



(51) МПК  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 31/21** (2006.01)  
**A61K 36/575** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2010149293/15, 26.05.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 26.05.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 30.05.2008 US 61/057,501

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2012 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 20.01.2014 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2007/064505 A1, 07.06.2007. WO 02/081024 A1, 17.10.2002. RU 2004138555, 10.08.2005. Покровский В.И. Энциклопедический словарь медицинских терминов. - М.: Медицина, 2001, с.742. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение. - М.: Медицина, 1974 г., с.182.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 30.12.2010

(86) Заявка РСТ:  
 US 2009/045126 (26.05.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2009/148875 (10.12.2009)

Адрес для переписки:

119019, Москва, Гоголевский бульвар, 11,  
 эт.3, "Гоулингз Интернэшнл Инк.", В.А.  
 Клюкину

(72) Автор(ы):

**ТИАН Минмин (US),  
 ДОДДС Майкл В. Дж. (US),  
 ГРИНБЕРГ Майкл Дж. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**ВМ. РИГЛИ ДЖ. КОМПАНИ (US)**

**(54) ЖЕВАТЕЛЬНАЯ ТВЕРДАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ПОДАВЛЕНИЯ  
 РАЗВИТИЯ *Streptococcus mutans***

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности и медицины, в частности предназначено для лечения и ухода за полостью рта, содержащей количество антиоксиданта, представляющее

собой отношение веса экстракта к весу антиоксиданта в диапазоне 1:1 до 5:1, и экстракта магнолии. Композиция согласно данному изобретению обеспечивает усиленное противомикробное действие. 3 н. и 10 з.п.ф-лы, 2 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 31/05* (2006.01)  
*A61K 31/21* (2006.01)  
*A61K 36/575* (2006.01)  
*A61P 31/04* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2010149293/15, 26.05.2009**

(24) Effective date for property rights:  
**26.05.2009**

Priority:

(30) Convention priority:  
**30.05.2008 US 61/057,501**

(43) Application published: **20.07.2012 Bull. 20**

(45) Date of publication: **20.01.2014 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **30.12.2010**

(86) PCT application:  
**US 2009/045126 (26.05.2009)**

(87) PCT publication:  
**WO 2009/148875 (10.12.2009)**

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij bul'var, 11, eht.3,  
"Goulingz Internehshnl Ink.", V.A. Kljukinu**

(72) Inventor(s):

**TIAN Minmin (US),  
DODDS Majkl V. Dzh. (US),  
GRINBERG Majkl Dzh. (US)**

(73) Proprietor(s):

**VM. RIGLI DZh. KOMPANI (US)**

**(54) SOLID CHEWING COMPOSITION AND METHOD OF INHIBITING *Streptococcus mutans* DEVELOPMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to field of pharmaceutical industry and medicine, in particular, intended for treatment and care of oral cavity, which contains quantity of antioxidant, presenting ratio of

extract weight to weight of antioxidant in range 1:1 to 5:1, and magnolia extract.

EFFECT: composition according to the claimed invention ensures enhanced antimicrobial action.

13 cl, 2 tbl, 4 ex

RU 2 504 368 C2

RU 2 504 368 C2

[0001] В настоящей заявке испрашивается конвенционный приоритет по предварительной заявке US 61/057501, поданной 30 мая 2008 г., содержание которой вводится здесь ссылкой.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 [0002] Настоящее изобретение относится к противомикробной комбинации антиоксиданта и экстракта магнолии (*Magnolia officinalis*) и более предпочтительно к композиции для ухода за полостью рта, содержащей такую комбинацию, которая обнаруживает усиленное противомикробное действие на *Streptococcus mutans*, микроб,  
10 связанный с кариесом зубов.

[0003] В качестве противомикробных средств в композициях для ухода за полостью рта обычно используются такие соединения, как хлоргексидин, бензетония хлорид и цетилпиридиния хлорид. Однако указанным средствам свойственно снижение  
15 эффективности противомикробного действия в присутствии анионного поверхностно-активного вещества, необходимого для повышения эффективности действия таких композиций для ухода за полостью рта, как зубные пасты и жидкости для полоскания рта. Напротив, неcatiонные противомикробные средства совместимы с анионными  
20 поверхностно-активными веществами в композициях для ухода за полостью рта, и неcatiонные галогенизированные гидроксифенильные эфиры, такие как триклозан, эффективно используются в имеющихся на рынке композициях для ухода за полостью рта. Хотя такие противомикробные соединения эффективны, однако они подпадают под действие регулирующих документов Администрации США по контролю за  
25 пищевыми продуктами и лекарствами и Европейского Союза, в результате чего их применение в пищевых продуктах и кондитерских изделиях серьезно ограничивается. Кроме проблем по их применению в продуктах, связанных с взаимодействием с другими ингредиентами и с эффективностью, эти соединения обладают другими нежелательными характеристиками, в частности придают неприятный привкус, могут  
30 приводить к изменению цвета зубов и к раздражению чувствительных тканей полости рта.

[0004] В последнее время проявляется большой интерес в отношении медицинских свойств травяных лекарственных средств с точки зрения их применения в композициях  
35 для ухода за полостью рта. Травяные лекарственные средства считаются "более натуральными" и поэтому для потребителя являются более привлекательными противомикробными ингредиентами.

[0005] Известно, что экстракт коры магнолии (кора *Magnolia officinalis*) обладает противомикробным действием. Например, в публикации "Предотвращение кариеса  
40 средствами традиционной китайской медицины", Т. Namba и др., *J. Medicinal Plant Res.*, том 44, стр.100-106 (1982), указывается, что некоторые основные активные составляющие таких экстрактов, такие как магнолол и гонокиол, проявляли противомикробные свойства в отношении *S. mutans* в испытаниях по определению  
45 минимальной ингибирующей концентрации (МИС). К сожалению, высокие концентрации экстракта магнолии могут приводить к изменению цвета зубов, и может появляться неприятный привкус, и, таким образом, пониженные концентрации, еще обладающие эффективным противомикробным действием, были бы приемлемыми для потребителей.

50 [0006] В области средств для ухода за зубами постоянно ведутся поиски противомикробных соединений, обладающих повышенной эффективностью. Преимущество повышенной эффективности заключается в том, что необходимы меньшие количества противомикробного средства для достижения необходимого

терапевтического действия, и в то же время обеспечивается хороший вкус, снижается стоимость, и выполняются требования законодательства. Такие композиции также особенно важны при лечении чувствительных тканей, таких как слизистая оболочка рта, поскольку в этом случае снижается вероятность образования язвочек на мембранах слизистой оболочки, возникновения десквамативного гингивита и нарушения цвета зубов.

[0007] Таким образом, существует насущная потребность в противомикробной композиции для ухода за полостью рта, в которой комбинация антиоксиданта и экстракта коры магнолии проявляет усиленное противомикробное действие в отношении *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) и, соответственно, усиленное действие в отношении защиты от кариеса зубов.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0008] В изобретении предлагается композиция для ухода за полостью рта, содержащая эффективное количество антиоксиданта и экстракта магнолии, которое обеспечивают усиленное противомикробное действие.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Кариес зубов представляет собой инфекционное заболевание, которое повреждает структуру зубов. Разрушение зубов, в результате которых возникают дупла, является следствием развития кариеса. Если не принимать никаких мер, то болезнь может вызывать болезненные ощущения, инфекцию и, в серьезных случаях, омертвление эмали зубов и их потерю. Существуют различные типы кариеса зубов. Хотя проявления могут быть разными, факторы риска и развитие болезни для различных типов кариеса одинаковы.

[0010] Признано, что кариес вызывают некоторые типы микробов, вырабатывающих кислоту, например, *Streptococcus mutans* (грамм-положительные анаэробные бактерии, находящиеся в полости рта человека), которые вызывают разрушение зубов в присутствии сбраживаемых углеводов, таких как сахароза, фруктоза и глюкоза. Возникающие во рту высокие уровни кислотности, вызываемые молочной кислотой, воздействуют на зубы, поскольку минеральная составляющая зубов делает их чувствительными к низкому уровню pH. В частности, зуб, основой которого является минеральная составляющая, находится в состоянии непрерывного процесса деминерализации и реминерализации между зубом и окружающей его слюной. Если уровень pH на поверхности зуба падает ниже 5,5, то деминерализация происходит интенсивнее, чем реминерализация, то есть, будет происходить потеря минеральной составляющей на поверхности зуба. В результате возникает кариес. В зависимости от степени разрушения зуба могут использоваться различные виды лечения для восстановления его формы, функции и внешнего вида, однако не существует способов, которые могли бы обеспечить регенерацию больших объемов структуры зуба. Поэтому организации, занимающиеся проблемами зубов, пропагандируют применение профилактических мероприятий, таких как регулярная гигиена полости рта и диета, которые позволяют предотвратить кариес.

[0011] Предлагаемая в настоящем изобретении композиция для ухода за полостью рта может иметь любую физическую форму, подходящую для нанесения на поверхности полости рта, и оказывает профилактическое косметическое или терапевтическое действие, находясь в полости рта. В различных вариантах осуществления изобретения композиция для ухода за полостью рта может быть зубной пастой или зубным порошком, съедобной или биоадгезивной пленкой, кондитерской композицией, такой как, например, мятные лепешки для освежения

дыхания, быстроразматывающиеся леденцы, жевательная резинка, жевательные конфеты, твердая карамель, карамель с покрытием, пастилки, сиропы, прессованные мятные лепешки, драже от простуды горла, шоколадки и т.п. В некоторых вариантах потребление или жевание композиции для ухода за полостью рта может периодически 5 повторяться.

[0012] Термин "эффективный", как он используется в настоящем описании, означает "производящий или способный производить необходимое действие (эффект)". Термин "эффективное количество" означает уровень, количество или долю в 10 процентах, которые производят или способны производить необходимое действие. Все процентные соотношения, указываемые в настоящем описании, определяются от веса всей композиции, и все измерения выполняются при температуре 25°C, если не указано иное.

[0013] Термин "антиоксидант", как он используется в настоящем описании, 15 означает соединение, способное замедлять или предотвращать окисление других соединений. Окисление - это химическая реакция, в результате которой электроны переходят из вещества к окислителю. В результате окислительных реакций могут возникать свободные радикалы, инициирующие цепные реакции, которые могут 20 повреждать клетки. Обычно антиоксиданты прерывают эти цепные реакции путем удаления промежуточных свободных радикалов и, будучи сами окисленными веществами, замедляют другие окислительные реакции. Антиоксиданты часто представляют собой реагенты-восстановители, такие как тиолы или полифенолы. Антиоксиданты, содержащие фенольную группу, являются природными 25 антиоксидантами и могут добавляться в качестве ингредиентов в пищевые продукты. Антиоксиданты могут быть природными, синтетическими или полу синтетическими.

[0014] "Противомикробное средство" означает соединение, которое отрицательно действует на микробы. Для целей настоящего изобретения подходят 30 противомикробные средства, которые специфичны для уничтожения или замедления развития *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) или *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*).

[0015] Антиоксиданты, которые могут использоваться для целей настоящего изобретения, представляют собой вещества, которые разрешены для использования в 35 пищевых продуктах и обладают антиоксидантными свойствами. Такими подходящими антиоксидантами являются природные и синтетические вещества. Предпочтительными антиоксидантами, подходящими для использования в настоящем изобретении, являются фенольные соединения и их производные. Как понимается в настоящем описании, фенольные соединения включают гидроксизамещенные 40 ароматические соединения, такие как фенол (гидроксибензол), а также ненасыщенные циклические карбоновые и углекислородные соединения, замещенные по меньшей мере одной гидроксильной группой с бензольным кольцом или гидроксипроизводным (пример - производные аскорбиновой кислоты).

[0016] Многие вещества природного происхождения обладают свойствами 45 антиоксидантов. Широко используются такие природные антиоксиданты, как токоферолы. До недавнего времени в качестве природных антиоксидантов успешно применялись в промышленных масштабах экстракты некоторых специй, таких как, например, розмарин. Другими природными антиоксидантами являются 50 конифероловый спирт и гваяковая кислота (из гваяковой смолы). Термин "природный", как он используется в настоящем описании, означает химическое соединение или вещество, полученное из живого организма и находящееся в природе, которое может иметь фармакологическую или биологическую активность для

использования в фармацевтической промышленности для производства лекарств. Продукт может считаться "природным", даже если он получен в результате синтеза, но его компоненты по существу идентичны компонентам вещества, распространенного в природе.

5 [0017] Типичными антиоксидантами природного происхождения, подходящими для целей настоящего изобретения, являются соединения, структурно относящиеся к фенольным соединениям, полученным синтетически, таким как бутилированный гидроксанизол, бутилированный гидрокситолуол, пропилгаллат, октилгаллат, додецилгаллат, аскорбилпальмитат, ди-т-бутилгидрохинон и их сочетания. Соединения, содержащие фенольные группы в качестве части их молекулярной структуры, содействуют противомикробной активности, когда они присутствуют в композициях для ухода за полостью рта по настоящему изобретению в количествах, приемлемых для таких композиций.

15 [0018] Неожиданно было обнаружено, что некоторые комбинации антиоксидантов и экстрактов магнолии, действующих на *Streptococcus mutans* (*S. mutans*), существенно усиливают эффективность действия (действуют синергически) против кариеса зубов. Предпочтительными антиоксидантами, обладающими свойствами синергически усиливать противомикробное действие в комбинации с экстрактом магнолии в отношении *S. mutans*, являются, например, бутилированный гидроксанизол, пропилгаллат, октилгаллат и додецилгаллат.

20 [0019] Композиции, подходящие для настоящего изобретения, содержат экстракт магнолии. Термин "экстракт магнолии", как он используется в настоящем изобретении, представляет собой экстракт из высушенного поверхностного слоя, или коры, растения из семейства Magnoliaceae, такого как, например, *Magnolia officinalis*, ("магнолия") или же синтетический, или полусинтетический эквивалент такого экстракта, или активный компонент или его соединение. Обычно экстракты коры *Magnolia officinalis* содержат активные компоненты, включающие магнолол, гонокиол, тетрагидромагнолол и тетрагидрогнонокиол, которые обнаруживают бактерицидные свойства в отношении *S. mutans* при проведении испытаний в лаборатории на минимально ингибирующую концентрацию (МИС). Любое растение из семейства Magnoliaceae подходит для целей настоящего изобретения и может использоваться в альтернативных вариантах, и предпочтительно такое, экстракт которого содержит эффективно действующую на микробов концентрацию соединения, выбранного из группы, состоящей из магнолола, гонокиола, тетрагидромагнолола, тетрагидрогнонокиола и их смесей.

30 [0020] Термин "экстракция" твердого или жидкого материала, как он используется в настоящем описании, означает воздействие на материал соответствующим растворителем для выделения веществ(а), который необходимо извлечь из материала. Если материал твердый, то желательно его высушить и размельчить перед воздействием на него растворителем. Такая экстракция может быть выполнена с использованием традиционных средств, известных специалисту в данной области техники, например, с использованием экстракционного аппарата, такого как, например, Soxhiet, в котором твердый материал удерживается в контейнере, и обеспечивается прохождение растворителя сквозь материал, или же путем смешивания растворителя и материала с последующим разделением жидкой и твердой фаз или двух несмешивающихся фаз, например, с использованием фильтрации или осаждения и сцеживания.

45 [0021] В одном из вариантов экстракт магнолии получают из высушенной коры

магнолии с использованием подходящего растворителя. Растворители включают совместимые жидкости, такие как углеводороды и замещенные углеводороды, содержащие примерно до 20 атомов углерода, такие как, например, алканы, спирты, галогенизированные алканы, сложные эфиры и им подобные соединения, в частности, метанол, этанол, метиленхлорид, гексан, циклогексан, пентан, петролейный эфир, этиленхлорид и гидрофторалканы, такие как, например, 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA-13A). Обычно в экстракционном аппарате на одну часть ткани растения (твердый материал) приходится от примерно 5 до примерно 50 частей растворителя, предпочтительно от примерно 15 до примерно 30 частей растворителя, причем растворитель взаимодействует с корой для получения концентрированной пасты, которая затем подвергается одноступенчатому или многоступенчатому процессу экстракции с использованием различных растворителей для дальнейшего концентрирования первоначально полученной пасты в течение достаточно длительного времени, предпочтительно от примерно 6 до примерно 48 часов, более предпочтительно в течение одних суток. В одном упрощенном способе экстракции на высушенную измельченную кору магнолии в форме порошка воздействуют гидрофторалканом, таким как, например, 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA-13A), для формирования окончательного концентрированного экстракта, содержащего от примерно 5% до примерно 50% гонокиола и от примерно 5% до примерно 50% магнолола.

[0022] В предпочтительных вариантах активные ингредиенты природного экстракта, используемые в композициях для ухода за полостью рта, являются воспроизводимыми, отличаются стабильностью и безопасны в микробиологическом отношении. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения экстракт магнолии выделяют способом сверхкритической флюидной экстракции (СФЭ) с использованием двуокиси углерода ( $\text{CO}_2$ ). Сверхкритические флюиды - это газы, свойства которых находятся между свойствами нормальной газовой фазы и свойствами жидкой фазы. Изменяя давление, можно управлять свойствами сверхкритических флюидов, так что они могут быть по поведению ближе к газам, или к жидкостям, в зависимости от применения. Сверхкритические флюиды используют растворитель, который легко доступен, недорог и экологичен (такой как, например,  $\text{CO}_2$ ). Двуокись углерода нетоксична, взрывобезопасна, легко доступна и легко удаляется из экстрагированных продуктов. Температуры осуществления процесса СФЭ обычно достаточно низки. Таким образом, в результате осуществления СФЭ можно получать продукты, почти не содержащие растворитель, и при этом предотвращаются возможные реакции, ухудшающие качество полученного продукта.

[0023] Природные загрязнения, которые могут присутствовать в продукте при использовании других способов экстракции, практически отсутствуют в продукте, экстрагированном с использованием способа СФЭ. Например, такие соединения, как аристоксовая кислота и алкалоиды, такие как магнокурарин и тубокурарин, содержатся в малых концентрациях (например, обычно менее 0,0002%). Таким образом, в варианте осуществления изобретения, в котором для экстракции используется способ СФЭ, полученный экстракт практически не содержит химических модификаций остатков растворителя, вызываемых теплом и водой, и других загрязнений.

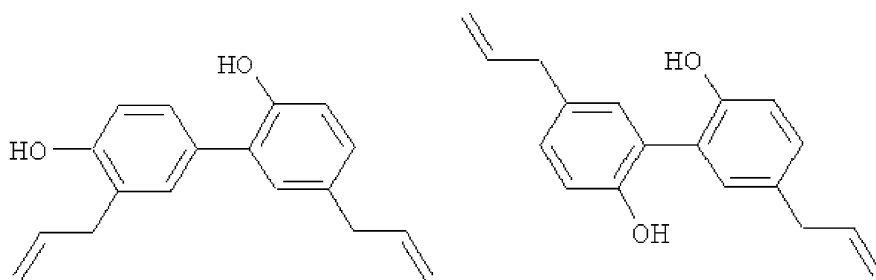
[0024] Кроме того, некоторые экстракты магнолии, полученные с использованием способа СФЭ, являются приемлемыми в косметическом отношении. Некоторые способы обеспечивают получение экстракта магнолии, имеющего коричневый цвет,

который затруднительно использовать в композиции, предназначенной для полости рта, из-за его коричневого цвета, который проявляется даже при малых концентрациях экстракта. В некоторых вариантах способ СФЭ обеспечивает получение гораздо более светлого экстракта магнолии (светлый бежевый), который особенно подходит в эстетическом отношении для использования в композициях для ухода за полостью рта.

[0025] В различных вариантах предпочтительные активные противомикробные ингредиенты включают магнолол или гонокиол, или магнолол вместе и гонокиолом. Магнолол и гонокиол представляют собой неионные гидроксифенильные соединения, имеющие нижеприведенные структуры:

Гонокиол

Магнолол



[0026] Кроме того, в экстрактах магнолии часто присутствуют в сравнительно небольших концентрациях такие соединения, как тетрагидромагнолол и тетрагидрогонокиол, являющиеся гидрированными аналогами магнолола и гонокиола, соответственно, и они также могут быть включены в состав противомикробной композиции.

[0027] Таким образом, как это будет описано ниже более подробно, в различных вариантах осуществления настоящего изобретения эффективное количество экстракта магнолии содержит одно или несколько активных соединений: магнолол, гонокиол, тетрагидромагнолол, тетрагидрогонокиол и их смеси, которые используются в комбинации с антиоксидантом, для замедления развития или уничтожения микробов *S. mutans* (причастных к возникновению кариеса зубов), присутствующих в полости рта.

[0028] Экстракты магнолии, подходящие для использования в целях настоящего изобретения, имеются на рынке. Один из таких экстрактов, полученный способом сверхкритической флюидной экстракции с использованием двуокиси углерода, содержит в целом более 90% магнолола.

[0029] Для оценки синергического действия активного ингредиента в комбинации с антиоксидантом по формуле (1) вычислялся фракционный ингибирующий коэффициент):

$$FIC = \frac{MIC(A \text{ combined with } B)}{MIC(A \text{ alone})} + \frac{MIC(B \text{ combined with } A)}{MIC(B \text{ alone})} \quad (1)$$

где минимальная ингибирующая концентрация (MIC) определялась с использованием микротитровальной технологии в соответствии со стандартными процедурами ("Руководство по клинической микробиологии", 1995) и использовалась для определения улучшения (или ухудшения) противомикробной эффективности комбинации экстракта магнолии с антиоксидантом, причем величина FIC, не превышающая 1,0, соответствовала существенному усилению (синергизм), величина FIC в диапазоне от 1,0 до 2,0 соответствовала сложению, и величина FIC, превышающая 2,0, соответствовала антагонизму.



[0030] Эффективное количество экстракта магнолии, противомикробное действие которого в отношении *S. mutans* усиливается в комбинации с антиоксидантом, будет иметь фракционную ингибирующую концентрацию (FIC), не превышающую 1,0.

[0031] В различных вариантах осуществления изобретения экстракт магнолии содержит магнолол, гонокиол или оба соединения в количестве от примерно 2 вес.% до примерно 99 вес.%. В других вариантах экстракт магнолии содержит магнолол, гонокиол или оба соединения в количестве, превышающем 50 вес.%. В одном из вариантов осуществления изобретения магнолол присутствует в количестве, превышающем 50 вес.%, более предпочтительно превышающем 70 вес.% или наиболее предпочтительно превышающем 90 вес.%. В другом варианте гонокиол присутствует в количестве, не превышающем 50 вес.%, более предпочтительно не превышающем 30 вес.% или наиболее предпочтительно не превышающем 10 вес.%.  
5  
10

[0032] Эффективная концентрация экстракта магнолии и антиоксиданта в композиции для ухода за полостью рта зависит от относительной концентрации, при которой достигается усиление противомикробной активности в отношении *S. mutans*.  
15

[0033] В одном из вариантов осуществления изобретения отношение веса экстракта магнолии к весу антиоксиданта, обеспечивающее усиление активности в отношении *S. mutans*, в композиции для ухода за полостью рта составляет по меньшей мере 0,1:1, обычно по меньшей мере 0,5:1 и предпочтительно по меньшей мере 1:1. Это весовое отношение может достигать 1:100 и более, чаще всего не более 1:50 и предпочтительно не более 1:10. Типичное весовое отношение находится в диапазоне от 0,5:1 до примерно 1:10 и предпочтительно от 1:1 до 1:5. Предпочтительно отношение веса экстракта магнолии к весу антиоксиданта находится в диапазоне от 1:1 до 1:5, причем антиоксидант выбирают из группы, состоящей из бутилированного гидроксанизола, пропилгаллата, октилгаллата и додецилгаллата.  
20  
25

[0034] В других вариантах осуществления настоящего изобретения экстракт магнолии присутствует в композиции для ухода за полостью рта в количестве от примерно 0,001 вес.% до примерно 5 вес.%. Эта концентрация зависит от концентрации антиоксиданта, используемого для получения усиленной противомикробной активности в отношении *S. mutans*. В одном из вариантов содержание экстракта магнолии в композиции для ухода за полостью рта составляет от примерно 0,001 вес.% до примерно 3 вес.%. В других вариантах содержание экстракта магнолии не превышает 1 вес.%, например, содержание экстракта магнолии может находиться в диапазоне от примерно 0,01 вес.% до примерно 1 вес.%. В одном предпочтительном варианте содержание экстракта магнолии в композиции для ухода за полостью рта составляет примерно 0,02 вес.%. Более предпочтительно концентрация экстракта магнолии не превышает уровня, при котором может происходить изменение цвета зубов, и более предпочтительно не превышает уровня, при котором возникает неприятный привкус.  
30  
35  
40

[0035] Еще в одном из вариантов содержание антиоксиданта в композиции для ухода за полостью рта составляет от примерно 0,001 вес.% до примерно 5 вес.%. Эта концентрация зависит от концентрации экстракта магнолии, используемого для получения синергически усиленной противомикробной активности в отношении *S. mutans*. В одном из вариантов содержание экстракта магнолии в композиции для ухода за полостью рта составляет от примерно 0,001 вес.% до примерно 3 вес.%. В других вариантах содержание экстракта магнолии не превышает 1 вес.%, например, содержание экстракта магнолии может находиться в диапазоне от примерно 0,01 вес.% до примерно 1 вес.%. В одном предпочтительном варианте содержание экстракта  
45  
50

магнолии в композиции для ухода за полостью рта составляет примерно 0,02 вес.%. Концентрация экстракта магнолии может быть определена с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

[0036] Не ограничиваясь рамками теоретических положений, с которыми связано настоящее изобретение, предполагается, что минимальный уровень содержания экстракта магнолии для обеспечения усиленного противомикробного действия (минимальная ингибирующая концентрация) в отношении *S. mutans* (определяется содержанием магнолола, гонокиола или суммарным содержанием обоих этих активных компонентов) в композиции для ухода за полостью рта находится в диапазоне от примерно 5 мкг/мл (5 мкг/кг или 5 частей на миллион (ppm)) до примерно 20 мкг/мл (20 ppm), и концентрация антиоксиданта в этой композиции находится в диапазоне от примерно 50 мкг/мл до примерно 70 мкг/мл.

[0037] В предпочтительном варианте эффективный уровень содержания экстракта магнолии для обеспечения усиленной противомикробной активности в отношении *S. mutans* находится в диапазоне от 10 мкг/мл до примерно 15 мкг/мл, и антиоксидант выбирают из группы, состоящей из бутилированного гидроксианизола, пропилгаллата, октилгаллата и додецилгаллата, причем уровень содержания антиоксиданта находится в диапазоне от 55 мкг/мл до примерно 65 мкг/мл.

#### I. РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ

[0038] Ниже описаны испытания, проведенные в отношении *S. mutans*.

[0039] Бутилированный гидроксианизол, галловая кислота, октилгаллат и экстракт коры магнолии были растворены в этаноле для получения рабочего раствора 1-10%, который был добавлен к питательному бульону, хорошо перемешан встряхиванием, разбавлен в отношении 1:2 и разлит в пробирки. В каждую пробирку было добавлено по 0,2 мл засеянной бактериальной культуры, полученной из Американской коллекции типовых культур. Пробирки выдерживались аэробно в термостате в течение 1-2 суток при температуре 37°C. В качестве минимальной ингибирующей концентрации была зафиксирована наименьшая концентрация испытываемого состава, при которой не было заметного роста. Величины фракционной ингибирующей концентрации (FIC) определялись в соответствии с Уравнением 1.

Таблица 1		
Величины MIC и FIC экстракта коры магнолии и стандартных антиоксидантов в отношении <i>S. mutans</i> .		
Образец	MIC (ppm)	FIC
МВЕ	25	-
ВНА	250	-
Галловая кислота	>2000	-
Октилгаллат	250	-
МВЕ/ВНА - (1:5)	12,5/62,5	0,75
МВЕ/октилгаллат - (1:5)	12,5/62,5	0,75
МВЕ/галловая кислота - (1:10)	25/250	1,0

[0040] Анализ результатов показывает, что бутилированный гидроксианизол и октилгаллат обеспечивают усиление действия экстракта коры магнолии, что отражается величиной FIC, равной 0,75. При использовании экстракта коры магнолии вместе с галловой кислотой наблюдается эффект сложения.

[0041] Для сравнения были проведены испытания в отношении *Streptococcus sobrinus* (*S. sobrinus*), чтобы проверить возможность взаимосвязи результатов, приведенных в Таблице 1, с результатами для других видов микробов, имеющих отношение к заболеваниям тканей полости рта. *Sobrinus*, другой болезнетворный микроорганизм,

имеющий отношение к зубной эмали, также причастен к возникновению и развитию кариеса зубов.

[0042] Бутилированный гидроксианизол, бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), галловая кислота, октилгаллат и экстракт коры магнолии (МВБ) были растворены в этаноле для получения рабочего раствора 1 - 10%, который был добавлен к питательному бульону, хорошо перемешан встряхиванием, разбавлен в отношении 1:2 и разлит в пробирки. В каждую пробирку было добавлено по 0,2 мл засеянной бактериальной культуры, полученной из Американской коллекции типовых культур. Пробирки выдерживались аэробно в термостате в течение 1-2 суток при температуре 37°C. В качестве минимальной ингибирующей концентрации была зафиксирована наименьшая концентрация испытываемого состава, при которой не было заметного роста.

Таблица 2

Величины MIC и FIC экстракта коры магнолии и стандартных антиоксидантов в отношении <i>S. sobrinus</i> .		
Образец	MIC (ppm)	FIC
МВБ	25	-
ВНА	500	-
ВНТ	>2000	
Галловая кислота	>2000	-
Октилгаллат	250	-
МВЕ/ВНА - (1:5)	25/125	1,25
МВЕ/ВНТ - (1/10)	6,5/62,5	0,26
МВЕ/галловая кислота - (1:10)	25/250	1,0
МВЕ/октилгаллат - (1:5)	25/125	1,5

[0043] Интересно, что в данном случае бутилированный гидроксианизол, галловая кислота и октилгаллат не оказывают эффекта усиления противомикробной активности экстракта коры магнолии в отношении с величинами FIC, изменяющимися в диапазоне 1-1,5. Однако экстракт коры магнолии вместе с бутилированным гидрокситолуолом демонстрируют сильный синергизм в отношении с величиной FIC, равной 0,26.

[0044] Полученные результаты подтверждают, что в настоящем изобретении предлагается уникальное, недорогое средство, которое привлекательно для потребителей и которое может быть легко получено, для обеспечения композиций по уходу за полостью рта, которые обладают противомикробной активностью в отношении *S. mutans*, микроорганизмов полости рта, которые причастны к возникновению и развитию кариеса зубов.

## II. КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

[0045] Композиции для ухода за полостью рта по настоящему изобретению содержат эффективное количество антиоксиданта и экстракта магнолии, обеспечивающее противомикробное действие, вместе с подходящим носителем. Подходящий носитель - это обычно материал, разрешенный для использования вместе с пищевыми продуктами или в их составе, в который могут быть введены экстракт магнолии и антиоксидант в соответствии с настоящим изобретением или распределены без негативных последствий. Типичным подходящим носителем является водорастворимый твердый материал, включая материал, который можно жевать, такой как кондитерская композиция. Другим подходящим носителем является зубная паста или зубной порошок. Термин "кондитерская композиция", как он используется в настоящем описании, включает жевательные резинки, растворимые во рту таблетки,

шарики и пастилки. Слюна растворяет пастилки или материал жевательной резинки и обеспечивает продолжительный контакт с поверхностями полости рта, так что обеспечивается доставка противомикробных агентов, содержащихся в таблетках, пастилках, шариках или в жевательной резинке, так что при потреблении продукта соответствующая доза активных ингредиентов доставляется к поверхностям полости рта. Или же кондитерская композиция может быть в форме покрытия, оболочки, пленки, сиропа или суспензии. Такие системы доставки хорошо известны специалистам и обычно включают замешивание активных противомикробных агентов в теплую основу с ароматизатором и некариесогенными подсластителями.

[0046] В предпочтительном варианте композиция для ухода за полостью рта представляет собой композицию жевательной резинки, которая пригодна для жевания и содержит эластомер в количестве 2% или более от веса композиции. Экстракты магнолии сохраняют свои свойства в жевательных резинках в течение определенного времени, по меньшей мере в течение двенадцати недель в условиях, сокращающих срок сохранения свойств экстрактов. Обычно композиции жевательных резинок пережевываются потребителями таким же образом, как измельчается и перетирается зубами пища, находящаяся в полости рта. Такие жевательные резинки могут иметь самые разные формы, например, форму гранул, шариков, кубиков, пластинок и т.п., и могут быть покрыты различными материалами, такими как, например, сахара, полиолы, шоколад, сиропы, пленки, и другие материалы, по отдельности или в любых сочетаниях. В покрытие могут быть добавлены красители, сильнодействующие подсластители и ароматизаторы. Для жевательных резинок с покрытием экстракты магнолии целесообразнее вводить в покрытие, а не в среднюю часть.

[0047] Жевательная резинка, подходящая для использования в целях настоящего изобретения, предпочтительно представляет собой жевательную резинку без сахара, содержащую противомикробные соединения. Композиции жевательных резинок обычно содержат, кроме основы жевательной резинки, одну или несколько пластифицирующих добавок, по меньшей мере один подсластитель и по меньшей мере один ароматизатор.

[0048] Материалы основы жевательной резинки, подходящие для осуществления настоящего изобретения, хорошо известны и включают природные или синтетические гуммиосновы или их смеси. Природными гумми-материалами или эластомерами являются, например, чикл, натуральный каучук, желутонг, балата, гуттаперча, лечи каспи, сорва, гуттакай (guttakay), перилла или их смеси. Синтетическими гумми-материалами или эластомерами являются, например, сополимеры бутадиена и стирола, полиизобутилен и сополимеры изобутилена и изопрена. Основа жевательной резинки содержится в готовом продукте в количестве от примерно 10 вес.% до примерно 40 вес.% и предпочтительно от примерно 20 вес.% до примерно 35 вес.%.

[0049] Пластификаторы/умягчители, обычно используемые в композициях жевательных резинок, подходят для использования в настоящем изобретении, включая желатин, воски и их смеси в количествах от примерно 0,1% до примерно 5%. Подслащивающий ингредиент, подходящий для использования в целях настоящего изобретения, может быть выбран из широкого перечня материалов, который включает те же искусственные подсластители и полиолы, используемые для получения таблеток, шариков и пастилок. Подслащивающие полиолы, такие как сорбит и мальтит, присутствуют в композиции жевательной резинки по настоящему изобретению в количествах от примерно 40 вес.% до примерно 80 вес.% и предпочтительно от примерно 50 вес.% до примерно 75 вес.%. Искусственный

подсластитель присутствует в композиции жевательной резинки по настоящему изобретению в количествах от примерно 0,1 вес.% до примерно 2 вес.% и предпочтительно от примерно 0,3 вес.% до примерно 1 вес.%.

5 [0050] Носителем, подходящим для композиции по уходу за полостью рта, для пастилки, шарика или таблетки является некариесогенный водорастворимый многоатомный спирт (полиол), такой как маннит, ксилит, сорбит, мальтит, эритрит, гидрированный гидролизат крахмала, гидрированная глюкоза, гидрированные дисахариды или гидрированные полисахариды, в количествах от примерно 85 вес.% до 10 примерно 95 вес.% от всей композиции. В композицию таблетки, шарика или пастилки могут быть включены эмульгаторы, такие как глицерин, и умягчители, в минимальных количествах от примерно 0,1 вес.% до примерно 5 вес.%, для облегчения изготовления таблеток, шариков и пастилок. Подходящие умягчители включают 15 растительные масла, такие как кокосовое масло, стеарат магния, стеарат алюминия, тальк, крахмал и полиоксиэтиленгликоли. Подходящие некариесогенные гумми-материалы включают каппа-каррагенан, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу и им подобные материалы.

[0051] Пастилка, шарик или таблетка может дополнительно иметь покрытие из 20 такого материала, как, например, воски, шеллак, карбоксиметилцеллюлоза, сополимер полиэтилена и малеинового ангидрида или каппа-каррагенан, для дополнительного увеличения времени растворения во рту таблетки или пастилки. Таблетка или пастилка без покрытия медленно растворяется, обеспечивая устойчивое высвобождение активных ингредиентов в течение 3-5 минут. Соответственно, 25 композиции твердых таблеток, шариков и пастилок по настоящему изобретению обеспечивают более продолжительное время контакта зубов с предлагаемыми в настоящем изобретении активными противомикробными ингредиентами.

[0052] Композиция для ухода за полостью рта предпочтительно содержит также 30 добавки, обеспечивающие создание ощущения холода, тепла или пощипывания в полости рта потребителя, что способствует повышенному поглощению противомикробных соединений для обеспечения здорового состояния полости рта.

[0053] В предпочтительном варианте осуществления изобретения композиция для 35 ухода за полостью рта содержит добавки, создающие приятные и интересные ощущения, например, ментол и другие соединения, такие как WS-23, создающие эффект "холодка", а также охлаждающие карбоксамидные соединения, камфара, аллилизотиоцианат, капсаицин, диаллилсульфид, по отдельности или в различных сочетаниях.

40 [0054] Ниже приведены Примеры, иллюстрирующие настоящее изобретение и никоим образом не ограничивающие его объем.

#### ПРИМЕР 1

[0055] Композиция жевательной резинки (композиции А, В и С), содержащая 45 экстракт магнолии, содержащий магнолол в количестве по меньшей мере 90 вес.% и гонокиол в количестве по меньшей мере 2 вес.%, вместе с антиоксидантами, обеспечивающими усиление действия по уничтожению *S. mutans* или замедлению их развития:

50 Ингредиенты	Содержание, вес.% (композиция А)	Содержание, вес.% (композиция В)	Содержание, вес.% (композиция С)
Основа жевательной резинки	26,00	26,00	23,50
Сорбит	60,00	54,00	60,00
Маннит	1,00	-	3,00
Ликазин/глицерин	8,44	8,50	12,00

Подсластитель	0,80	0,80	0,80
Ароматизатор	1,75	1,75	1,75
Экстракт магнолии	0,002	0,001	0,01
ВНА	0,01	-	-
Пропилгаллат	-	0,001	-
Октилгаллат	-	-	0,05

### ПРИМЕР 2

[0056] Композиция спрессованной таблетки (композиция D), содержащая экстракт магнолии, содержащий магнолол в количестве по меньшей 90 вес.% и гонокиол в количестве по меньшей мере 2 вес.%, вместе с антиоксидантами, обеспечивающими синергическое усиление действия по уничтожению *S. mutans* или замедлению их развития:

Ингредиенты	Содержание, вес.% (композиция D)
Сорбит	97,43
Стеарат магния	1,00
Экстракт магнолии	0,001
Подсластители	1,00
ВНА	0,005

### ПРИМЕР 3

[0057] В композиции А экстракт магнолии используется в покрытии жевательной резинки, а бутилированный гидроксанизол (ВНА) находится в средней части жевательной резинки.

### ПРИМЕР 4

[0058] В композиции D экстракт магнолии используется в покрытии спрессованной таблетки, а бутилированный гидроксанизол (ВНА) находится в ее средней части.

[0059] Объем настоящего изобретения не ограничивается вышеописанными вариантами, которые могут быть модифицированы самыми разными способами. Вышеприведенное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения, включая Примеры, предназначено лишь для ознакомления специалистов в данной области с изобретением, его принципами и применением, так что специалисты могут применять изобретение в самых разных формах, которые лучше всего удовлетворяют требованиям конкретных применений.

[0060] Что касается использования слов "содержит" или "содержащий", используемых в тексте настоящего изобретения (включая нижеприведенную формулу), то, если не указано иное, то эти слова должны интерпретироваться как понятия "включает" или "включающий", то есть, могут содержаться и другие ингредиенты, и такое толкование должно применяться ко всему тексту заявки.

### Формула изобретения

1. Жевательная твердая композиция, содержащая эффективное количество антиоксиданта, представляющее собой отношение веса экстракта к весу антиоксиданта в диапазоне 1:1 до 5:1, выбранного из группы, состоящей из бутилированного гидроксанизола, пропилгаллата, октилгаллата и додецилгаллата или их комбинации и экстракта коры магнолии, которое обеспечивает усиленное противомикробное действие в отношении *Streptococcus mutans*.

2. Композиция по п.1, в которой экстракт коры магнолии содержит соединение магнолол.

3. Жевательная твердая композиция по п.1, в которой экстракт коры магнолии

содержит соединение гонокиол.

4. Композиция по п.2, в которой магнолол содержится в количестве, превышающем 90% от веса экстракта.

5 5. Композиция по п.3, в которой гонокиол содержится в количестве, не превышающем 50% от веса экстракта.

6. Жевательная твердая композиция по п.1, в которой антиоксидант и экстракт коры магнолии в отношении *S. mutans* имеют фракционную ингибирующую концентрацию (FIC), величина которой не превышает 1.

10 7. Композиция по п.1, в которой отношение веса экстракта коры магнолии к весу антиоксиданта находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 5:1.

8. Композиция по п.1, которая представляет собой мятную лепешку, жевательную резинку, жевательные конфеты или их комбинации.

15 9. Композиция противомикробной жевательной резинки, действующая в отношении *Streptococcus mutans*, содержащая комбинацию антиоксиданта, выбранного из группы, состоящей из бутилированного гидроксианизола, пропилгаллата, октилгаллата и додецилгаллата или их комбинации и экстракта коры магнолии, по меньшей мере 80 вес.% которого составляет магнолол.

20 10. Композиция по п.9, в которой эффективное количество антиоксиданта находится в диапазоне от примерно 0,002 вес.% до примерно 2 вес.%, и эффективное количество экстракта коры магнолии составляет от 0,001 вес.% до примерно 5 вес.%.

25 11. Способ подавления развития *Streptococcus mutans* путем контакта с жевательной твердой композицией, содержащей эффективное количество комбинации антиоксиданта, представляющее собой отношение веса экстракта к весу антиоксиданта в диапазоне 1:1 до 5:1, выбранного из группы, состоящей из бутилированного гидроксианизола, пропилгаллата, октилгаллата и додецилгаллата или их комбинации и экстракта коры магнолии с усиленным противомикробным  
30 действием, причем экстракт коры магнолии содержит гидроксифенильные соединения, выбранные из группы, состоящей из магнолола, гонокиола и их смесей.

35 12. Способ по п.11, в котором жевательная твердая композиция содержит эффективное количество гидроксифенильных соединений, составляющее от примерно 0,002 вес.% до примерно 2 вес.%, и экстракта коры магнолии от 0,001 вес.% до примерно 5 вес.%, причем экстракт коры магнолии содержит от 80 вес.% до примерно 99 вес.% магнолола и от 1 вес.% до 20 вес.% гонокиола.

40 13. Способ по п.11, в которой отношение веса антиоксиданта к весу экстракта коры магнолии находится в диапазоне от примерно 1:1 до примерно 5:1.

45

50

55