноида.

7. Композиция для ухода за полостью рта по п.6, где противомикробное средство

обладает ВЕС<sub>50</sub> в присутствии сесквитерпеноида 50% или менее по сравнению с ВЕС<sub>50</sub> противомикробного средства не в присутствии сесквитерпеноида.

8. Композиция для ухода за полостью рта по п.5, где противомикробное средство представляет собой триклозан, и триклозан обладает ВЕС<sub>50</sub> от 1 ч/млн до 3 ч/млн.

9. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, где композиция содержит одно или несколько дополнительных средств, выбранных из средства против образования зубного налета, отбеливающего средства, подсластителя, очищающего средства и ароматизатора.

10. Композиция для ухода за полостью рта по п.1, где композиция содержит перорально приемлемый носитель для зубной пасты, зубного крема, ополаскивателя для полости рта, жевательной резинки или зубопротезного клея.

11. Композиция для ухода за полостью рта по п.1 для применения в качестве лекарственного средства.

15

20

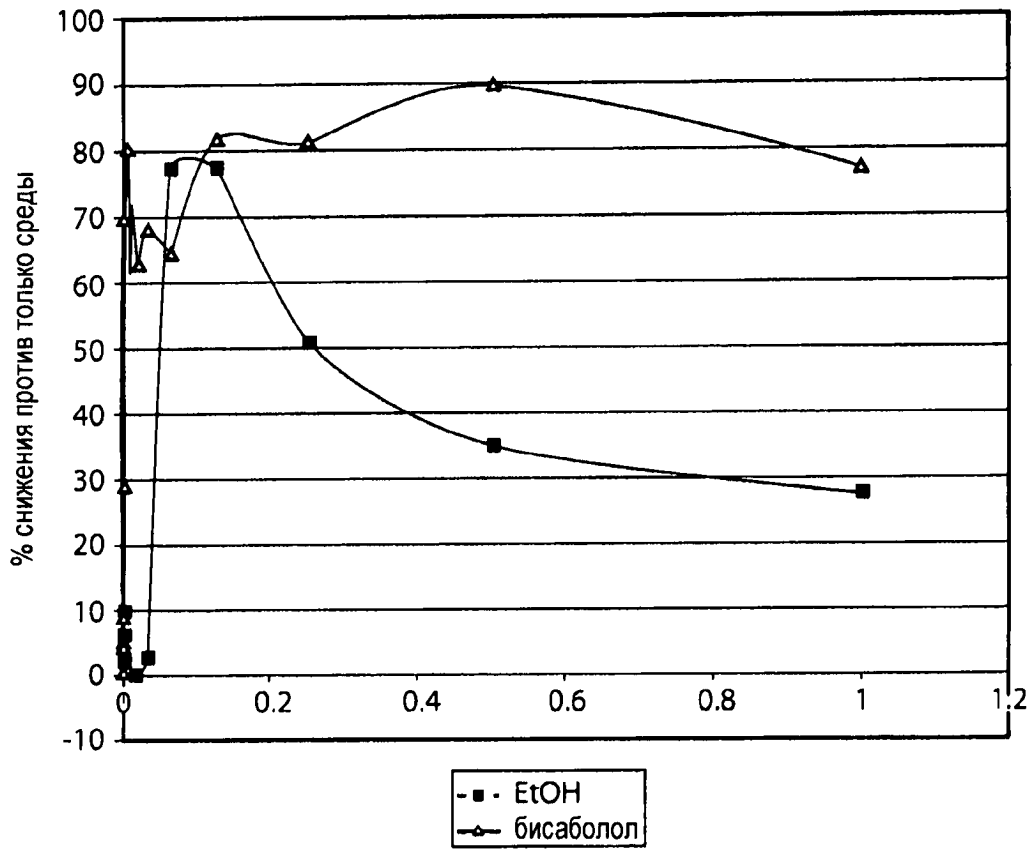
25

30

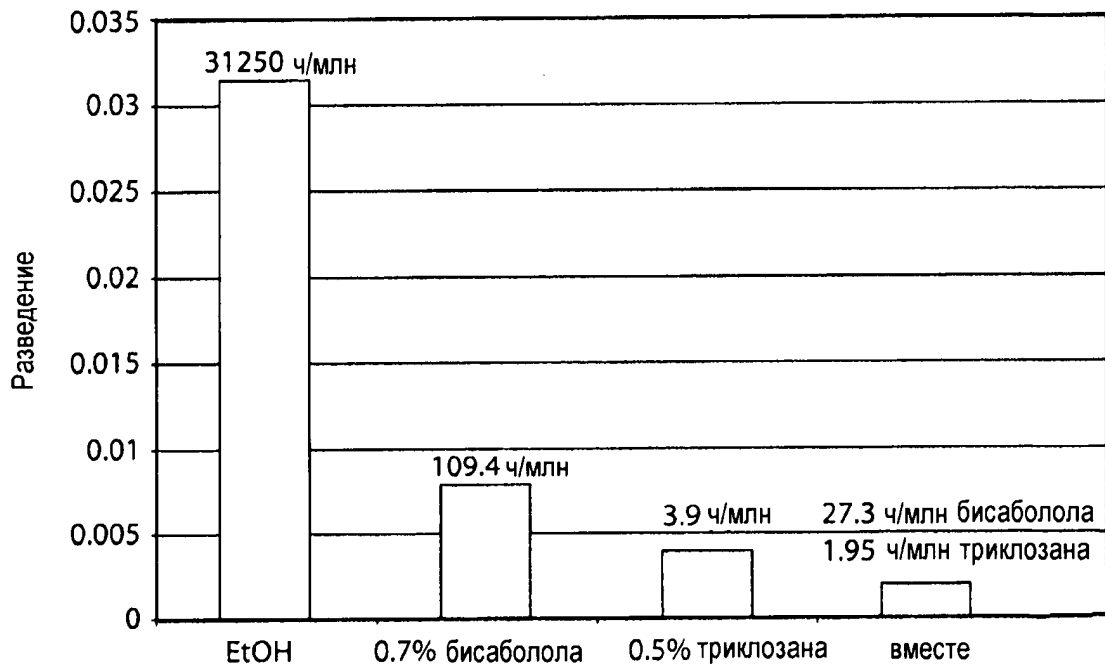
35

40

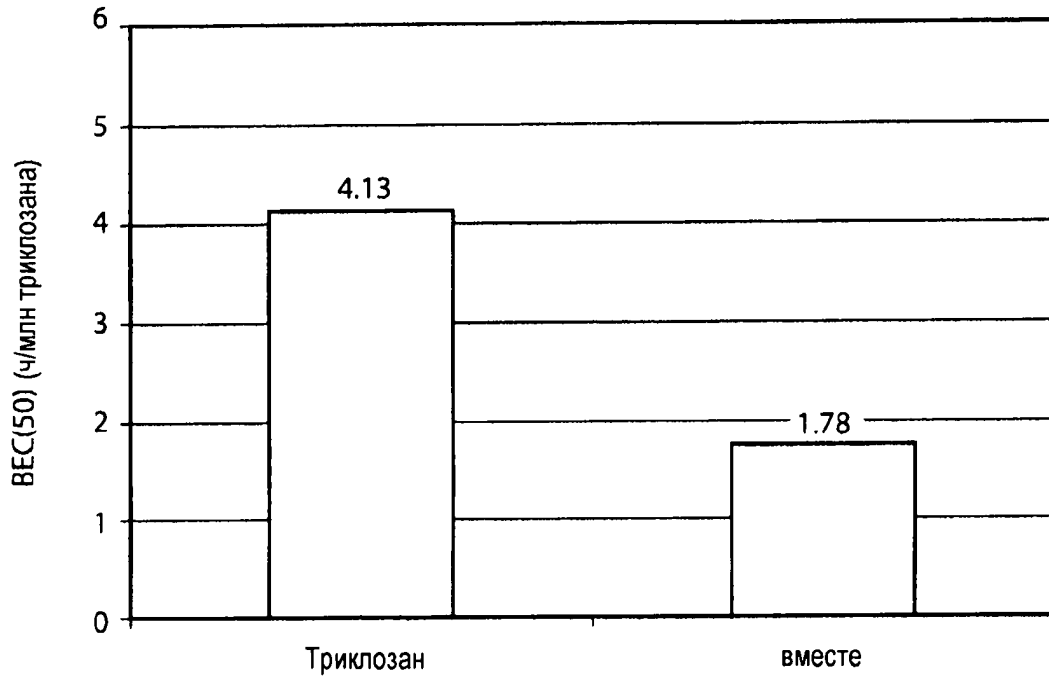
45



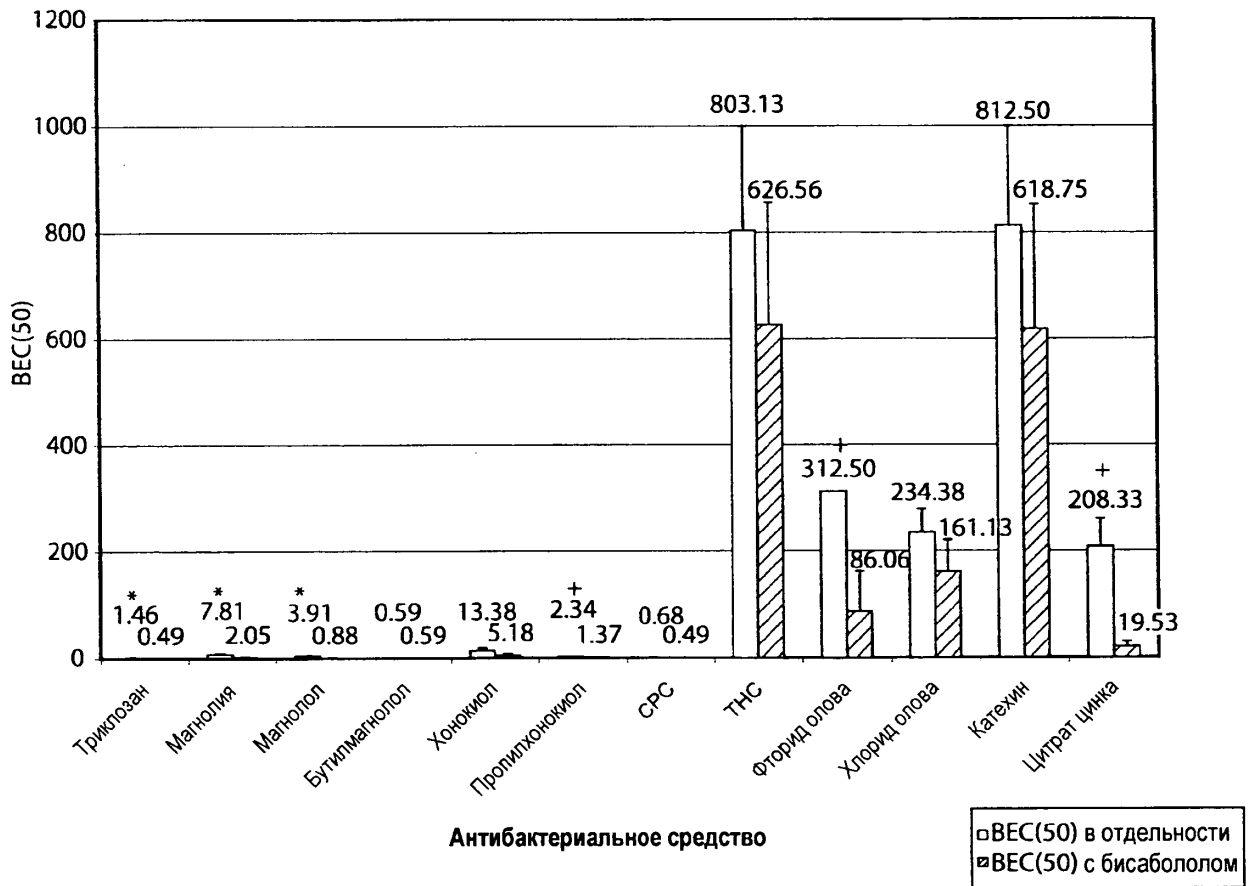
ФИГ.1



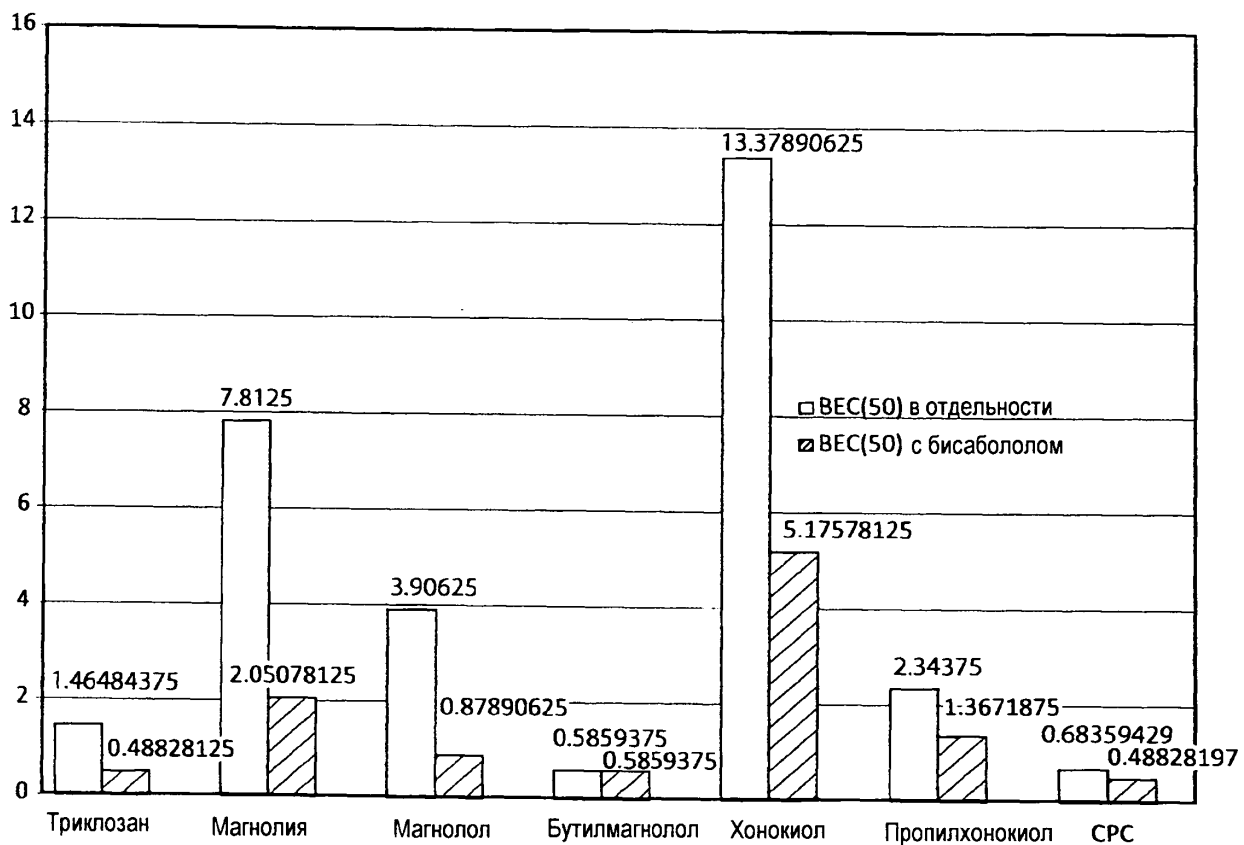
ФИГ.2



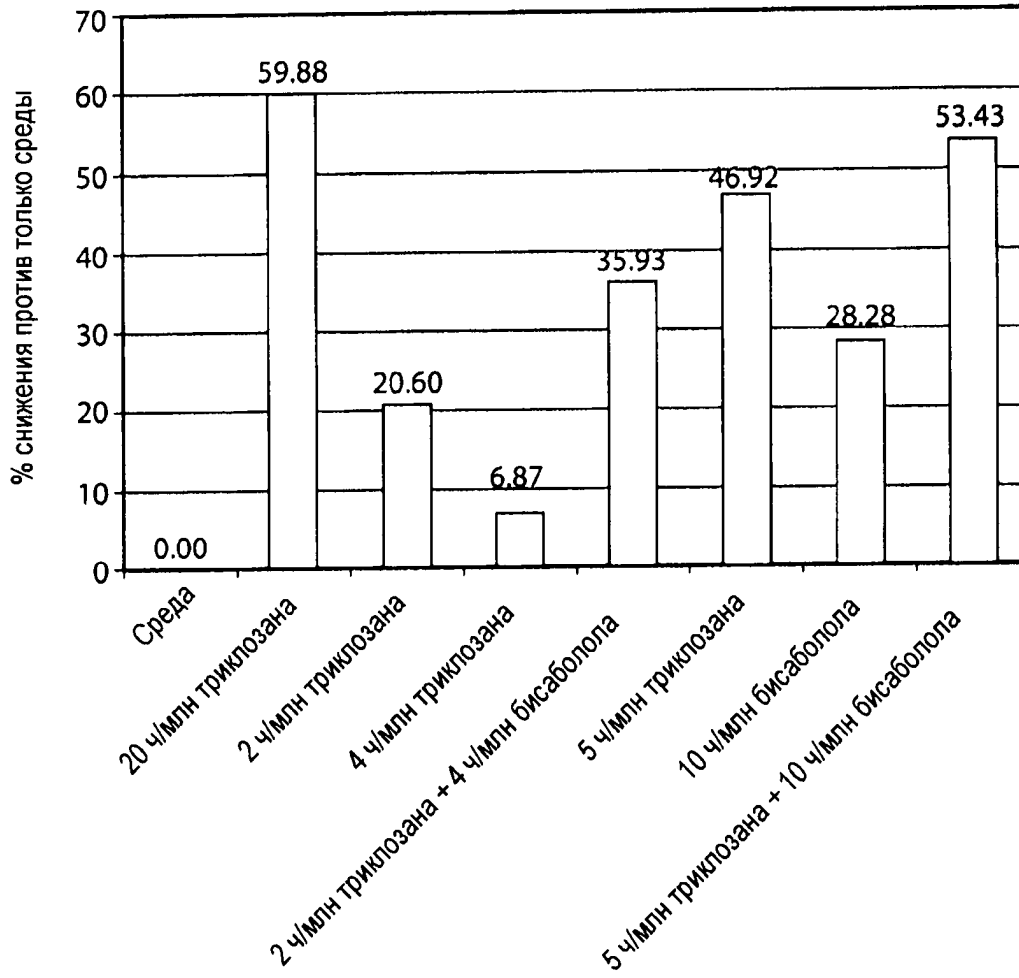
ФИГ.3



ФИГ.4а



ФИГ.4b



ФИГ.5