



(51) МПК
A61K 36/575 (2006.01)
A61K 47/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012140474/15, 24.02.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 24.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 24.02.2010 US 61/307,664

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2014 Бюл. № 9

(45) Опубликовано: 10.06.2015 Бюл. № 16

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: WO 0182922 A1, 08.11.2001. US
 7608741 B2, 27.10.2009. RU 2270668 C2,
 27.02.2006

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 24.09.2012

(86) Заявка РСТ:
 US 2011/026017 (24.02.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2011/106492 (01.09.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

ФЭЙ Линь (US),
СУБРАМАНИАМ Рави (US),
СЮЙ Гофэн (US)

(73) Патентообладатель(и):

КОЛГЕЙТ-ПАЛМОЛИВ КОМПАНИ (US)

(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к композиции для ухода за полостью рта и к способу повышения растворимости активного ингредиента, выделенного из экстракта магнолии - тетрагидрохонокиола. Композиция для ухода за полостью рта содержит активный ингредиент, выделенный из экстракта магнолии, - тетрагидрохонокиол, пропиленгликоль и орально

приемлемый носитель, в определенном количестве. Содержание определенного количества пропиленгликоля в композиции для ухода за полостью рта увеличивает растворимость тетрагидрохонокиола, что приводит к увеличению эффективности его доставки и биодоступности. 2 н. и 1 з.п. ф-лы, 8 табл., 8 пр.

RU 2 552 322 C2

RU 2 552 322 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 36/575 (2006.01)*A61K 47/00* (2006.01)*A61K 47/32* (2006.01)*A61P 1/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012140474/15, 24.02.2011**(24) Effective date for property rights:
24.02.2011

Priority:

(30) Convention priority:
24.02.2010 US 61/307,664(43) Application published: **27.03.2014 Bull. № 9**(45) Date of publication: **10.06.2015 Bull. № 16**(85) Commencement of national phase: **24.09.2012**(86) PCT application:
US 2011/026017 (24.02.2011)(87) PCT publication:
WO 2011/106492 (01.09.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**FEhJ Lin' (US),
SUBRAMANIAM Ravi (US),
SJuJ Gofehn (US)**

(73) Proprietor(s):

KOLGEJT-PALMOLIV KOMPANI (US)(54) **ORAL CARE COMPOSITIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to the pharmaceutical industry, namely to an oral care composition and to a method for increasing the solubility of an active ingredient recovered from magnolia extract - tetrahydrohonokiol. The oral care composition contains an active ingredient recovered from the magnolia extract - tetrahydrohonokiol,

propylene glycol and an orally acceptable carrier, in a certain amount.

EFFECT: content of the certain amount of propylene glycol in the oral care composition increases the solubility of tetrahydrohonokiol that leads to improving the effectiveness of its delivery and bioavailability.

3 cl, 8 tbl, 8 ex

C 2
2 5 5 2 3 2 2
R UR U
2 5 5 2 3 2 2
C 2

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 61/307664, поданной 24 февраля 2010 г., которая во всей ее полноте включена в настоящий документ посредством ссылки.

5 Предпосылки создания изобретения

Часто имеет место нежелательное взаимодействие между активными ингредиентами экстракта магнолии (или их синтетическими аналогами) и компонентами средств доставки, применяемых для приготовления традиционных композиций для ухода за полостью рта на основе экстракта магнолии, которое уменьшает эффективность таких пероральных композиций. Поэтому необходимо повысить растворимость и положительное взаимодействие активных ингредиентов экстракта магнолии или их синтетических соединений-аналогов с другими компонентами в пероральных композициях. Необходимо также повысить эффективность доставки активных ингредиентов экстракта магнолии или их синтетических соединений-аналогов в пероральных композициях для улучшения эффективности и биодоступности этих активных ингредиентов.

Сущность изобретения

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют способ повышения растворимости активного ингредиента, найденного в экстракте магнолии, включающий смешивание пропиленгликоля с активным ингредиентом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения один или более из активных ингредиентов найдены в экстракте магнолии. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один из указанных одного или более активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, является выбранным из магнолола, хонокиола, тетрагидромагнолол-(5,5'-дипропилбифенил-2,2'-диола), тетрагидрохонокиол-(3',5'-дипропилбифенил-2,4'-диола), н-бутилмагнолол-(5,5'-дибутилбифенил-2,2'-диола) и комбинации двух или более из них. Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют способ повышения растворимости синтетического аналога активного ингредиента, найденного в экстракте магнолии, включающий смешивание пропиленгликоля с указанным синтетическим аналогом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный синтетический аналог является выбранным из изопропилмагнолола, изобутилмагнолола и дихлормагнолола. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения активный ингредиент и пропиленгликоль смешивают с орально приемлемым носителем.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет пероральную композицию, содержащую активный ингредиент, найденный в экстракте магнолии, или его синтетический аналог, пропиленгликоль и орально приемлемый носитель.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют способ лечения заболевания или патологического состояния полости рта, включающий предоставление композиции, содержащей активный ингредиент, найденный в экстракте магнолии, или его синтетический аналог, пропиленгликоль и орально приемлемый носитель, и нанесение указанной композиции в полости рта субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанную композицию наносят в полости рта ежедневно в течение периода длительностью в одну неделю. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанную композицию наносят в полости рта в течение периода длительностью до 2 недель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанную композицию

наносят в полости рта в течение периода длительностью более 2 недель.

Подробное описание

Способы и композиции согласно настоящему изобретению обеспечивают преимущества по сравнению с прототипными композициями, предоставляя пероральную композицию, которая является хорошо растворимой, безопасной и высокоэффективной против бактериальной инфекции и/или воспаления у млекопитающего субъекта. Кроме того, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают один или более из активных ингредиентов экстракта магнолии.

Выражения «носитель», или «водный носитель», или «орально приемлемый носитель», используемые в настоящем описании, означают любые безопасные и эффективные материалы, предназначенные для применения согласно настоящему изобретению. Такие материалы включают воду, растворители и т.п., которые могут содержать гигроскопическое средство, такое как глицерин, сорбит, ксилит и т.п. Носитель или орально приемлемый носитель также может включать дополнительные компоненты, предназначенные для ухода за зубами, такие как загустители, ионные активные ингредиенты, буферные средства, антикалькулезные средства, абразивные полирующие материалы, источники пероксида, бикарбонатные соли щелочных металлов, поверхностно-активные вещества, диоксид титана, окрашивающие средства, ароматизирующие системы, подсластители, противомикробные средства, средства растительного происхождения, десенсибилизирующие средства, обесцвечивающие средства и их смеси.

Все процентные доли и отношения, используемые в настоящем документе, даны в расчете на массу композиции для ухода за полостью рта, если не указано иначе. Все измерения проводили при 25°C, если не указано иначе.

В тексте настоящего описания и формулы изобретения раскрытие определенного численного значения (например, температуры, массовых процентов компонентов и т.п.) имеет целью указание данного значения плюс-минус некоторое дополнительное значение, понятное лицам, имеющим обычную квалификацию в данной области, зависящее от конкретной указанной переменной и степени ошибки измерения, обычно связанной с указанным значением. Например, указанная температура понималась бы лицом, имеющим обычную квалификацию в данной области, как включающая до 10% вариативности, даваемой инструментом, применяемым для измерения температуры.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют способ повышения растворимости одного или более из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов в пероральной композиции. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает смешивание эффективного количества пропиленгликоля с одним или более из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один из указанных одного или более активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, является выбранным из магнолола, хонокиола, тетрагидромагнолола, тетрагидрохонокиол-(3',5'-дипропилбифенил-2,4'-диола), 5,5'-дн-бутилбифенил-2,2'-диола, н-бутилмагнолол-(5,5'-дибутилбифенил-2,2'-диола). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения синтетический аналог активного соединения экстракта магнолии является выбранным из изопропилмагнолола, изобутилмагнолола и дихлормагнолола. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения орально приемлемый носитель не содержит пропиленгликоля в качестве гигроскопического средства. В других вариантах осуществления настоящего

изобретения орально приемлемый носитель содержит пропиленгликоль.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают способ изготовления солибутилизованной пероральной композиции посредством смешивания от 0,05 до 10% по массе пропиленгликоля с, по меньшей мере, одним из указанных
5 одного или более активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов с орально приемлемым носителем. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пропиленгликоль составляет от 0,1 до 5% от массы композиции. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, по
10 меньшей мере, один из указанных одного или более активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов присутствует в количестве от 0,05 до 5% от массы композиции (предпочтительно, от 0,1 до 3% от массы композиции).

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют пероральную композицию, содержащую (i) эффективное количество пропиленгликоля, (ii) по меньшей мере, один из указанных одного или более активных ингредиентов,
15 найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов, и (iii) орально приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанная пероральная композиция представляет собой композицию для ухода за полостью рта.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанные
20 композиции применяют для ингибирования избыточного продуцирования клеточных медиаторов воспаления в тканях полости рта в очагах воспаления, обусловленного инфекцией, внешними токсинами или травмой в полости рта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения эффективное количество, по меньшей мере, одного из указанных одного или более активных ингредиентов, найденных в экстракте
25 магнолии, или их синтетических аналогов понижает уровни или активность провоспалительных медиаторов в степени, адекватной снижению их концентрации у млекопитающего субъекта до уровней, являющихся базальными в тканях полости рта субъекта, подвергаемого лечению, без излишнего подавления активности межклеточных медиаторов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере,
30 один из указанных одного или более активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов будет присутствовать в количестве, требующемся для создания желаемого терапевтического или профилактического эффекта у субъекта, представляющего собой человека или низшее животное, которому
35 вводят активное вещество, без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение или аллергическая реакция), в соответствии с разумным соотношением пользы и риска, когда их применяют согласно настоящему изобретению. Конкретное безопасное и эффективное количество активных ингредиентов будут изменять в зависимости от таких факторов, как конкретное состояние, подвергаемое
40 лечению, физическое состояние субъекта, природа сочетанной терапии (если таковую проводят), конкретного применяемого соединения, конкретной дозированной формы, используемого носителя и желаемого режима дозирования. Квалифицированные специалисты в данной области будут способны определять безопасное и эффективное количество активного ингредиента, необходимое для применения в указанных
45 композициях и способах, используя указания, предоставленные в настоящем документе.

В высокочувствительной ткани высокие концентрации веществ, выделенных из магнолии, могут вызывать раздражение и обострять воспаление, а не ослаблять его. Поскольку возможность дополнительного воспаления зависит от состояния

индивидуального субъекта и его реакции на раздражающие средства, а также от других переменных, относящихся к лечению, предпочтительно предоставлять субъекту один или более из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов, в концентрации, не вызывающей раздражение. Термин «не вызывающий раздражение» означает, что контакт пероральной композиции с полостью рта млекопитающего субъекта не увеличивает раздражительность, болезненность, покраснение или огрубление ткани в полости рта и не усиливает или не ухудшает состояние воспаления.

Кроме того, концентрация указанных одного или более активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов в пероральной композиции будет варьироваться в зависимости от формы доставки, режима дозирования, конечных полезных эффектов, природы патологии и/или индивидуальных терапевтических требований субъекта (одного или более), которому их вводят, и поэтому предполагается, что количество присутствующего активного ингредиента может изменяться так, как это признает квалифицированный специалист в данной области. Кроме того, концентрация активных ингредиентов обычно зависит от формы пероральной композиции. Например, растворы для полоскания рта обычно имеют относительно низкую концентрацию активного ингредиента, тогда как средства для чистки зубов, гели или зубные порошки имеют более высокую концентрацию, чтобы достигнуть такой же доставляемой дозы, как и при более легкой диспергируемости. Аналогично, кондитерские композиции с фармакологическими препаратами обычно имеют относительно высокую концентрацию активного ингредиента, чтобы сделать возможной его достаточную дисперсию при растворении или разжевывании.

Термин «кондитерская композиция», используемый в настоящем документе, относится к жевательным резинкам и к таблеткам, драже и леденцам, растворяющимся во рту. Слюна растворяет материал такого леденца или жевательной резинки и способствует продолжительному контакту с поверхностями полости рта, так что при использовании такого продукта активный ингредиент в форме леденца, таблетки, драже и жевательной резинки адекватно доставляется к желаемой поверхности в полости рта.

Используемые в настоящем документе выражения «экстракт магнолии» или «магнолиевый экстракт» означают экстракт из высушенной коры растения из семейства Magnoliaceae, такого как *Magnolia officinalis* (далее в настоящем документе называемого «магнолией») синтетический или полусинтетический эквивалент такого экстракта или его активный компонент. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пероральная композиция содержит один или более из активных ингредиентов, которые были выделены из экстракта магнолии или получены традиционными синтетическими способами. В других вариантах осуществления настоящего изобретения пероральная композиция содержит экстракт магнолии. Предпочтительно, экстракты из коры магнолии (коры растения *Magnolia officinalis*) содержат активные соединения, включающие магнолол, хонокиол, тетрагидромагнолол-(5,5'-дипропилбифенил-2,2'-диол) и тетрагидрохонокиол-(3',5'-дипропилбифенил-2,4'-диол), которые в тестах *in vitro* продемонстрировали свои бактерицидные свойства против типичных оральных бактерий *S. mitis*, *F. nucleatum*, *V. parvula*, *A. naslundii*, *P. Gingivitis*. Следует отметить, что любое растение из семейства Magnoliaceae является подходящим для экстрагирования активных ингредиентов, применяемых в вариантах осуществления настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения экстракт содержит эффективную в противомикробном отношении концентрацию соединения, выбранного

из группы, состоящей из магнолола, хонокиола, тетрагидромагнолола, тетрагидрохонокиол-(3',5'-дипропилбифенил-2,4'-диола), изопропилмагнолола, изобутилмагнолола и н-бутилмагнолол-(5,5'-дибутилбифенил-2,2'-диола) и комбинации двух или более из них. В других вариантах осуществления настоящего изобретения пероральная композиция содержит один или более из активных ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из магнолола, хонокиола, тетрагидромагнолола, тетрагидрохонокиол-(3',5'-дипропилбифенил-2,4'-диола), н-бутилмагнолол-(5,5'-дибутилбифенил-2,2'-диола) и комбинации двух или более из них, в количестве, эффективном для воздействия на состояния полости рта у млекопитающего субъекта, обусловленные бактериальной инфекцией и/или воспалением.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения экстракт магнолии можно получать посредством экстракции. В одном способе экстракции высушенную измельченную кору магнолии в форме порошка последовательно приводят в контакт с этанолом, метилхлоридом и циклогексаном, на каждой стадии образуя концентрированную пасту, причем последнюю пастообразную форму растворяют в нагретом петролейном эфире приблизительно при 50-60°C и затем высушивают в вакууме, при конечной экстракции получая экстракт, содержащий от приблизительно 5 до приблизительно 10% по массе хонокиола и от приблизительно 15 до приблизительно 25% по массе магнолола.

В другом способе экстракции экстракт магнолии получают из высушенной коры растения магнолии, подвергая ее экстракции с использованием подходящего растворителя. Предпочтительные растворители включают метанол, этанол, метилхлорид, гексан, циклогексан, пентан, петролейный эфир, хлороформ, хлористоводородную кислоту, этилендихлорид и гидрофторалканы, такие как 1,1,1,2-тетрафторэтан или HFA-13A. Обычно одну часть растительной ткани (в расчете на сухой материал) экстрагируют 5-50 частями растворителя (предпочтительно, 15-30 частями), используя экстракционный аппарат, где растворитель контактирует с корой, образуя концентрированную пасту, которую затем подвергают одной или более дополнительным экстракционным стадиям с разными растворителями для дальнейшего концентрирования первоначально полученной пасты в течение продолжительного периода времени - предпочтительно, от приблизительно 6 часов до приблизительно 1-2 дней (более предпочтительно, в течение 1 дня). В одном упрощенном способе экстракции высушенную измельченную кору магнолии в форме порошка приводят в контакт с гидрофторалканом (таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA-13A)) для образования при конечной экстракции концентрированного экстракта, содержащего от 5 до 50% хонокиола и от 5 до 50% магнолола.

В еще одном другом способе экстракции экстракт магнолии выделяют посредством сверхкритической жидкостной экстракции (SFE), применяя диоксид углерода (CO₂). Сверхкритические жидкости представляют собой газы со свойствами, промежуточными между свойствами «нормальной» газовой фазы и свойствами жидкости. Изменяя давление, регулируют свойства сверхкритических жидкостей, которые, в зависимости от прилагаемого давления, могут изменяться от более газоподобного поведения до поведения, более свойственного жидкости. В качестве сверхкритических жидкостей применяют растворитель, который является легкодоступным, недорогим и безопасным в экологическом отношении (CO₂ и H₂O). Диоксид углерода нетоксичен, взрывобезопасен, легкодоступен и легко удаляется из экстрагированных продуктов. Рабочие температуры для SFE обычно являются низкими или умеренными. Таким образом, SFE производит продукты, почти свободные от растворителя и, кроме того,

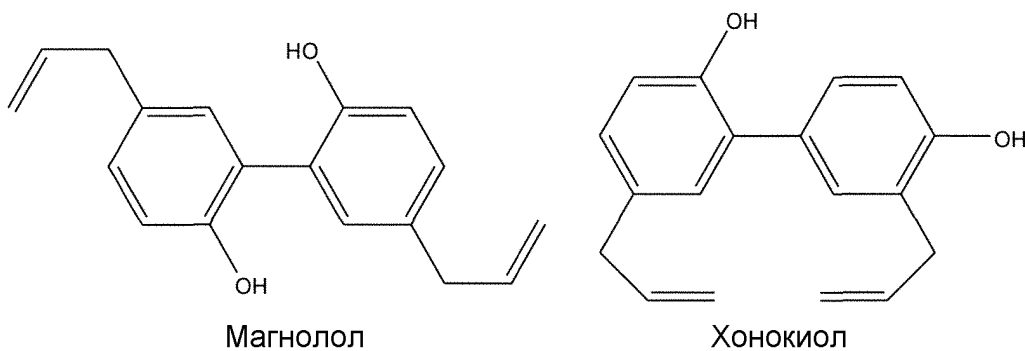
устраняет возможность любых неблагоприятных реакций.

Кроме того, в SFE-экстрагированных продуктах, как правило, отсутствуют природные загрязняющие вещества, которые могут присутствовать при других методиках экстракции. Например, такие соединения, как аристохолевая кислота, и такие алкалоиды, как магнокурин и тубокурарин, поддерживаются при низких концентрациях (например, обычно менее 0,0002%). Таким образом, в тех вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых магнолию экстрагируют посредством SFE, экстракт является существенно свободным от химических изменений, вызываемых нагревом и водой, от остатков растворителя и других артефактов.

Термины «экстрагирование» или «экстракция» некоторого твердого или жидкого материала, используемые в настоящем документе, означают контактирование указанного материала с некоторым подходящим материалом, таким как растворитель, для удаления того вещества (одного или более), которое желательно экстрагировать из указанного материала. Такую экстракцию можно проводить традиционными средствами, известными квалифицированному специалисту в данной области техники, например, используя экстракционный аппарат (такой как аппарат Сокслета), который удерживает твердый материал в некотором держателе и дает возможность растворителю протекать через этот материал; или смешивая растворитель с указанным материалом и затем разделяя жидкую и твердую фазы или две несмешивающиеся жидкие фазы как при фильтровании или осаждении и декантации.

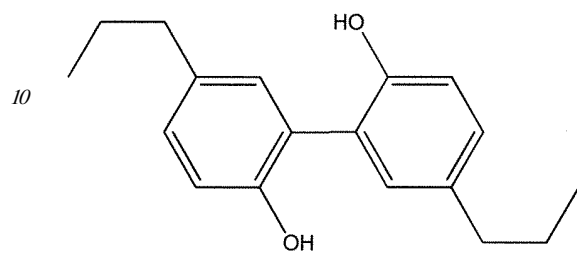
Экстракт магнолии согласно настоящему изобретению, получаемый при различных способах экстракции, может на 2-95% состоять из магнолола. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения магнолол может присутствовать в экстракте в концентрации от 5 до 50%. В других вариантах осуществления настоящего изобретения магнолол может присутствовать в экстракте в концентрации от 30 до 50%. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения хонокиол может присутствовать в экстракте в концентрации от 2 до 95%. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения хонокиол может присутствовать в экстракте в концентрации от 5 до 50%. В еще одной группе других вариантов осуществления настоящего изобретения хонокиол может присутствовать в экстракте в концентрации от 30 до 50%.

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения является предпочтительным, чтобы активные ингредиенты экстракта магнолии содержали либо магнолол, либо хонокиол, либо оба эти соединения. Магнолол и хонокиол представляют собой неионные гидроксифенильные соединения, структуры которых представлены следующим образом:

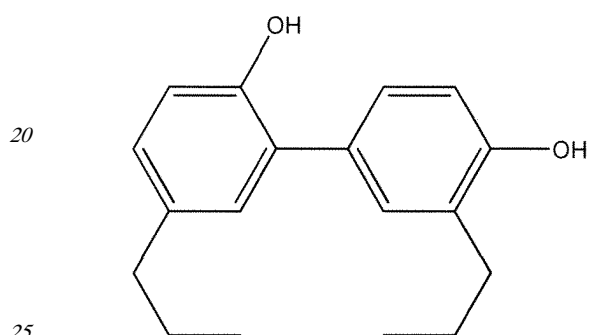


В дополнение к этому, тетрагидромагнолол-(5,5'-дипропилбифенил-2,2'-диола) и тетрагидрохонокиол-(3',5'-дипропилбифенил-2,4'-диол) представляют собой гидрогенизированные аналоги магнолола и хонокиола, соответственно; их часто

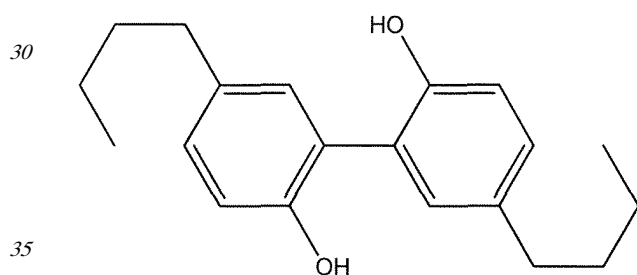
находят в экстрактах магнолии, и поэтому они могут быть включенными в пероральную композицию. Кроме того, в пероральную композицию может быть включенным 5,5'-дипропилбифенил-2,2'-диол (гомолог магнолола); специалист с обычной квалификацией в данной области техники может осуществлять синтез этого соединения посредством традиционного органического синтеза. Структуры тетрагидромагнолол-(5,5'-дипропилбифенил-2,2'-диола), тетрагидрохонокиол-(3',5'-дипропилбифенил-2,4'-диола) и 5,5'-ди-н-бутилбифенил-2,2'-диола (гомолог магнолола) показаны ниже.



15 тетрагидромагнолол



25 тетрагидрохонокиол



35 5,5'-ди-н-бутилбифенил-2,2'-диол

Орально приемлемые носители, предназначенные для применения согласно настоящему изобретению, включают традиционные и известные носители, применяемые при изготовлении зубных паст, зубных порошков, профилактических паст, растворов для ополаскивания полости рта, леденцов для рассасывания, жевательных резинок, драже и т.п.; далее в настоящем документе они описаны более полно. Предпочтительно, чтобы орально приемлемый носитель не вызывал раздражения, опухания или болезненности и, как правило, не производил аллергической или нежелательной реакции, такой как расстройство желудка, тошнота или головокружение. Отбор конкретных компонентов носителя зависит от желаемой формы продукта, включающей средства для чистки зубов, зубные пасты, зубные порошки, профилактические пасты, растворы

для ополаскивания полости рта, леденцы для рассасывания, жевательные резинки, гели, красители, кондитерские изделия и т.п.

5 Термин «раствор для ополаскивания полости рта» в настоящем изобретении относится к пероральным композициям, которые являются существенно жидкими по своей природе, такие как жидкость для промывания полости рта, спрей или ополаскиватель. В таком препарате орально приемлемый носитель обычно имеет водную фазу, содержащую воду или смесь воды и спирта. Кроме того, в различных вариантах осуществления настоящего изобретения пероральный носитель включает

10 гигроскопическое средство и поверхностно-активное вещество, как описано ниже. Как правило, отношение массы воды к массе спирта находится в диапазоне от 1:1 до 20:1 (предпочтительно, от 3:1 до 10:1 и, более предпочтительно, от 4:1 до 6:1). Общее количество водно-спиртовой смеси в препарате этого типа обычно составляет от 70 до 99,9% от массы препарата. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения указанный спирт обычно представляет собой этанол или изопропанол.

15 Как признают квалифицированные специалисты в данной области техники, орально приемлемый носитель согласно настоящему изобретению может также содержать множество других традиционных активных ингредиентов, известных квалифицированным специалистам в данной области техники, включая средства против отложения бляшек, отбеливающие средства, антибактериальные средства, средство,

20 контролирующее отложение зубного камня (антикалькулезное средство), средства против кариеса, вещества, влияющие на чувствительность, и т.п. Предпочтительно, носитель существенно не снижает эффективность противовоспалительных и антибактериальных активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов.

25 Значение pH таких жидких и других препаратов пероральной композиции согласно настоящему изобретению обычно составляет от 4,5 до 10. Величину pH можно регулировать кислотой (например, лимонной кислотой или бензойной кислотой) или основанием (например, гидроксидом натрия) или буферным соединением (например, цитратом, бензоатом, карбонатом или бикарбонатом натрия, двузамещенным фосфатом

30 натрия или однозамещенным фосфатом натрия).

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения водная пероральная композиция (например, ополаскиватель для рта) содержит гигроскопическое средство. Указанное гигроскопическое средство, как правило, представляет собой смесь

35 гигроскопических веществ, таких как глицерин и сорбит, и многоатомного спирта, такого как гексиленгликоль или полиэтиленгликоль, хотя оптимальным является применение полиэтиленгликоля в качестве гигроскопического средства в дополнение к его применению для повышения растворимости активного ингредиента. Содержание гигроскопического средства обычно находится в диапазоне от 5 до 40% и, предпочтительно, от 10 до 30%.

40 Поверхностно-активные вещества, подходящие для композиций согласно настоящему изобретению, включают анионные, неионные и цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества. Поверхностно-активное вещество обычно присутствует в водных пероральных композициях согласно настоящему изобретению в количестве от 0,01% до 5% и, предпочтительно, в количестве от 0,5% до 2,5%.

45 Пероральная композиция согласно настоящему изобретению, не обязательно, может включать другие материалы, такие как, например, чистящие средства, вкусовые вещества, подсластители, адгезивные средства, поверхностно-активные вещества, модуляторы пенообразования, абразивы, средства, модифицирующие pH,

гигроскопические вещества, увлажнители, средства, влияющие на ощущения во рту, окрашивающие средства, консерванты, источник фторидных ионов, стимуляторы саливации, смягчающие вещества, модификаторы вязкости, разбавители, эмульгаторы, питательные вещества и их комбинации. Разнообразные компоненты, которые могут
5 быть добавлены к пероральной композиции, включают, например, подсластитель (такой как сахарин или сахаринат натрия), спирты (такие как этанол), источники фторидных ионов (такие как фторид натрия), а также глицерин, сорбит, полиэтиленгликоли, полуксомерные полимеры (такие как POLOXOMER[®] 407,
10 PLURONIC[®] F108, доступные у BASF Corporation), алкилполиглицозид (APG), полисорбат, PEG40, касторовое масло, ментол и т.п. Понятно, что хотя основные характеристики каждой из вышеуказанных категорий материалов могут различаться, однако могут быть и некоторые общие характеристики и любой данный материал может служить
15 многим целям в двух или более из таких категорий материалов. Предпочтительно, такие материалы носителей отбирают по совместимости с активными ингредиентами, найденными в экстракте магнолии, или их синтетическими аналогами, а также с другими ингредиентами композиции.

Среди веществ, которые можно применять в настоящем изобретении, вкусовые вещества включают любой материал или смесь материалов, действующих для улучшения
20 вкуса композиции. Можно применять любое орально приемлемое природное или синтетическое вкусовое вещество, такое как ароматизирующие масла, ароматизирующие альдегиды, сложные эфиры, спирты, им подобные материалы и их комбинации. Вкусовые вещества включают ванилин, шалфей, майоран, масло петрушки, масло мяты курчавой, коричное масло, винтергриновое масло (метилсалицилат), масло мяты перечной,
25 гвоздичное масло, лавровое масло, анисовое масло, эвкалиптовое масло, цитрусовое масло, фруктовые масла и эссенции, включая масла и эссенции, получаемые из лимона, апельсина, лайма, грейпфрута, абрикоса, банана, винограда, яблока, земляники, вишни, ананаса и т.д., вкусовые вещества, получаемые из бобов и орехов (таких как кофе, какао, кола, арахис, миндаль и т.д.), адсорбированные и инкапсулированные вкусовые
30 вещества и их смеси. Кроме того, термин «вкусовые вещества», используемый в настоящем документе, охватывает ингредиенты, которые создают ощущение ароматизации и/или другой сенсорный эффект во рту, включая охлаждающий и согревающий эффекты. Такие ингредиенты включают ментол, ментилацетат, ментиллактат, камфару, эвкалиптовое масло, эвкалиптол, анетол, эвгенол, кассию,
35 оксанон, [альфа]-иризон, пропенилгвайетол, тимол, линалоол, бензальдегид, коричный альдегид, N-этил-п-ментан-3-карбоксамин, N,2,3-триметил-2-изопропилбутанамид, 3-1-ментоксипропан-1,2-диол, ацеталь коричневого альдегида с глицерином (CGA), ацеталь ментона с глицерином (MGA) и их смеси. Одно или более из вкусовых веществ, необязательно, присутствует в общем количестве от 0,01% до 5%; необязательно, в
40 различных вариантах осуществления настоящего изобретения - в количестве от 0,05 до 2%, от 0,1% до 2,5% и от 0,1 до 0,5%.

Среди веществ, которые можно применять в настоящем изобретении, подсластители включают декстрозу, полидекстрозу, сахарозу, мальтозу, декстрин, высушенный
45 инвертный сахар, маннозу, ксилозу, рибозу, фруктозу, левулозу, галактозу, кукурузный сироп, частично гидролизованный крахмал, гидрогенизированный гидролизат крахмала, сорбит, маннит, ксилит, мальтит, изомальт, аспартам, неотам, сахарин и его соли, сукралозу, интенсивные подсластители на основе дипептидов, цикламаты, дигидрохалконы и их смеси.

Средства, влияющие на ощущения во рту, включают материалы, которые при

применении в композиции придают ощущение желательной текстуры или другое ощущение.

Среди веществ, которые можно применять в настоящем изобретении, окрашивающие вещества включают пигменты, красители, лаки и средства, придающие особый блеск или отражательную способность (такие как материалы, придающие перламутровый блеск). В различных вариантах осуществления настоящего изобретения окрашивающие средства применяют для создания белого или окрашенного в светлый цвет покрытия на зубной поверхности, в качестве индикатора тех мест на зубной поверхности, которые эффективно контактировали с композицией, и/или для изменения внешнего вида композиции (в частности, цвета и/или непрозрачности) для повышения ее привлекательности для потребителя. Можно применять любое орально приемлемое окрашивающее вещество, включая красители FD&C и пигменты, тальк, слюду, карбонат магния, карбонат кальция, силикат магния, алюмосиликат магния, кремнезем, диоксид титана, оксид цинка, красный, желтый, коричневый и черный оксиды железа, железисто-синеродистый аммоний, краситель марганцевый фиолетовый, ультрамарин, титанированную слюду, оксихлорид висмута и их смеси. Одно или более из красящих веществ, необязательно, присутствует в общем количестве, составляющем от 0,001% до 20%, например, 0,01% до 10% или 0,1% до 5%.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пероральная композиция согласно настоящему изобретению может содержать необязательный абразивный материал, используемый, например, в качестве полирующего средства. Можно применять любой орально приемлемый абразив, но тип, степень зернистости (размер частиц) и количество абразива следует выбирать так, чтобы зубная эмаль не подвергалась излишнему истиранию при нормальном использовании композиции. Подходящие необязательные абразивы включают кремнезем (например, в форме осажденного диоксида кремния или в смеси с глиноземом), нерастворимые фосфаты, карбонат кальция и их смеси. К нерастворимым фосфатам, применимым в качестве абразивов, относятся ортофосфаты, полиметафосфаты и пирофосфаты. Типичными примерами являются дигидрат дикальцийортофосфата, пирофосфат кальция, трикальцийфосфат, полиметафосфат кальция и нерастворимый полиметафосфат натрия.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения композиции согласно настоящему изобретению, необязательно, содержат средство, контролирующее отложение зубного камня (антикалькулезное средство). Среди веществ, которые можно применять в настоящем изобретении, средства, контролирующие отложение зубного камня, включают соли любого из них, например, их соли со щелочными металлами и аммонием: фосфаты и полифосфаты (например пирофосфаты), полиаминопропансульфоновую кислоту (AMPS), полиолефинсульфонаты, полиолефинфосфаты, дифосфонаты (такие как азациклоалкан-2,2-дифосфонаты - например, азациклогептан-2,2-дифосфоновая кислота, N-метилазациклопентан-2,3-дифосфоновая кислота, этан-1-гидрокси-1,1-дифосфоновая кислота (EHDP) и этан-1-амино-1,1-дифосфонат), фосфоноалканкарбоновые кислоты. Применимые неорганические фосфатные и полифосфатные соли включают одноосновные, двухосновные и трехосновные фосфаты натрия, триполифосфат и тетраполифосфат натрия, моно-, ди-, три- и тетранатрийпирофосфаты, триметафосфат натрия, гексаметафосфат натрия и их смеси.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения пероральные композиции согласно настоящему изобретению, необязательно, содержат источник фторидных ионов, применимый, например, в качестве противокариозного средства. Можно

применять любой орально приемлемый источник фторидных ионов, включая фториды и монофторфосфаты калия, натрия и аммония, фторид олова (II), фторид индия, фториды аминов, такие как олафлур (N'-октадецилтриметилендиамин-N,N,N'-трис-(2-этанол)-дигидрофторид) и их смеси. Один или более из источников фторидных ионов,
5 необязательно, присутствует в количестве, предоставляющем пероральной композиции клинически эффективное количество растворимых фторидных ионов.

В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения пероральные композиции согласно настоящему изобретению, необязательно, содержат стимулятор саливации - например, для увлажнения пересохшего рта. Можно применять любой
10 орально приемлемый стимулятор саливации, включая, без ограничения, пищевые кислоты, такие как лимонная, молочная, яблочная, янтарная, аскорбиновая, адипиновая, фумаровая и винная кислоты и их смеси. Один или более из стимуляторов саливации, необязательно, присутствует в общем количестве, эффективно стимулирующем саливацию.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения пероральные композиции согласно настоящему изобретению, необязательно, содержат питательное вещество. Подходящие питательные вещества включают витамины, минералы, аминокислоты и их смеси. Витамины включают витамины С и D, тиамин, рибофлавин, пантотенат кальция, никотиновую кислоту, фолиевую кислоту, никотинамид, пиридоксин,
15 цианокобаламин, п-аминобензойную кислоту, биофлавоноиды и их смеси. Пищевые добавки включают аминокислоты (такие как L-триптофан, L-лизин, метионин, треонин, левокарнитин и L-карнитин), липотропные вещества (такие как холин, инозит, бетаин и линолевая кислота) и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предоставляет способ
25 лечения состояний, связанных с присутствием оральных бактерий, включающий предоставление пероральной композиции согласно любому из вышеописанных вариантов осуществления настоящего изобретения и нанесение указанной пероральной композиции в полости рта млекопитающего субъекта. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения указанный способ включает неоднократное
30 повторение нанесения указанной композиции до тех пор, пока у субъекта не будут достигнуты желаемые антибактериальные и/или противовоспалительные эффекты.

Термин «воспаление» ткани полости рта, используемый в настоящем документе, относится к локальной защитной реакции, вызванной повреждением или разрушением тканей и служащей для уничтожения, разбавления или изолирования как повреждающего
35 агента, так и поврежденной ткани. В острой форме оно характеризуется болью, жаром, покраснением, опуханием и утратой функциональности. Хроническое воспаление является медленным процессом, первично характеризующимся образованием новой соединительной ткани. Хроническое воспаление часто является продолжением острого воспаления или представляет собой продленную менее выраженную форму воспаления
40 (такого как воспаление, связанное с периодонтитом или гингивитом); обычно оно вызывает постоянное повреждение ткани. Гистологически, в воспалении участвует сложный ряд явлений, включающий дилатацию артериол, капилляров и венул с повышением проницаемости и усилением кровотока, экссудацию жидкостей, включая белки плазмы, и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Воспаление соответствует
45 повышенным уровням провоспалительных клеточных медиаторов или веществ, высвобождаемых из клеток, например, как результат взаимодействия антигена с антителом или при реакции антигена с сенсibilизированным лимфоцитом.

В различных вариантах осуществления настоящего изобретения нанесение или

контактирование осуществляют посредством ополаскивания, нанесением покрытия, обработки щеткой или наслоением с использованием подходящих покровных материалов. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения контактирование также включает случайный контакт при приеме пищи или при жевании.

5 В различных вариантах осуществления настоящего изобретения нанесение композиции включает применение аппликаторного устройства, которое помогает поддерживать достаточное время контакта экстракта магнолии, содержащего противовоспалительный активный ингредиент, с обрабатываемой тканью, давая возможность для того, чтобы фармакологическим путем ингибировать повышенное продуцирование одного или
10 более из воспалительных медиаторов, таких как PGE₂ и TNF- α .

В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения пероральная композиция предназначена не для проглатывания, а для удерживания в полости рта в течение времени, достаточного для проявления желательного действия. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, особенно в тех, где пероральную композицию предоставляют в продукте, предназначенном для животных, таком как
15 корм для домашних животных, кормовые добавки для домашних животных (например, лакомство) или разжевываемые игрушки, небольшие концентрации пероральной композиции могут заглатываться без вреда для животного. Предпочтительно, конкретные материалы и композиции, предназначенные для применения согласно
20 настоящему изобретению, являются фармацевтически или косметически приемлемыми.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют пероральную композицию, содержащую от приблизительно 0,05 до приблизительно 10% по массе пропиленгликоля, от приблизительно 0,05 до приблизительно 5% по массе одного или более из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их
25 синтетических аналогов и орально приемлемый носитель.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют композицию, в которой, по меньшей мере, один из указанных одного или более активных ингредиентов представляет собой тетрагидромагнолол. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один из указанных одного
30 или более активных ингредиентов представляет собой тетрагидрохонокиол. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, по меньшей мере, один из указанных одного или более активных ингредиентов представляет собой 5,5'-ди-н-бутилбифенил-2,2'-диол.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения предоставляют способ
35 лечения заболевания или патологического состояния полости рта, включающий предоставление композиции, содержащей от приблизительно 0,05 до приблизительно 10% по массе пропиленгликоля, от приблизительно 0,05 до приблизительно 5% по массе одного или более из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии, или их синтетических аналогов и орально приемлемый носитель и нанесение указанной
40 композиции в полость рта субъекта, нуждающегося в этом.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения заболевание или патологическое состояние полости рта представляет собой заболевание или патологическое состояние зубов, слизистой полости рта, десны или языка. К таким заболеваниям или патологическим состояниям относятся кариес, гингивит, периодонтит
45 и косметические состояния, такие как пожелтение и неприятный запах.

Настоящее изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Нижеследующие примеры представлены для целей иллюстрирования и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения каким бы то ни было образом.

Квалифицированные специалисты в данной области техники легко узнают те некритичные параметры, которые можно изменять или модифицировать, получая существенно такие же результаты.

Примеры

- 5 Пероральные композиции, имеющие ингредиенты, перечисленные в таблицах, приведенных ниже, можно получать следующим способом. Фторид натрия и любые другие соли диспергируют в воде. Гигроскопические вещества (например, глицерин и сорбит) добавляют к смеси в традиционном смесителе при интенсивном перемешивании. Смесь, полученную в результате этого, интенсивно перемешивают до образования
- 10 фазы однородного геля. В эту гелевую фазу добавляют пигмент (такой как TiO_2) и любую кислоту или любое основание (например, NaOH), требующиеся для доведения рН до 6-7. Затем добавляют органические загустители, каррагенан и СМС. Эти ингредиенты перемешивают до тех пор, пока не образуется однородная фаза. Затем эту смесь переносят в высокоскоростной вакуумный смеситель, куда добавляют
- 15 кремнеземные абразивы и кремнеземный загуститель. После этого смесь перемешивают при высокой скорости в течение 5-30 минут в вакууме от приблизительно 20 до 50 мм Hg (предпочтительно, приблизительно при 30 мм Hg). Отвешивают ароматизирующее масло и затем в него добавляют экстракты магнолии или их активные ингредиенты. Это ароматизирующее масло и активные ингредиенты магнолии добавляют в смесь.
- 20 Последними добавляют поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия (SLS). Продукт, полученный в результате этой процедуры, представляет собой солюбилизированную, стабильную, эффективную, однородную, полутвердую, экструдированную пасту или такой же гель.

Пример 1

- 25 В Таблице 1 показана солюбилизированная и эффективная пероральная композиция, содержащая пропиленгликоль и тетрагидрохонокиол (один из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии).

Таблица 1		
	Ингредиент	Количество (%)
30	Очищенная вода	29
	Сорбит	19,45
	Глицерин	20
	Натрий-СМС типа 12 по фармакопее США	1,1
	Йота-каррагенин	0,4
35	Натрий-сахарин по фармакопее США	0,3
	Фторид натрия	0,24
	Zeodent-115	8,5
	Zeodent-165	3
	Sylodent XWA650	10
	Диоксид титана	0,5
40	Порошок лаурилсульфата натрия-NF	1,5
	Ароматизатор	1
	Пропиленгликоль	4,5
	Тетрагидрохонокиол	0,5
	Всего	100

Пример 2

- 45 В Таблице 2 показана солюбилизированная и эффективная пероральная композиция, содержащая пропиленгликоль и 5,5'-ди-н-бутилбифенил-2,2'-диол (структурный аналог магнолола, один из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии).

Таблица 2	
Ингредиент	Количество (%)
Очищенная вода	29
Сорбит	19,45
Глицерин	20
Натрий-СМС типа 12 по фармакопее США	1,1
Йота-каррагинин	0,4
Натрий-сахарин по фармакопее США	0,3
Фторид натрия	0,24
Zeodent-115	8,5
Zeodent-165	3
Sylodent XWA650	10
Диоксид титана	0,5
Порошок лаурилсульфата натрия-NF	1,5
Ароматизатор	1
Пропиленгликоль	4,5
5,5'-ди-н-бутилбифенил-2,2'-дио́л	0,5
Всего	100

Пример 3

В Таблице 3 показана солюбилизированная и эффективная пероральная композиция, содержащая пропиленгликоль и синтетический хонокиол (один из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии).

Таблица 3	
Ингредиент	Количество (%)
Очищенная вода	32,51
Сорбит	19,45
Глицерин	20
Натрий-СМС типа 12 по фармакопее США	1,1
Йота-каррагинин	0,4
Натрий-сахарин по фармакопее США	0,3
Фторид натрия	0,24
Zeodent-115	8,5
Zeodent-165	3
Zeodent-105	10
Диоксид титана	0,5
Порошок лаурилсульфата натрия-NF	1,5
Ароматизатор	1
Пропиленгликоль	1
Синтетический хонокиол	0,5
Всего	100

Пример 4

В Таблице 4 показана солюбилизированная и эффективная пероральная композиция, содержащая пропиленгликоль и природный хонокиол (один из активных ингредиентов, найденных в экстракте магнолии).

Таблица 4	
Ингредиент	Количество (%)
Очищенная вода	33,96
Сорбит	20
Глицерин	20
Натрий-СМС типа 12 по фармакопее США	1,1
Йота-каррагинин	0,4
Натрий-сахарин по фармакопее США	0,3
Фторид натрия	0,24
Zeodent-115	7,5

	Zeodent-165	3
	Syloident XWA 650	9
	Диоксид титана	0,5
	Порошок лаурилсульфата натрия-NF	1,5
5	Ароматизатор	1
	Хонокиол	0,5
	Пропиленгликоль	1
	Всего	100

Пример 5

10 Таблица 5, приведенная ниже, описывает данные, демонстрирующие эффект пропиленгликоля на растворимость экстракта магнолии в жидком препарате.

Ингредиент	Препарат 5А	Препарат 5В	Препарат 5С
Вода	41,04	40,95	40,07
Сорбит	25,80	25,42	25,42
15 Глицерин	24,76	24,39	24,39
Фторид натрия	0,30	0,29	0,29
Сульфат натрия	0,62	0,61	0,61
Сополимер Gantrez	2,80	2,75	2,75
Гидроксид натрия	0,75	0,74	0,74
Натрий-сахарин	0,38	0,37	0,37
20 Лаурилсульфат натрия	1,87	1,84	1,82
Ароматизатор	1,30	1,28	1,23
Экстракт магнолии (чистота >98%)	0,39	0,38	0,37
Пропиленгликоль		0,98	1,94
Всего	100	100	100
25 Внешний вид препарата	Разделение фаз, сметанообразный верхний слой	Полупрозрачный, но однородный	Чистый и прозрачный

Пример 6

Таблица 6, приведенная ниже, описывает данные, демонстрирующие эффект пропиленгликоля на растворимость магнолола в жидком препарате.

Ингредиент	Препарат 6А	Препарат 6В	Препарат 6С
Вода	39,10	39,11	37,43
Сорбит	24,04	24,04	23,73
Глицерин	23,07	23,07	22,77
35 Фторид натрия	0,28	0,28	0,27
Сульфат натрия	0,58	0,58	0,57
Сополимер Gantrez	2,60	2,60	2,56
Гидроксид натрия	0,70	0,70	0,69
Натрий-сахарин	0,35	0,36	0,34
Лаурилсульфат натрия	2,21	1,72	1,7
40 Ароматизатор	1,20	1,16	1,18
Магнолол	0,59	0,59	0,58
Пропиленгликоль	5,28	5,28	8,18
Тауранол (дополнительное поверхностно-активное вещество)		0,51	
Всего	100	100	100
45 Внешний вид препарата	Разделение фаз, сметанообразный верхний слой	Разделение фаз, сметанообразный верхний слой	Полупрозрачный, но однородный

Пример 7

Таблица 7, приведенная ниже, описывает данные, демонстрирующие эффект пропиленгликоля на растворимость бутилмагнолола в жидком препарате.

Ингредиент	Препарат 7А	Препарат 7В	Препарат 7С	Препарат 7D
Вода	40,86	40,23	39,49	38,00
Сорбит	25,92	25,56	25,07	24,11
Глицерин	24,88	24,53	24,06	23,14
Фторид натрия	0,30	0,29	0,29	0,28
Сульфат натрия	0,63	0,62	0,6	0,58
Сополимер Gantrez	2,80	2,76	2,71	2,61
Гидроксид натрия	0,75	0,74	0,73	0,70
Натрий-сахарин	0,37	0,37	0,36	0,35
Лаурилсульфат натрия	1,86	1,87	1,80	1,72
Ароматизатор	1,26	1,21	1,18	1,15
Бутилмагнолол	0,38	0,37	0,37	0,37
Пропиленгликоль		1,46	3,34	7,00
Всего	100	100	100	100
Внешний вид препарата	Очень мутный	Очень мутный	Мутный	Чистый и прозрачный

Пример 8

Таблица 8, приведенная ниже, описывает данные, демонстрирующие эффект пропиленгликоля на растворимость пропилхонокиола в жидком препарате.

Ингредиент	Препарат 8А	Препарат 8В	Препарат 8С	Препарат 8D
Вода	40,86	40,26	39,46	38,00
Сорбит	25,92	25,54	25,05	24,12
Глицерин	24,87	24,51	24,04	23,15
Фторид натрия	0,30	0,29	0,29	0,28
Сульфат натрия	0,62	0,62	0,60	0,58
Сополимер Gantrez	2,80	2,76	2,71	2,61
Гидроксид натрия	0,75	0,74	0,73	0,7
Натрий-сахарин	0,37	0,36	0,36	0,35
Лаурилсульфат натрия	1,86	1,83	1,79	1,73
Ароматизатор	1,27	1,26	1,24	1,16
Пропилхонокиол	0,38	0,37	0,38	0,35
Пропиленгликоль		1,46	3,35	6,97
Всего	100	100	100	100
Внешний вид препарата	Очень мутный	Чистый и прозрачный	Чистый и прозрачный	Чистый и прозрачный

Каждый патент, заявка на патент и печатная публикация, указанные в настоящем патентном документе, являются тем самым включенными посредством ссылки во всей их полноте.

Как признают квалифицированные специалисты в данной области техники, в вариантах осуществления настоящего изобретения, описанных в настоящем документе, могут быть сделаны многочисленные изменения и модификации без отступления от сущности настоящего изобретения. Предполагается, что все такие вариации попадают в объем формулы настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая:

от 0,1 до 5% по массе пропиленгликоля;

от 0,1 до 3% по массе активного ингредиента, выделенного из экстракта магнолии, представляющего собой тетрагидрохонокиол; и орально приемлемый носитель.

2. Способ повышения растворимости активного ингредиента, найденного в экстракте магнолии, представляющего собой тетрагидрохонокиол, в композиции по уходу за полостью рта по п. 1, включающий смешивание пропиленгликоля с активным

ингредиентом.

3. Композиция по п. 1 для применения в способе лечения или предупреждения
заболевания или патологического состояния полости рта, причем указанный способ
включает нанесение указанной композиции в полости рта, где указанную композицию
5 наносят ежедневно в течение периода длительностью не менее одной недели.

10

15

20

25

30

35

40

45