

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044884**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.09

(21) Номер заявки
201591755

(22) Дата подачи заявки
2014.03.13

(51) Int. Cl. *A61K 8/18* (2006.01)
A61K 8/66 (2006.01)
A61K 8/98 (2006.01)

(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ УХОДА ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ КСЕРОСТОМИИ ИЛИ МУКОЗИТЕ ПОЛОСТИ РТА И/ИЛИ ГЛОТКИ**

(31) **61/783,194**

(32) **2013.03.14**

(33) **US**

(43) **2016.03.31**

(86) **PCT/US2014/026238**

(87) **WO 2014/160285 2014.10.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
3 ИН 1 ДЕНТАЛ ПиЭлЭлСи (US)

(56) US-A1-20050137109
US-A1-20020028251
EP-B1-1025841
US-A1-20060177383
US-A1-20050244347
US-A1-20060073174
US-A1-20080317703
US-A1-20110311623
US-A1-20120283174

(72) Изобретатель:
Окэй Девин Дж. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении описывается композиция для ухода за полостью рта и ее применение при ксеростомии или мукозите полости рта и/или глотки, причем композиция содержит: а) 5-10 мас.% жира эму; б) 1-5 мас.% эмульгирующего средства; с) 0,1-40 мас.% фермента протеазы; д) 0,1-50 мас.% реминерализирующего средства на основе растворимого фосфата кальция и е) одно или более отбеливающее средство, где эмульгирующее средство представляет собой соевый лецитин; и где композиция составлена в виде таблетки, геля или эмульсии.

B1

044884

044884

B1

На всем протяжении изобретения определенные публикации указаны по ходу. Полные цитирования таких публикаций представлены непосредственно перед формулой изобретения. Содержание указанных публикаций, таким образом, полностью включено в виде ссылки в настоящее изобретение.

Предшествующий уровень техники

Ксеростомия представляет собой субъективное ощущение сухости в полости рта и может быть ассоциирована со снижением или дефицитом секреции слюны. Слюна и слюноотечение помогает предотвращать накопление микроорганизмов в полости рта (Nederfors et al. 1997). Слюна также необходима для эффективной реминерализации зубов (Narhi et al. 1999). Слюноотечение инициирует переваривание пищи и помогает растворять и удалять частицы пищи из полости рта. Слюна также смазывает слизистую оболочку полости рта, облегчая речь, потребление пищи и глотание, и предотвращает механическое повреждение поверхностей полости рта. Ксеростомия является частым расстройством и приводит к более высокому риску заболеваний полости рта.

Различные симптомы и последствия ассоциированы с ксеростомией. Симптомы включают неприятный запах изо рта, болезненность, жжение в полости рта, затруднение глотания и изменение вкусовых ощущений. Ксеростомия также вызывает стоматологические расстройства, включая язвы слизистой оболочки полости рта, кариес зубов и периодонтит, инфекции полости рта и инфекции дыхательных путей.

Известные причины ксеростомии включают различные заболевания, вызывающие органические изменения слюнных желез; патологические изменения слюнных желез, вызванные системными заболеваниями; повреждение слюнных желез вследствие лучевой терапии; ВИЧ инфекцию (СПИД); секреторную гипофункцию вследствие старения; и эффекты введения различных лекарственных средств. Психические расстройства или стресс также могут быть факторами.

Различные лекарственные средства также приводят к ксеростомии, как побочному эффекту. Примеры лекарственных средств, которые могут вызывать ксеростомию, включают: диуретики, такие как трихлорметиазид и фуросемид, антигипертензивные средства, такие как резерпин и гидрохлорид клонидина, антихолинергические средства, такие как сульфат атропина, и антигистаминные средства, такие как малеат хлорфениламина. Другие их примеры включают различные отхаркивающие средства/средства, подавляющие кашель, анти-Паркинсонические средства, психотропные лекарственные средства, антидепрессанты, транквилизаторы, миорелаксанты, опиаты и другие наркотики. Лучевая терапия стала еще более важной для лечения злокачественных опухолей в хирургии полости рта и области отоларингологии, и почти неизбежно вызывает повреждение слюнных желез ионизирующим излучением. Такое повреждение может приводить к особенно тяжелой ксеростомии. Считают, что лекарственные препараты ответственны за значительную долю случаев ксеростомии, особенно в пожилом возрасте (Nederfors et al. 1997). Перечень лекарственных средств, которые, вероятно, влияют на уровень слюны, включает более чем 400 агентов (Narhi et al. 1999).

Ксеростомия наиболее часто встречается среди более пожилых людей и среди женщин (Hochberg et al. 1998; Nederfors et al. 1997). В одном исследовании сообщали, что ксеростомия встречается у 21,3% мужчин и у 27,3% женщин (Nederfors et al. 1996). В другом исследовании пожилых пациентов с диабетом 2 типа частота сухости в полости рта составляла до 25% (Borges BC et al. 2010). Частота ксеростомии в различных популяциях варьируется от 0,9 до 46% (Orellana, M.F. et al. 2006).

Существуют различные варианты лечения ксеростомии, хотя многие приводят к неприятным побочным эффектам и ограниченной эффективности (Cassolato, S.F. et al. 2003; Gupta, A. et al. 2006; Silvestre-Donat, F.J. et al. 2004). Например, яблочную и лимонную кислоту используют в качестве стимуляторов слюноотделения. Однако они обладают деминерализующим эффектом в отношении эмали зубов (Anneroth, G. et al. 1980; Davies, A.N. 2000).

Сущность

В настоящем изобретении описывается композиция для ухода за полостью рта, содержащая:

- a) 5-10 мас.% жира эму;
- b) 1-5 мас.% эмульгирующего средства;
- c) 0,1-40 мас.% фермента протеазы;
- d) 0,1-50 мас.% реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция и
- e) одно или более отбеливающее средство,

где эмульгирующее средство представляет собой соевый лецитин; и где композиция составлена в виде таблетки, геля или эмульсии.

В настоящем изобретении также описывается применение указанной композиции для получения лекарственного препарата для лечения пациента, страдающего от ксеростомии или мукозита полости рта и/или глотки.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. Двухслойная таблетка, включающая быстроразрушающийся слой и медленно разлагающийся слой.

Фиг. 2. Двухслойная таблетка, включающая быстроразрушающееся ядро и медленно разлагающийся наружный слой.

Подробное описание

Настоящее изобретение обеспечивает композицию для ухода за полостью рта, включающую:

a) жир эму;

и одно или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция включает:

a) жир эму;

и два или более из следующего:

b) один или более эмульгирующих агентов;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция включает:

a) жир эму;

и три или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция включает:

a) жир эму;

b) одно или более эмульгирующих средств;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для ухода за полостью рта преимущественно состоит из:

a) жира эму;

и одного или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция преимущественно состоит из:

a) жира эму;

и двух или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция по существу состоит из:

a) жира эму;

и трех или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция по существу состоит из:

a) жира эму;

b) одно или более эмульгирующих средств;

c) один или более ферментов протеаз;

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где один или более из ферментов протеаз выбирают из группы, состоящей из папаина, трипсина, химотрипсина, аминопептидазы, карбокси-пептидазы, пепсина и катепсина.

В одном варианте осуществления изобретения ферментом протеазой является бромелаин из стеблей. Бромелаин из стеблей обеспечивает противовоспалительный эффект.

В одном варианте осуществления изобретения в композиции присутствует 50 мг бромелaina из стеблей.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где одно или более отбеливающих средств выбирают из группы, состоящей из перекиси карбамида и перекиси водорода.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где одно или более растворимых реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция выбирают из группы, состоящей из двухосновного фосфата кальция, фосфата монокальция, фосфата трикальция и фосфата тетракальция.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где растворимым реминерализирующим средством на основе растворимого фосфата кальция является аморфный фосфат кальция.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где одно или более эмульгирующих средств являются фосфолипидами.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где фосфолипидом является лецитин.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где лецитин является безмолочным и/или безяичным. Лецитин не из молока и не из яиц обеспечивает композицию с более длинным периодом полужизни по сравнению с лецитином, полученным из яиц или молока.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где лецитином является соевый лецитин. В одном варианте осуществления изобретения композиция, где лецитин получают из соевых бобов.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где композиция дополнительно включает изомальт.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где изомальт выбирают из группы, состоящей из galenIQ™ 720 и galenIQ™ 721.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где композиция дополнительно включает дезинтегрирующее вещество.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где дезинтегрирующим веществом является кросповидон.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где композиция дополнительно включает стеарат магния.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где композиция дополнительно включает глицерин.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где композиция дополнительно включает фторид.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где реминерализирующее вещество является белым по цвету.

В одном варианте осуществления изобретения композицию рецептируют как таблетку, двухслойную таблетку, многослойную таблетку, жевательную резинку, зубную пасту, пастилки, порошок, гель, вязкий гель, мазь, крем, жидкость, ополаскиватель для полости рта или конфету.

В одном варианте осуществления изобретения композицию рецептируют в виде круглой плоской таблетки или круглой вогнутой таблетки.

В одном варианте осуществления изобретения композицию рецептируют в виде двуслойной таблетки.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где двухслойная таблетка включает быстро разрушающийся слой и медленно разлагающийся слой.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где одно или более отбеливающих средств присутствуют только в быстро разрушающемся слое.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где жир эму и одна или более протеаз присутствуют только в медленно разлагающемся слое.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где одно или более отбеливающих средств присутствуют только в быстро разрушающемся слое; и жир эму и одна или более протеаз присутствуют только в медленно разлагающемся слое.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где быстро разрушающийся слой включает перекись карбамида в количестве от 0,1 до 10,0 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где быстро разрушающийся слой включает перекись карбамида в количестве 1,0 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где медленно разлагающийся слой включает жир эму в количестве от 0,1 до 15 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где медленно разлагающийся слой включает жир эму в количестве 10 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где медленно разлагающийся слой включает папаин в количестве от 0,1 до 20 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где медленно разлагающийся слой включает папаин в количестве 10 мас. %.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от ксеростомии, ко-

торый включает введение пациенту в количестве, эффективном для лечения ксеростомии, композиции по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где композиция дополнительно отбеливает зубы в полости рта пациента.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где композиция дополнительно реминерализирует зубы в полости рта пациента.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где композиция дополнительно отбеливает и реминерализирует зубы в полости рта пациента.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где композиция дополнительно уменьшает чувствительность зубов пациента.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где композиция дополнительно лечит кариес зубов пациента.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где пациентом является человек.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где пациентом является нечеловекообразное животное.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где пациент имеет аутоиммунное заболевание, диабет, синдром Шегрена или недавно подвергся лучевой терапии или химиотерапии.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где пациент в настоящее время получает одно или более лекарственных средств, которые вызывают ксеростомию.

Настоящее изобретение обеспечивает композицию для ухода за полостью рта для отбеливания зубов, включающую одно или более отбеливающих средств, где композицию рецептируют как двухслойную таблетку, включающую:

(i) быстро разрушающийся слой; и (ii) медленно разлагающийся слой,

где одно или более отбеливающих средств каждое является окисляющим агентом и каждое присутствует только в быстро разрушающемся слое.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для ухода за полостью рта для отбеливания зубов состоит преимущественно из одного или более отбеливающих средств, где композицию рецептируют в виде двухслойной таблетки, включающей: (i) быстро разрушающийся слой; и (ii) медленно разлагающийся слой,

где одно или более отбеливающих средств каждое является окисляющим средством и каждое присутствует только в быстро разрушающемся слое. В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция, где одно или более отбеливающих средств выбирают из группы, состоящей из перекиси карбамида и перекиси водорода.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции, композиция, где отбеливающим средством является перекись карбамида и она присутствует в количестве между 0,1 и 10,0 мас.% разрушающегося слоя.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции, композиция, где отбеливающим средством является перекись карбамида и она присутствует в количестве 1,0 мас.% разрушающегося слоя.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция дополнительно включает одно или более из следующего:

- a) жир эму;
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция дополнительно включает два или более из следующего:

- a) жир эму;
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция дополнительно включает три или более из следующего:

- a) жир эму;
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция дополнительно включает каждое из следующего:

- a) жир эму;
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция дополнительно включает каждое из следующего:

- a) жир эму;
- и одно или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция, где жир эму, одно или более эмульгирующих средств, и один или более ферментов протеаз присутствуют только в медленно разлагающемся слое.

В одном варианте осуществления двухслойной композиции композиция, где одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция присутствуют только в быстро разрушающемся слое.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от ксеростомии, который включает введение пациенту в количестве, эффективном для лечения ксеростомии, двухслойной композиции по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления изобретения способ, где двухслойная композиция дополнительно отбеливает зубы в полости рта пациента.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для ухода за полостью рта включает:

- a) отбеливающее средство;
- и одно или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз; и
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для ухода за полостью рта включает:

- a) жир эму;
- и одно или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз; и
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для ухода за полостью рта состоит преимущественно из:

- a) отбеливающего средства;
- и одного или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз; и
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для ухода за полостью рта состоит преимущественно из:

- a) жира эму;
- и одного или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз; и
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

Настоящее изобретение обеспечивает упаковку, включающую:

i) первую композицию для ухода за полостью рта, включающую:

- a) отбеливающее средство;
- и одно или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз; и
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;

ii) вторую композицию для ухода за полостью рта, включающую

- a) жир эму;
- и одно или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз; и
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция; и

iii) инструкцию по применению первой композиции для ухода за полостью рта и второй композиции для ухода за полостью рта для лечения пациента, страдающего от мукозита или ксеростомии.

Настоящее изобретение обеспечивает упаковку, состоящую преимущественно из:

i) первой композиции для ухода за полостью рта, включающей:

- a) отбеливающее средство;

и одно или более из следующего:

- b) одно или более эмульгирующих средств;
 - c) один или более ферментов протеаз; и
 - d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;
- ii) второй композиции для ухода за полостью рта, включающей:

a) жир эму;

и одно или более из следующего:

- b) одно или более эмульгирующих средств;
 - c) один или более ферментов протеаз; и
 - d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция; и
- iii) инструкции по применению первой композиции для ухода за полостью рта и второй композиции

для ухода за полостью рта для лечения пациента, страдающего от мукозита или ксеростомии.

Настоящее изобретение обеспечивает терапевтическую упаковку для введения, или для применения во введении пациенту, страдающему от мукозита или ксеростомии, которая включает:

i) первую композицию для ухода за полостью рта, включающую:

a) отбеливающее средство;

и одно или более из следующего:

- b) одно или более эмульгирующих средств;
 - c) один или более ферментов протеаз; и
 - d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;
- ii) вторую композицию для ухода за полостью рта, включающую:

a) жир эму;

и одно или более из следующего:

- b) одно или более эмульгирующих средств;
 - c) один или более ферментов протеаз; и
 - d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция; и
- iii) инструкцию, описывающую применение указанной упаковки в лечении указанного пациента.

Настоящее изобретение обеспечивает терапевтическую упаковку для введения или для применения во введении пациенту, страдающему от мукозита или ксеростомии, которая состоит преимущественно из:

i) первой композиции для ухода за полостью рта, включающей:

a) отбеливающее средство;

и одно или более из следующего:

- b) одно или более эмульгирующих средств;
 - c) один или более ферментов протеаз; и
 - d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;
- ii) второй композиции для ухода за полостью рта, включающей:

a) жир эму;

и одно или более из следующего:

- b) одно или более эмульгирующих средств;
 - c) один или более ферментов протеаз; и
 - d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция; и
- iii) инструкцию, описывающую применение указанной упаковки в лечении указанного пациента.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от мукозита или ксеростомии, включающий введение первой композиции для ухода за полостью рта с последующей одной или более вторыми композициями для ухода за полостью рта.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от мукозита или ксеростомии, состоящий

преимущественно из введения первой композиции для ухода за полостью рта с последующей одной или более вторыми композициями для ухода за полостью рта.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от мукозита или ксеростомии, включающий введение одной первой композиции для ухода за полостью рта с последующими пятью вторыми композициями для ухода за полостью рта.

Настоящее изобретение обеспечивает способ лечения пациента, страдающего от мукозита или ксеростомии, состоящий преимущественно из введения одной первой композиции для ухода за полостью рта с последующими пятью вторыми композициями для ухода за полостью рта.

В одном варианте осуществления изобретения, первая композиция для ухода за полостью рта включает:

a) отбеливающее средство;

и одно или более из следующего:

- b) одно или более эмульгирующих средств;

с) один или более ферментов протеаз; и
d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция; и
вторая композиция для ухода за полостью рта включает:

a) жир эму;

и одно или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

с) один или более ферментов протеаз; и

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления изобретения первая композиция для ухода за полостью рта состоит преимущественно из:

a) отбеливающего средства;

и одно или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

с) один или более ферментов протеаз; и

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция; и
вторая композиция для ухода за полостью рта состоит преимущественно из:

a) жира эму;

и одно или более из следующего:

b) одно или более эмульгирующих средств;

с) один или более ферментов протеаз; и

d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция.

В одном варианте осуществления изобретения первую композицию для ухода за полостью рта и одну или более вторых композиций для ухода за полостью рта применяют в течение 24 ч.

В одном варианте осуществления изобретения упаковкой является герметичная упаковка.

В одном варианте осуществления изобретения герметичной упаковкой является блистерная упаковка.

В одном варианте осуществления изобретения блистерная упаковка содержит одну первую композицию для ухода за полостью рта и пять вторых композиций для ухода за полостью рта.

В одном варианте осуществления изобретения первая композиция для ухода за полостью рта дополнительно включает изомальт.

В одном варианте осуществления изобретения первая композиция для ухода за полостью рта дополнительно включает сукралозу.

В одном варианте осуществления изобретения вторая композиция для ухода за полостью рта дополнительно включает нитрат калия.

В одном варианте осуществления изобретения первая композиция для ухода за полостью рта представляет собой таблетку. В одном варианте осуществления изобретения таблеткой является таблетка 800 мг. В одном варианте осуществления изобретения, таблеткой является таблетка 1000 мг.

В одном варианте осуществления изобретения второй композицией для ухода за полостью рта является таблетка. В одном варианте осуществления изобретения таблеткой является таблетка 800 мг. В одном варианте осуществления изобретения, таблеткой является таблетка 1000 мг.

В одном варианте осуществления изобретения отбеливающим средством является перекись карбамида. В одном варианте осуществления изобретения количество пероксида карбамида в таблетке составляет 1-5 мг. В одном варианте осуществления изобретения количество перекиси карбамида в таблетке составляет 1-4 мг. В одном варианте осуществления изобретения количество перекиси карбамида в таблетке составляет 2-3 мг. В одном варианте осуществления изобретения количество перекиси карбамида в таблетке составляет 1 мг. В одном варианте осуществления изобретения, количество перекиси карбамида в таблетке составляет 2 мг. В одном варианте осуществления изобретения, количество перекиси карбамида в таблетке составляет 2,5 мг.

В одном варианте осуществления изобретения эмульгирующим средством является соевый лецитин. В одном варианте осуществления изобретения концентрация соевого лецитина составляет от 1 до 5 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения, концентрация соевого лецитина составляет от 2 до 5 мас.%.

В одном варианте осуществления изобретения, реминерализирующим средством на основе растворимого фосфата кальция является фосфат трикальция. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфата трикальция составляет от 1 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфата трикальция составляет от 3 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения, концентрация фосфата трикальция составляет 10 мас.%.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму составляет от 5 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму составляет от 5 до 7 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму составляет 6 мас.%.

В одном варианте осуществления изобретения ферментом протеазой является бромелаин из стеблей. В одном варианте осуществления изобретения количество бромелаина из стеблей в таблетке состав-

ляет 25-75 мг. В одном варианте осуществления изобретения количество бромелаина из стеблей в таблетке составляет 40-60 мг. В одном варианте осуществления изобретения количество бромелаина из стеблей в таблетке составляет 50 мг.

Настоящее изобретение обеспечивает композицию для ухода за полостью рта, включающую:

- a) одну или более омега жирных кислот; и одно или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;
- e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция включает:

- a) одну или более омега жирных кислот; и два или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;
- e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция включает:

- a) одну или более омега жирных кислот; и три или более из следующего:
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;
- e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция включает каждое из следующего:

- a) одну или более омега жирных кислот;
- b) одно или более эмульгирующих средств;
- c) один или более ферментов протеаз;
- d) одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция;
- e) одно или более отбеливающих средств.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где она или более омега жирных кислот включают омега-3 жирные кислоты или омега-6 жирные кислоты.

В одном варианте осуществления изобретения композиция, где омега-3 жирная кислота представляет собой альфа-линоленовую кислоту и омега-6 жирной кислотой является гамма-линоленовая кислота.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для лечения ксеростомии. В одном варианте осуществления изобретения композиция для лечения сухости в полости рта. В одном варианте осуществления изобретения композиция для лечения мукозита.

В некоторых вариантах осуществления настоящих методов мукозитом является мукозит полости рта и глотки. В некоторых вариантах осуществления настоящих методов ксеростомией является ксеростомия полости рта и глотки.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для отбеливания зубов.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для реминерализации зубов.

В одном варианте осуществления изобретения композиция для отбеливания и реминерализации зубов.

В одном варианте осуществления изобретения композиция обладает кариостатическим эффектом в отношении зубов пациента. В одном варианте осуществления изобретения композиция обладает анти-кариесным эффектом на зубы пациента.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму в композиции составляет от 0,1 до 60 мас.%.
 В одном варианте осуществления изобретения концентрация перекиси в композиции составляет от 0,1 до 50 мас.%. Концентрация перекиси в избытке 40 мас.% предназначена для профессионального применения.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация перекиси в композиции составляет от 0,1 до 50 мас.%.
 В одном варианте осуществления изобретения концентрация растворимого фосфата кальция в композиции составляет от 0,1 до 50 мас.%.
 В одном варианте осуществления изобретения концентрация фермента протеазы в композиции составляет от 0,1 до 40 мас.%.
 В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфолипидов в композиции составляет от 0,1 до 20 мас.%.
 В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму в медленно разлагающемся слое составляет от 0,1 до 15 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму в медленно разлагающемся слое составляет от 1,0 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму в медленно разлагающемся слое составляет от 5 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация жира эму в медленно разлагающемся слое составляет 10 мас.%.
 В некоторых вариантах осуществления изобретения отбеливающим средством является окисляю-

щее средство.

Различные окисляющие средства могут быть использованы в композиции. Примеры окисляющих средств включают, без ограничения, пероксиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения отбеливающее средство выбирают из группы, состоящей из одного или более пероксидов карбамида и перекиси водорода.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация пероксида в разрушающемся слое составляет от 0,1 до 20 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация пероксида в разрушающемся слое составляет от 1,0 до 20 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения, концентрация пероксида в разрушающемся слое составляет от 1,0 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация пероксида в разрушающемся слое составляет от 1,0 до 5 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация пероксида в разрушающемся слое составляет 1,0 мас.%.

Различные ферменты протеазы могут быть использованы в композиции. Примеры протеаз включают, без ограничения, группу, состоящую из одного или более из папаина, трипсина, химотрипсина, аминоксипептидазы, карбоксипептидазы, пепсина и кателпсина.

В одном варианте осуществления изобретения используют папаин. В одном варианте осуществления изобретения фермент протеазу получают из экстракта папайи.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация фермента протеазы в медленно разлагающемся слое составляет от 0,1 до 20 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фермента протеазы в медленно разлагающемся слое составляет от 1 до 20 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения, концентрация фермента протеазы в медленно разлагающемся слое составляет от 1 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фермента протеазы в медленно разлагающемся слое составляет от 5 до 15 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фермента протеазы в медленно разлагающемся слое составляет 5 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фермента протеазы в медленно разлагающемся слое составляет 10 мас.%.

В одном варианте осуществления изобретения реминерализующее средство на основе растворимого фосфата кальция выбирают из группы, включающей одно или более из двухосновного фосфата кальция, фосфата монокальция, безводного фосфата дикальция, фосфата трикальция и фосфата тетракальция. В одном варианте осуществления изобретения используют фосфат трикальция, безводный фосфат дикальция, фосфат тетракальция или безводный фосфат двухосновного кальция. В одном варианте осуществления изобретения используют фосфат трикальция.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в разлагающемся слое составляет от 0,1 до 50 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в разрушающемся слое составляет от 1 до 25 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в разрушающемся слое составляет от 5 до 25 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в разрушающемся слое составляет от 9,5 до 20 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в разрушающемся слое составляет 9,5 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в разрушающемся слое составляет 20 мас.%.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в медленно разлагающемся слое составляет от 0,1 до 50 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в медленно разлагающемся слое составляет от 1 до 35 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в медленно разлагающемся слое составляет от 10 до 35 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в медленно разлагающемся слое составляет 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция в медленно разлагающемся слое составляет 35 мас.%.

В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфолипидов в медленно разлагающемся слое составляет от 0,1 до 20 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфолипидов в медленно разлагающемся слое составляет от 1 до 10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфолипидов в медленно разлагающемся слое составляет от 1% до 2 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфолипидов в медленно разлагающемся слое составляет 2 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фосфолипидов в медленно разлагающемся слое составляет 1 мас.%.

С целью реминерализующего действия фосфата кальция, предпочтительно, чтобы фосфат кальция находился в растворимой форме. Если значительная часть фосфата кальция оседает в растворе, он

действует как абразивный агент, не реминерализующий. Добавление глицерина к композиции способствует предотвращению образования преципитата фосфата кальция.

В одном варианте осуществления изобретения композиция дополнительно включает глицерин. В одном варианте осуществления изобретения концентрация глицерина составляет от 10 до 60 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения композиция дополнительно включает фторид, например, фторид натрия. В одном варианте осуществления изобретения концентрация фторида натрия составляет от 0,01 до 0,5 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения реминерализующее средство является белым по цвету. Следовательно, употребление реминерализующего средства может способствовать отбеливающему эффекту.

В одном варианте осуществления изобретения композиция содержит нитрат калия, который может действовать как десенсибилизирующее средство.

Композиция может быть представлена в носителе. В различных вариантах осуществления изобретения носитель выбирают из группы, состоящей из таблетки, двухслойной таблетки, многослойной таблетки, жевательной резинки, конфеты, зубной пасты, пастилки, порошка, геля, вязкого геля, мази, крема, жидкости, ополаскивателя для полости рта и конфеты.

В одном варианте осуществления изобретения жидкий носитель или носитель ополаскиватель для полости рта дополнительно включает бикарбонат натрия.

В некоторых вариантах осуществления изобретения двухслойная таблетка включает разрушающийся слой и медленно разлагающийся слой. Различающиеся относительные скорости высвобождения содержимого активного ингредиента из разрушающегося слоя и медленно разлагающегося слоя таблетки могут быть достигнуты различными способами.

Различные скорости высвобождения могут быть достигнуты при помощи первого слоя, который представляет собой разрушающийся слой, который высвобождает порцию содержимого активного материала в течение относительно короткого периода времени, например, включая, без ограничения 1 мин, 10 мин, 30 мин, или 1 ч, и второго слоя, который является медленно разлагающимся слоем, который высвобождает порцию содержимого активного материала в течение относительно длительного периода времени после введения или после периода отсрочки после введения.

Разрушающийся слой может иметь состав, сходный с таковым известных быстро разрушающихся таблеток. Медленно разлагающиеся слои могут иметь состав, сходный с таковым известных медленно разлагающихся таблеток, и могут включать некоторое количество активного материала вместе с материалом, замедляющим высвобождение.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция представляет собой однослойную таблетку, включающую

разрушающуюся фракцию и медленно разлагающуюся фракцию. Разрушающаяся фракция может быть смешана однородно или случайно с медленно разлагающейся фракцией. В некоторых вариантах осуществления изобретения отбеливающее вещество обнаруживают только в разрушающейся фракции.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция представляет собой двухслойную таблетку, включающую медленно разлагающееся ядро таблетки и разрушающийся наружный слой. В некоторых вариантах осуществления изобретения отбеливающее вещество находится только в разрушающемся наружном слое.

Преимущества композиций, описанных в настоящем описании, включают возможные синергические эффекты между действиями протеазы и отбеливающего вещества, и простоту применения дома или в ветеринарных условиях. Считают, что композиции, описанные в тексте настоящего патента, обеспечивают улучшенные эффекты в отношении и наружной окраски зубов и ранее "недоступной" внутренней окраски зубов. Считают, что удалению хромогена из эмали способствует присутствие в композиции фермента протеазы, способного реагировать с белками хромогенами и пленочным слоем, создавая усиленные механизмы проникновения отбеливающего средства со свободными радикалами кислорода (например, молекул перекиси водорода из раствора перекиси карбамида или раствора перекиси водорода). Считают, что одним из эффектов включения протеаз с отбеливающими средствами в соответствии с настоящим патентом является более глубокое проникновение отбеливающих веществ в эмаль, в добавление к полезному эффекту реакции протеаз с белковыми хромогенами.

Композиция обеспечивает преимущественную простоту применения в том, что она позволяет лечить ксеростомию, и отбеливающее средство, фермент протеазу и реминерализующее средство возможно наносить на зубы с использованием только одной композиции, нет необходимости наносить различные компоненты в отдельных композициях. Особенно преимущественным это является для домашнего и ветеринарного применения и когда композицию поставляют в определенных носителях, таких как, например, жевательная резинка, зубная паста, пастилки, ополаскиватель для полости рта и конфеты.

Композиция имеет дополнительное преимущество, что когда ограничено доступное время нанесения, отбеливающее вещество, фермент протеазу и реминерализующее вещество можно одновременно нанести на зубы в течение всей продолжительности времени нанесения. Наоборот, для того же доступного времени лечения, если отбеливающее средство, фермент протеазу и реминерализующее средство

наносят в отдельных композициях, время нанесения каждого компонента будет уменьшено с целью сохранения общего времени лечения постоянным.

В одном варианте осуществления композиции диоксид кремния добавляют к композиции для увеличения вязкости композиции. В других вариантах осуществления изобретения композиция содержит метилцеллюлозу (10-20 мас.%) или ксантановую камедь (10-20 мас.%).

В некоторых вариантах осуществления изобретения к композиции могут быть добавлены подсластитель или ароматизатор. В одном варианте осуществления изобретения, концентрация составляет около 0,2-10 мас.%. В одном варианте осуществления изобретения подсластителем является сахарин или аспартам. В одном варианте осуществления изобретения ароматизатором является мята перечная или гвоздика.

В некоторых вариантах осуществления изобретения подсластителем является мальтит, изомальтит, маннит, лактит, ацесульфам калия, тауматин или другие известные подсластители. pH композиции можно регулировать. В одном варианте осуществления изобретения pH составляет от около pH 6 до 7,5. В одном варианте осуществления изобретения пищевую соду использовали в качестве нейтрализатора pH.

Также описаны преимущественные способы отбеливания и реминерализации зубов. Способы включают нанесение на зубы любой из композиций, описанных в настоящем описании, для отбеливания и реминерализации зубов.

В дополнительном варианте осуществления любого из способов отбеливания и реминерализации зубов пациента, описанных в настоящем описании, гелевый полимер используют для основания зубов для нанесения отбеливающей и реминерализующих композиций на зубы с целью предотвращения их контакта с деснами. В различных вариантах осуществления изобретения гель включает полиэтилметакрилат или полиметилметакрилат с пластификаторами. Оттисная ложка или прокладка также могут быть использованы для изоляции дентина.

Общее время нанесения отбеливающей и реминерализующей композиций может обычно варьироваться от 20-30 мин до 2-3 ч. В условиях домашнего применения композиции можно наносить на зубы на ночь. В наборах для домашнего применения время лечения может варьироваться от 1-2 недель до нескольких недель в зависимости от цвета. В одном варианте осуществления изобретения, отбеливающая и реминерализующая композиция включает активируемый светом фотостимулятор в качестве индикатора времени воздействия.

Композиции, наборы и методы, описанные в настоящем описании, могут быть использованы и на натуральных зубах и на некоторых типах искусственных зубов.

С использованием композиций, наборов и способов, описанных в настоящем описании, потеря кальция, которая может развиваться во время отбеливания зубов, может быть восстановлена путем реминерализации, так что более эффективная отбеливающая композиция может быть использована безопасно с более сильным эффектом.

Преимущественные методы лечения чувствительности зубов также описаны в настоящем описании и включают нанесение любой из композиций, описанных в настоящем описании, на зубы пациента. Отбеливание может вызывать чувствительность зубов. Такую чувствительность можно лечить с использованием описанных композиций, наборов и методов для отбеливания и реминерализации зубов. Кроме того, описанные композиции, наборы и методы могут быть использованы для лечения чувствительности зубов, которая развивается в отсутствие отбеливания. Реминерализация может снижать чувствительность путем уменьшения проницаемости дентина. Кроме того, описанные композиции, наборы и методы для отбеливания зубов и реминерализации могут быть использованы в других применениях, когда реминерализация будет полезной, например, в лечении кариеса зубов.

После проводимых процедур отбеливания и реминерализации, описанных в настоящем описании, дополнительные композиции для восстановительных или косметических целей могут наноситься на зубы.

Как используется в настоящем описании, "лечение" обозначает предотвращение, замедление, остановку или обратное развитие прогрессирования состояния, заболевания или инфекции. Лечение также может обозначать улучшение одного или более симптомов состояния, заболевания или инфекции.

Композиции, используемые в методе, описанном в настоящей патентной спецификации, можно вводить в различных формах, включая таковые, описанные в настоящем описании. Лечение композициями может быть компонентом комбинированной терапии или дополнительной терапии, т.е. субъекта или пациента, нуждающегося в получении композиции, лечат или он получает другое лекарственное средство или композицию для состояния, заболевания или инфекции в сочетании с одной или более настоящими композициями. Такая комбинированная терапия может быть последовательной терапией, когда пациент получает сначала одну композицию или лекарственное средство и затем другую, или две дают одновременно. Их можно вводить независимо одним и тем же путем или двумя или более различными путями введения в зависимости от используемых лекарственных форм.

Как используется в настоящем описании "фармацевтически приемлемый носитель" представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель, суспендирующее средство или носитель для доставки настоящей композиции животному или человеку. Носитель может быть жидким или твердым и его

выбирают в соответствии с запланированным путем введения. Липосомы также являются фармацевтически приемлемым носителем.

Дозировка композиций, вводимых в лечение, варьируется в зависимости от факторов, таких как фармакодинамические характеристики композиций и их вариант и путь введения; возраст, пол, скорость метаболизма, эффективность абсорбции, состояние здоровья и масса тела реципиента; природа и выраженность симптомов; вид сопутствующего вводимого лечения; частота лечения; и желаемый терапевтический эффект.

Стандартная лекарственная форма композиции, используемой в методе по настоящему изобретению, может включать одну композицию или ее смеси с дополнительными агентами. Соединения можно вводить в пероральных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы, пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии.

Композиции, используемые в методе по настоящему изобретению, могут вводиться в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, наполнителями, вспомогательными веществами или носителями (вместе называемыми в настоящем описании как фармацевтически приемлемый носитель), соответственно выбираемыми в отношении предназначенной формы введения и в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Композиции можно вводить отдельно или смешанными с фармацевтически приемлемым носителем. Такой носитель может быть твердым или жидким, и тип носителя обычно выбирают на основании используемого типа введения.

Методики и композиции для получения лекарственных форм, применимых в настоящем изобретении, описаны в следующих ссылках: 7 Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Holland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.). Все вышеупомянутые публикации включены в виде ссылки в настоящее описание.

Таблетки могут содержать подходящие вяжущие вещества, смазывающие вещества, дезинтегрирующие вещества, красители, ароматизаторы, средства, индуцирующие текучесть и плавящие вещества. Например, для перорального введения в стандартной лекарственной форме таблетки или капсулы, активный лекарственный компонент может быть скомбинирован с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как лактоза, желатин, агар, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, фосфат дикальция, сульфат кальция, манит, сорбит и подобные. Подходящие вяжущие вещества включают крахмал, желатин, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, воска и подобные. Смазывающие вещества, применимые в указанных лекарственных формах, включают олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и подобные. Дезинтегрирующие вещества включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и подобные.

В настоящем изобретении все описанные числа и проценты являются приблизительными значениями, вне зависимости от слова "около" или "приблизительно", используемых в сочетании с ними. Они могут варьироваться на 1 процент, 2 процента, 5 процентов или до 20 процентов. Если описан численный диапазон с нижним пределом или верхним пределом, специфически описано любое число, попадающее в указанный диапазон.

Каждый вариант осуществления изобретения, описанный в настоящем описании, предусматривается как применимый в каждом из других описанных вариантов осуществления изобретения.

Следовательно, все комбинации различных элементов, описанных в настоящем описании, находятся в рамках изобретения.

Настоящая патентная спецификация будет более понятна со ссылками на детали экспериментов далее, но специалист в области техники легко понимает, что специфические описанные эксперименты являются только иллюстративными для изобретения, как описано более полно в формуле изобретения, которая следует после этого.

Детали экспериментов.

Материалы и методы.

Когда возможно получали химические вещества фармакопейного (например, OSP) качества или фармацевтического качества.

Перекись карбамида является окисляющим средством, обычно используемым из-за его эффекта высвобождения кислорода в местном лечении и гигиеническом предотвращении небольших инфекций и воспаления или раздражения десен и полости рта, включая язвенный стоматит (афтозные язвы), гингивит, периодонтит, стоматит, и инфекцию Винсента. Лекарственное средство также используют в лечении небольшого воспаления, вызванного вставными зубами, конструкциями в полости рта (ортодонтическими), или стоматологическими процедурами. Полученный материал является белым кристаллическим порошком с относительно крупным размером частиц.

Омега жирные кислоты включают омега-3 жирные кислоты, омега-6 жирные кислоты и омега-9 жирные кислоты. Омега-3 жирные кислоты представляют собой семейство ненасыщенных жирных кислот, которые в общем обладают конечной двойной связью углерод-углерод в положении n-3, то есть третьей связи, считая от метильного конца. Омега-6 жирные кислоты представляют собой семейство ненасыщенных жирных кислот, которые в общем имеют конечную двойную связь углерод-углерод в положении n-6, то есть, шестую связь, считая с метильного конца. Омега-9 жирные кислоты представляют собой семейство ненасыщенных жирных кислот, которые в общем имеют конечную двойную связь углерод-углерод в положении n-9, то есть, девятую связь, считая с метильного конца.

Омега-3 жирные кислоты включают без ограничения гексадекатриеновую кислоту (HTA), альфа-линоленовую кислоту (ALA), стеарионовую кислоту (SDA), эйкозатриеновую кислоту (ETE), эйкозатетраеновую кислоту (ETA), эйкозапентаеновую кислоту (EPA), геникозапентаеновую кислоту (HPA), докозапентаеновую кислоту (DPA), клупадоновую кислоту, докозагексаеновую кислоту (DHA), тетракозапентаеновую кислоту или тетракозагексаеновую кислоту.

Омега-6 жирные кислоты включают, без ограничения гамма-линоленовую кислоту (GLA), календовую кислоту, эйкозодиеновую кислоту, дигомо-гамма-линоленовую кислоту (DGLA), арахидоновую кислоту (AA), докозодиеновую кислоту, аденовую кислоту, докозапентаеновую кислоту, тетракозатетраеновую кислоту или тетракозапентаеновую кислоту.

Омега-9 жирные кислоты включают, без ограничения олеиновую кислоту, элаидиновую кислоту, гондоевую кислоту, мидовую кислоту, эруциевую кислоту, нервоную кислоту.

Незаменимые жирные кислоты не могут быть синтезированы человеческим организмом и должны быть получены из пищевых источников. Так как у людей нет необходимого фермента для внесения двойных связей углерод-углерод на атомах углерода после девятого атома углерода в ненасыщенных жирных кислотах (девятый атом углерода с омега конца цепи). Гамма-линоленовая кислота (ω-6 жирная кислота) и альфа-линоленовая кислота (ω-3 жирная кислота) являются незаменимыми жирными кислотами, которые необходимо получать из пищевого источника для обеспечения хорошего самочувствия.

Неограничивающие примеры подходящих жирных материалов включают олеиновое масло канолы (*Brassica campestris*, *B. napus*, *B. gara*; характеризующееся содержанием олеина более чем 70%, например, высокоолеиновое масло канолы, очень высокоолеиновое масло канолы или частично гидрогенизированное масло канолы), масло из косточек марулы (*Sclerocarya birrea*), пальмовое масло (*Elaeis Guineensis* Oil), пальмовый олеин, пальмовый стеарин, пальмовый суперолеин, масло пекан, масло тыквенных семян, олеиновое сафлоровое масло (*Carthamus Tinctorius*; характеризующееся содержанием олеина более чем около 30% и содержанием омега-6 жирных кислот менее чем около 50%, например, высокоолеиновое сафлоровое масло), кунжутное масло (*Sesamum indicum*, *S. oreintale*), соевое масло (*Glycine max*, например, высокоолеиновая соя, низколиноленовое соевое масло, частично гидрогенизированное), олеиновое подсолнечное масло (*Helianthus annuus*; характеризующееся содержанием масла более чем около 40%, например, среднеолеиновое или высоко олеиновое подсолнечное масло), и их смеси. Олеиновое масло канолы, пальмовое масло, кунжутное масло, высокоолеиновое сафлоровое масло, высокоолеиновое соевое масло, средне олеиновое подсолнечное масло и высокоолеиновое подсолнечное масло являются обычными растительными маслами и также могут быть получены из негенетически модифицированных организмов (не-GMO).

Вышеуказанные масла являются коммерчески доступными от ряда поставщиков.

Жир эму представляет собой масло, полученное из жира эму, птицы, проживающей в Австралии. Неразбавленный жир эму может широко варьироваться по цвету и вязкости, но обычно представляет собой желтую жидкость, состоящую приблизительно на 70% из ненасыщенных жирных кислот. Наибольшим компонентом является олеиновая кислота, мононенасыщенная омега-9 жирная кислота. Жир эму также содержит приблизительно 20% линоленовой кислоты (омега-6 жирной кислоты) и 1-2% линоленовой кислоты (омега-3 жирной кислоты). Жир эму продается на рынке и продвигается как пищевая добавка с широким множеством заявленных преимуществ для здоровья. Коммерческие добавки жира эму не стандартизированы и широко варьируются по эффективности. Жир эму, используемый в настоящем описании, продается как Pro-Emu Oil от Progressive Emu Inc., PO Box 590088, Birmingham, AL 35259 и является рецептированным продуктом, который включает некоторое количество витамина E.

Жир эму представляет собой масло, получаемое из жира эму, птицы, обитающей в Австралии. Неразбавленный жир эму может широко варьироваться по цвету и вязкости, но обычно является желтой жидкостью, состоящей из приблизительно 70% ненасыщенных жирных кислот. Наибольшим компонен-

том является олеиновая кислота, мононенасыщенная омега-9 жирная кислота. Жир эму также содержит приблизительно 20% линолевой кислоты (омега-6 жирной кислоты) и 1-2% линоленовой кислоты (омега-3 жирной кислоты). Жир эму продается на рынке и продвигается как пищевая добавка с широким множеством заявленных преимуществ для здоровья. Коммерческие добавки жира эму не стандартизированы и широко варьируются по своей эффективности. Жир эму, используемый в настоящем описании, продается как Pro-Emu Oil от Progressive Emu Inc., PO Box 590088, Birmingham, AL 35259 и является рецептированным продуктом, который включает некоторое количество витамина Е.

Лецитины широко варьируются по физической форме, от вязких полужидкостей до порошков, в зависимости от содержания свободной жирной кислоты. Они также могут варьироваться по цвету от коричневого до светло коричневого, в зависимости от того отбелены они или неотбелены, или от степени чистоты. Когда их подвергают воздействию воздуха, развивается быстрое окисление, также приводящее к темно желтой или коричневой окраске. Лецитин, используемый в настоящем изобретении, представляет собой воскообразный материал от коричневого до светло желтого цвета, который может быть трудно распределить в твердом порошке путем обычного смешивания. Необходимо отметить, что лецитин несовместим с эстерами из-за гидролиза и также несовместим с окисляющими средствами. Следовательно, лецитин необходимо отделять от пероксида карбамида.

В добавление к другим фармацевтическим вспомогательным веществам агломерированный изомальт выбирали в качестве "наполнителя" для композиции таблетки. Специфически, galenIQ™ 720 (низкая растворимость) и galenIQ™ 721 (высокая растворимость) являются агломерированными сферическими изомальтами для использования в прямом прессовании. В общем, такие вспомогательные вещества имеют неживотное происхождение, они имеют очень небольшую гигроскопичность, доступны варианты с различной растворимостью, они обладают превосходной химической стабильностью, и являются высокоустойчивыми против разрушения ферментами и кислотами, они обычно расцениваются как нетоксичные, неаллергичные и раздражающие материалы и они обладают приятным сахароподобным натуральным сладким профилем вкуса. Наибольшая степень растворимости подходит для быстро разрушающегося слоя, тогда как низкая степень растворимости будет подходить для медленно разлагающегося слоя.

Папаин является белым или серовато белым, немного гигроскопичным порошком. Его сила варьирует в зависимости от способа получения, при обычной чистоте, переваривается в 35 раз больше его массы тощего мяса. Папаин несовместим с сильными окислителями и инактивируется окислением. Папаин, используемый в настоящем описании, обозначают как USP.

Пример 1.

Исходное исследование (табл. 1) сфокусировано на включении жира эму и лецитина в твердую лекарственную форму (медленно разлагаемая таблетка). Жир эму имеет очень высокую температуру плавления и используемый здесь материал существует в виде свободно текучего полутвердого вещества при комнатной температуре.

Таблица 1

Начальная композиция для медленно разлагающегося слоя таблетки, содержащего масло, поверхностно-активное вещество и реминерализирующее вещество

Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
1	Изомальт (galenIQ 720)	80,9	202,4	7,1994
2	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Emcompress, JRS Pharma)	11,5	28,68	1,0202
3	Жир эму (Pro-Emu Oil, Progressive Emu)	5,68	14,21	0,5054
4	Лецитин NF (Spectrum)	1,91	4,764	0,1695
	ВСЕГО	100,0 (приблиз.)	250,0	8,895

Следующие результаты получили из проведенного исходного исследования.

Порошковая масса хорошо накапливала масло; получали очень чистую и беспылевую смесь.

Распределение лецитина было неоднородным, и последующие попытки обработки включали расплавление лецитина и/или смешивание его с жиром эму для получения жидкой формы перед смешиванием его с порошком.

Смесь легко прессовали на Carver Press с получением твердых таблеток. Масло, вероятно, достаточно уменьшало трение о стенку формы для устранения необходимости в добавлении смазывающего вещества.

При помещении в воду таблетка медленно разлагалась полное разрушение наблюдалось через приблизительно 5 мин. В течение этого времени жидкость становилась мутной, преимущественно из-за эмульгации масла. Фосфат дикальция выглядел как нерастворимые частицы.

Таблетка имела нейтральный вкус; изомальт не обеспечивал заметной сладости, не обеспечивал эндотермального охлаждения, ассоциированного с наполнителем, как сорбит.

Методика получения композиции, описанной в табл. 1.

1) Точно взвесить жир эму (п.3) в одноразовой полиэтиленовой чашке для взвешивания;
2) точно взвесить изомальт (п.1) в одноразовой полиэтиленовой чашке для взвешивания;
3) взять часть изомальта, взвешенного на стадии 2, и перенести его в чашку, содержащую жир эму. Использовать шпатель для смешивания порошка с маслом. После смешивания перенести полученную массу в стеклянную ступку. Повторить указанную процедуру с использованием дополнительных частей изомальта до полной абсорбции жира эму на порошке. Перенести весь оставшийся изомальт в стеклянную ступку;

4) точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.2) в одноразовой полиэтиленовой чашке для взвешивания и перенести в стеклянную ступку, содержащую смесь изомальта и жира эму;

5) растереть смесь в ступке пестиком для получения однородной смеси;

6) точно взвесить лецитин (п.4) и перенести его к смеси в ступке;

7) растереть смесь в ступке пестиком для получения однородной смеси;

8) прессовать образцы порошка в таблетки с использованием пресса Carver.

Пример 2.

Получали вторую сходную композицию. С условием оценки вкуса, описанной выше, аспартам включали в качестве подсластителя (табл. 2). В отношении обработки, в таком случае, лецитин добавляли к жиру эму, и смесь нагревали в микроволновой печи для получения жидкой смеси. Полученную смесь затем добавляли к смеси изомальта и безводного фосфата дикальция.

Таблица 2

Модифицированная композиция медленно разлагающегося слоя таблетки, содержащего масло, поверхностно-активное вещество и реминерализующее вещество

Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
1	Изомальт (galenIQ 720)	82,0	207,5	8,3000
2	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Emcompress, JRS Pharma)	10,0	25,00	1,0000
3	Жир эму (Pro-Emu Oil, Progressive Emu)	6,00	15,00	0,6000
4	Лецитин NF (Spectrum)	1,00	2,50	0,1000
5	Аспартам (Equal, Merisant Co.)	1,00	2,50	0,1000
	ВСЕГО	100,0	252,5	10,144

Нагревание смеси лецитина/жира эму проводили путем помещения стакана в микроволновую печь и нагревания в течение 30 секундных интервалов. После каждого интервала смесь перемешивали. Фрагменты лецитина продолжали присутствовать и всего потребовалось приблизительно 5 интервалов; вероятно, что лецитин в конечном счете расплавился и/или растворился в масле. Необходимо отметить, что в последующей обработке нагревание в течение более длительных временных интервалов приводило к явному разложению лецитина.

Таблетки получали из указанной смеси, и они имели сходные физические характеристики с таковыми, полученными ранее. Добавление аспартама давало небольшое улучшение вкуса, но мог потребоваться дополнительный подсластитель.

Методика для получения композиции, описанной в табл. 2.

- 1) Точно взвесить лецитин (п.4) в 50 мл стеклянный стакан;
- 2) определить массу стакана, содержащего лецитин, и точно взвесить жир эму (п.3) в стакан, содержащий лецитин;
- 3) точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.2) в одноразовую полиэтиленовую чашку для взвешивания;
- 4) перенести безводный двухосновный фосфат кальция (п.2) в стеклянную ступку. Растереть до получения мелкого порошка;
- 5) точно взвесить изомальт (п.1) в одноразовую полиэтиленовую чашку для взвешивания. Перенести изомальт в ступку, содержащую безводный двухосновный фосфат кальция. Растереть для получения однородной смеси и затем перенести смесь в чашку для взвешивания;
- 6) поместить стакан, содержащий лецитин и жир эму, в микроволновую печь и нагреть до расплавления лецитина. Использовать шпатель для смешивания лецитина с маслом;
- 7) взять часть порошкообразной смеси, полученной в 5, и перенести ее в стакан, содержащий смесь лецитина и жира эму. Использовать шпатель для смешивания порошка с маслом. После смешивания перенести массу в стеклянную ступку. Повторить указанную процедуру, используя дополнительные порции смеси порошка до того, как весь лецитин и жир эму не абсорбируются на порошок. Перенести весь оставшийся порошок в стеклянную ступку;
- 8) растереть смесь в ступке шпателем для получения однородной смеси;
- 9) точно взвесить аспартам (п.5) и перенести его к смеси в ступку. Растереть для получения однородной смеси;
- 10) прессовать образцы порошка в таблетки с использованием пресса Carver.

Пример 3.

Представленной в табл. 3 является композиция двухслойной таблетки. Исходную композицию разрабатывали для быстро разрушающегося слоя, выстраивали вокруг модели с использованием непосредственно прессуемого носителя фосфата дикальция и также включающего кросповидон, так называемое "супер" дезинтегрирующее вещество. Вероятно, фосфат дикальция является хорошим выбором, так как он неорганический и, следовательно, несовместим с сильным окислителем пероксидом карбамида. Также

быстрое разрушение высвобождает существенное количество реминерализующего вещества. Из-за его несовместимости с сильными окислителями, папаин включали в медленно разлагаемый слой и изомальт заменяли сорбитом.

Таблица 3

Исходная композиция двухслойной таблетки

Разрушающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
1	Пероксид карбамида (Spectrum)	1,0	2,5	0,1018
2	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Encompress, JRS Pharma)	94,5	236,3	9,508
3	Кросповидон	3,50	8,75	0,3528
4	Стеарат магния	1,00	2,5	0,1040
	ВСЕГО	100,0	250	10,0666
Медленно разлагающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
5	Сорбит	78,0	390,0	7,7701
6	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Encompress, JRS Pharma)	10,0	50,00	1,0565
7	Папаин USP30 (Anhui)	5,0	25,00	0,5664
8	Жир эму (Pro-Emu Oil, Progressive Emu)	6,00	30,00	0,6488
9	Лецитин NF (Spectrum)	1,00	5,00	0,1399
	ВСЕГО	100	500,00	10,1817

Следующие результаты получали из этого исследования.

Сорбит, который имеет более крупный размер частиц, чем изомальт, плохо накапливал масло. Общий характер смеси для медленно разлагаемого слоя был более "масляным".

Каждая отдельная смесь прессовалась легче с образованием прочных таблеток, как комбинация материалов для двухслойной таблетки.

При помещении в воду разрушающийся слой действительно разлагался быстрее, высвобождая нерастворимые частицы фосфата дикальция.

Второй слой разлагался медленно.

Сорбит не давал улучшения вкуса.

Методика получения композиции, описанной в табл. 3.

Разрушающийся слой.

1) Точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.2) в одноразовую полиэтиленовую чашку для взвешивания;

2) точно взвесить пероксид карбамида (п.1) и перенести порошок в стеклянную ступку;

- 3) геометрически добавить безводный двухосновный фосфат кальция в стеклянную ступку с растиранием после каждого добавления для получения однородной смеси;
- 4) точно взвесить кросповидон (п.3) и добавить его к смеси порошка в стеклянной ступке. Растереть для получения однородной смеси;
- 5) точно взвесить стеарат магния (п.4) и добавить его к смеси порошка в стеклянной ступке. Растереть слегка для получения однородной смеси;
- 6) перенести смесь в контейнер и оставить до таблетирования.
- Медленно разлагающийся слой.
- 7) Точно взвесить лецитин (п.9) в 50 мл стеклянный стакан;
- 8) определить вес стакана, содержащего лецитин, и точно взвесить жир эму (п.8) в стакан, содержащий лецитин;
- 9) точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.6) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
- 10) перенести безводный двухосновный фосфат кальция (п.6) в стеклянную ступку. Растереть до получения мелкого порошка;
- 11) точно взвесить сорбит (п.5) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания, перенести сорбит в ступку, содержащую безводный двухосновный фосфат кальция. Растереть для получения однородной смеси и затем перенести смесь в чашку для взвешивания;
- 12) поместить стакан, содержащий лецитин и жир эму, в микроволновую печь и нагревать до расплавления лецитина, использовать шпатель для смешивания лецитина с маслом;
- 13) взять порцию смеси порошка, полученного на стадии 1, и перенести его в стакан, содержащий смесь лецитина и жира эму. Использовать шпатель для смешивания порошка с маслом. После смешивания перенести полученную массу в стеклянную ступку. Повторить указанную процедуру с использованием дополнительных порций смеси порошка до абсорбции всего лецитина и жира эму на порошке. Перенести оставшийся порошок в стеклянную ступку;
- 14) растереть смесь в ступке пестиком для получения однородной смеси;
- 15) точно взвесить папаин (п.7) и добавить его в стеклянную ступку. Растереть до получения однородной смеси;
- 16) перенести смесь в контейнер и держать до таблетирования.

Получение двухслойной таблетки.

- 17) Взвесить приблизительно 500 мг порошка для медленно разлагающегося слоя и перенести его в форму, прессовать порошок в первый слой с использованием пресса Carver;
- 18) взвесить приблизительно 250 мг порошка для разрушающегося слоя и перенести его в форму, содержащую первый слой. Прессовать порошок на первый слой с использованием пресса Carver.
- 19) извлечь таблетку из формы.

Пример 4.

Модификации, полученные в следующем варианте (табл. 4) включают замену сорбита изомальтом и применение относительно крупного, капсулоподобного оборудования для получения таблеток. Размер таблетки 1,2 г получали с 400 и 800 мг для разрушающегося и разлагающегося слоев, соответственно.

Таблица 4

Композиции двухслойных таблеток пероксида карбамида (4 мг) и папаина (40 мг)

Разрушающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)

1	Пероксид карбамида (Spectrum)	1,0	4,00	0,1107
2	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Encompress, JRS Pharma)	94,5	378,00	9,479
3	Кросповидон	3,50	14,00	0,3601
4	Стеарат магния	1,00	4,00	0,1053
	ВСЕГО	100,0	400,0	10,0551
Медленно разлагающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
5	Изомальт	78,0	624,0	7,7967
6	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Encompress, JRS Pharma)	10,0	80,00	1,0722
7	Папаин USP30 (Anhui)	5,0	40,00	0,5243
8	Жир эму (Pro-Emu Oil, Progressive Emu)	6,00	48,00	0,6330
9	Лецитин NF (Spectrum)	1,00	8,00	0,1008
	ВСЕГО	100	800,00	10,127

После производства указанных двухслойных таблеток, две вещи стали очевидными. При обработке полученной таблетки стало очевидно, что края полученного слоя легко стирались. Во-вторых, при помещении в стимулированный кишечный сок, высвобождалось большое количество нерастворимого фосфата дикальция, что может быть "зернистым" и нежелательным.

Методика получения композиции, описанной в табл. 4.

Разрушающийся слой.

- 1) Точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.2) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
- 2) точно взвесить пероксид карбамида (п.1) и перенести порошок в стеклянную ступку;
- 3) геометрически добавить безводный двухосновный фосфат кальция в стеклянную ступку с растиранием после каждого добавления с получением однородной смеси;
- 4) точно взвесить кросповидон (п.3) и добавить его к смеси порошка в стеклянной ступке. Растереть для получения однородной смеси;
- 5) точно взвесить стеарат магния (п.4) и добавить его к смеси порошка в стеклянной ступке. Растереть слегка для получения однородной смеси;
- 6) перенести смесь в контейнер и держать до таблетирования. Медленно разлагающийся слой
- 7) точно взвесить лецитин (п.9) в 50 мл стеклянном стакане.
- 8) определить вес стакана, содержащего лецитин, и точно взвесить жир эму (п.8) в стакан, содержащий лецитин;
- 9) точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.6) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
- 10) перенести безводный двухосновный фосфат кальция (п.6) в стеклянную ступку. Растереть до получения мелкого порошка;

11) точно взвесить изомальт (п.5) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания. Перенести изомальт в ступку, содержащую безводный двухосновный фосфат кальция. Растереть для получения однородной смеси и затем перенести смесь в чашу для взвешивания;

12) поместить стакан, содержащий лецитин и жир эму, в микроволновую печь и нагреть до расплавления лецитина. Использовать шпатель для смешивания лецитина с маслом;

13) взять часть смеси порошка, полученной на стадии 11, и перенести ее в стакан, содержащий смесь лецитина и жира эму. Использовать шпатель для смешивания порошка с маслом. После смешивания перенести полученную массу в стеклянную ступку. Повторить указанную процедуру с использованием дополнительных порций смеси порошка до тех пор, пока весь лецитин и жир эму не абсорбируются на порошке. Перенести весь оставшийся порошок в стеклянную ступку;

14) растереть смесь в ступке пестиком для получения однородной смеси;

15) точно взвесить папаин (п.7) и добавить его в стеклянную ступку. Растереть до получения однородной смеси;

16) перенести смесь в контейнер и хранить до таблетирования.

Получение двухслойной таблетки.

17) Взвесить приблизительно 650 мг порошка для медленно разлагающегося слоя и перенести его в форму, прессовать порошок в первый слой с использованием прессы Carver;

18) взвесить приблизительно 350 мг порошка для разрушающегося слоя и перенести его в форму, содержащую первый слой. Прессовать порошок на первом слое с использованием прессы Carver.

19) извлечь таблетку из формы.

Пример 5.

Проводили уменьшение количество фосфатной соли и добавляли растворимый наполнитель. Следовательно, в следующем варианте (табл. 5) концентрацию фосфата дикальция уменьшали и изомальт включали в качестве растворимого наполнителя в разрушающийся слой. Двухслойная таблетка, полученная из композиции в табл. 5, не продемонстрировала признаков несовместимости в лекарственной форме. Отмечалась значительная гибкость таблетки в отношении и композиции и массы и массы соответствующих слоев.

Таблица 5

Модифицированная композиция двухслойной таблетки пероксида карбамида (4 мг) и папаина (40 мг)

Разрушающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
1	Пероксид карбамида (Spectrum)	1,0	4,00	0,1042
2	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Encompress, JRS Pharma)	9,5	38,00	0,969
3	Изомальт (galenIQ 720)	85,0	340,0	8,519
4	Кросповидон	3,5	14,00	0,3488
5	Стеарат магния	1,00	4,00	0,1087
	ВСЕГО	100,0	400,0	10,0497
Медленно разлагающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
6	Изомальт (galenIQ 720)	78,0	624,0	7,8036

7	Безводный двухосновный фосфат кальция (Anhydrous Encompress, JRS Pharma)	10,0	80,00	1,406
8	Папаин USP30 (Anhui)	5,0	40,00	0,5454
9	Жир эму (Pro-Emu Oil, Progressive Emu)	6,00	48,00	0,6929
10	Лецитин NF (Spectrum)	1,00	8,00	0,1100
	ВСЕГО	100	800,00	10,1925

Методика получения композиции, описанной в табл. 5.

Разрушающийся слой.

- 1) Точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.2) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
 - 2) точно взвесить пероксид карбамида (п.1) и перенести порошок в стеклянную ступку;
 - 3) добавить безводный двухосновный фосфат кальция в стеклянную ступку и растереть для получения однородной смеси;
 - 4) точно взвесить изомальт (п.3) и добавить его к порошкообразной смеси в стеклянной ступке. Растереть для получения однородной смеси;
 - 5) точно взвесить кросповидон (п.4) и стеарат магния (п.5) и добавить их к порошкообразной смеси в стеклянной ступке. Растереть для получения однородной смеси;
 - 6) перенести смесь в контейнер и держать для таблетирования.
- Медленно разлагающийся слой.
- 7) Точно взвесить лецитин (п.10) в 50 мл стеклянном стакане;
 - 8) определить массу стакана, содержащего лецитин, и точно взвесить жир эму (п.9) в стакан, содержащий лецитин;
 - 9) точно взвесить безводный двухосновный фосфат кальция (п.6) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
 - 10) перенести безводный двухосновный фосфат кальция (п.7) в стеклянную ступку. Растереть до получения мелкого порошка;
 - 11) точно взвесить изомальт (п.6) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания. Перенести изомальт в ступку, содержащую безводный двухосновный фосфат кальция. Растереть для получения однородной смеси и затем перенести смесь в чашу для взвешивания;
 - 12) поместить стакан, содержащий лецитин и жир эму, в микроволновую печь и нагреть до расплавления лецитина, использовать шпатель для смешивания лецитина с маслом;
 - 13) взять часть смеси порошка, полученной на стадии 11, и перенести ее в стакан, содержащий смесь лецитина и жира эму. Использовать шпатель для смешивания порошка с маслом. После смешивания перенести полученную массу в стеклянную ступку. Повторить указанную процедуру с использованием дополнительных порций смеси порошка до тех пор, пока весь лецитин и жир эму не абсорбируются на порошок. Перенести весь оставшийся порошок в стеклянную ступку;
 - 14) растереть смесь в ступке пестиком для получения однородной смеси;
 - 15) точно взвесить папаин (п.8) и добавить его в стеклянную ступку. Растереть до получения однородной смеси;
 - 16) перенести смесь в контейнер и хранить до таблетирования;
- Получение двухслойной таблетки.
- 17) Взвесить приблизительно 800 мг порошка для медленно разлагающегося слоя и перенести его в форму, прессовать порошок в первый слой с использованием пресса Carver;
 - 18) взвесить приблизительно 400 мг порошка для разрушающегося слоя и перенести его в форму, содержащую первый слой. Прессовать порошок на первом слое с использованием пресса Carver;
 - 19) извлечь таблетку из формы.

Пример 6.

На фиг. 7 представлена другая композиция. Были осуществлены некоторые изменения, включая: 1) масса быстро разрушающегося слоя была уменьшена и таковая медленно разлагающегося слоя увеличена - нет необходимости в большем количестве содержания пероксида карбамида, и чем больше масса медленно разлагающегося слоя, тем больше масла может быть включено; 2) количество жира эму увели-

чили до 10% и количество лецитина увеличили с 1 до 2%. Жир эму и лецитин смешивали в стакане и нагревали на плитке при перемешивании. Температура, требуемая для "расплавления" лецитина и включения его в масло была достаточно высокой. Тогда как возможно получить однофазный раствор двух компонентов, избыточное нагревание может изменить характер масла и/или разрушить лецитин.

Таблица 6

Модифицированная композиция двухслойной таблетки пероксида карбамида (2 мг) и папаина (100 мг), включающая фосфат трикальция

Разрушающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
1	Пероксид карбамида (Spectrum)	1,0	2,00	0,2185
2	Фосфат трикальция, Powder NF	20,0	40,00	3,995
3	Изомальт (galenIQ 720)	73,0	146,0	14,605
4	Кросповидон	4,00	8,00	0,8164
5	Стеарат магния	2,00	4,00	0,3880
	ВСЕГО	100,0	200,0	20,0229
Медленно разлагающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
6	Изомальт (galenIQ 720)	43,0	430,0	8,5481
7	Фосфат трикальция, Powder NF	35,0	350,00	7,0121
8	Папаин USP30 (Anhui)	10,0	100,00	2,0847
9	Жир эму (Pro-Eму Oil, Progressive Eму)	10,00	100,00	2,0679
10	Лецитин NF (Spectrum)	2,00	20,00	0,4002
	ВСЕГО	100	1000,00	20,1130

Теплый масляный раствор добавляли к фосфату трикальция, ожидая, что он может равномерно распределиться по порошку. Комбинация мелкого порошка и снижение температуры проводило к образованию воскоподобных агрегатов, которые очень трудно полностью растворить. После прессования на поверхности таблетки оставались желтые пятна, что показывало неравномерное распределение лецитина. Смесь масла, лецитина и порошка может быть необходимо нагреть для получения желаемой однородности. В отношении больших объемов продукции, это может быть осуществлено в смесителе высокого сдвига с кожухом. Вероятно, включение большого количества масла и консистенция медленно разлагаемого слоя может быть хорошей.

Методика получения композиции, описанной в табл. 6.

Разрушающийся слой.

- 1) Точно взвесить фосфат трикальция (п.2) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
- 2) точно взвесить пероксид карбамида (п.1) и перенести порошок в стеклянную ступку;
- 3) добавить фосфат трикальция в стеклянную ступку и растереть для получения однородной смеси;
- 4) точно взвесить изомальт (п.3) и добавить его к порошкообразной смеси в стеклянной ступке.

Растереть для получения однородной смеси;

5) точно взвесить кросповидон (п.4) и стеарат магния (п.5) и добавить их к порошкообразной смеси в стеклянной ступке. Слегка растереть для получения однородной смеси;

6) перенести смесь в контейнер и держать до таблетирования.

Медленно разлагающийся слой.

7) Точно взвесить лецитин (п.10) в 50 мл стеклянном стакане;

8) определить массу стакана, содержащего лецитин, и точно взвесить жир эму (п.9) в стакан, содержащий лецитин;

9) точно взвесить фосфат трикальция (п.7) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;

10) точно взвесить изомальт (п.6) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;

11) поместить стакан, содержащий лецитин и жир эму, на плитку и нагревать до смешивания лецитина с маслом;

12) добавить фосфат трикальция со стадии 9 в стакан, содержащий смесь жира эму и лецитина. Использовать шпатель для смешивания порошка с маслом. После смешивания перенести полученную массу в стеклянную ступку. Повторить указанную процедуру с использованием дополнительных порций смеси порошка изомальта со стадии 10 и продолжить до того как весь лецитин и жир эму абсорбируются на порошке. Перенести весь оставшийся порошок изомальта в стеклянную ступку;

13) растереть смесь в ступке пестиком для получения однородной смеси;

14) точно взвесить папаин (п.8) и добавить его в стеклянную ступку. Растереть до получения однородной смеси;

15) перенести смесь в контейнер и хранить до таблетирования;

Получение двухслойной таблетки.

16) Взвесить приблизительно 1000 мг порошка для медленно разлагающегося слоя и перенести его в форму, прессовать порошок в первый слой с использованием пресса Carver;

17) взвесить приблизительно 200 мг порошка для разрушающегося слоя и перенести его в форму, содержащую первый слой. Прессовать порошок на первом слое с использованием пресса Carver.

18) извлечь таблетку из формы.

Пример 7.

Попытка увеличить уровень масла до 15 мас.% представлена таблеткой, описанной в табл. 7. Указанную партию получали размером 100 г, ожидая, что она может быть прессована на инструментальном одностанционном прессе для оценки тока. Однако когда на прессе Carver проводили скрининговое исследование, быстро разрушающийся слой не прилипал к медленно разлагающемуся слою. Применяемое давление по существу выжимало масло из носителя, давая высокосмазанную поверхность между слоями.

Таблица 7

Модифицированная композиция двухслойной таблетки пероксида карбамида (2 мг) и папаина (100 мг), включающая 15% жира эму

Разрушающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
1	Пероксид карбамида (Spectrum)	1,0	2,00	1,0385

2	Фосфат трикальция, Powder NF	20,0	40,00	20,090
3	Изомальт (galenIQ 720)	73,0	146,0	73,068
4	Кросповидон	4,00	8,00	3,9924
5	Стеарат магния	2,00	4,00	2,0100
	ВСЕГО	100,0	200,0	100,1989
Медленно разлагающийся слой				
Пункт	Компонент	Масс% в смеси	Масса на таблетку (мг)	Точная масса на партию (г)
6	Изомальт (galenIQ 720)	38,0	380,0	37,9956
7	Фосфат трикальция, Powder NF	35,0	350,00	35,0067
8	Папаин USP30 (Anhui)	10,0	100,00	10,0530
9	Жир эму (Pro-Emu Oil, Progressive Emu)	15,00	150,00	15,1024
10	Лецитин NF (Spectrum)	2,00	20,00	2,0863
	ВСЕГО	100	1000,00	100,244

Методика получения композиции, описанной в табл. 7.

Разрушающийся слой.

- 1) Точно взвесить фосфат трикальция (п.2) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
- 2) точно взвесить пероксид карбамида (п.1) и перенести порошок в стеклянную ступку;
- 3) добавить фосфат трикальция в стеклянную ступку и растереть для получения однородной смеси;
- 4) точно взвесить изомальт (п.3) и добавить его к порошкообразной смеси в стеклянной ступке.

Растереть для получения однородной смеси;

- 5) точно взвесить кросповидон (п.4) и стеарат магния (п.5) и добавить их к порошкообразной смеси в стеклянной ступке. Слегка растереть для получения однородной смеси;
- 6) перенести смесь в контейнер и держать до таблетирования.

Медленно разлагающийся слой.

- 7) Точно взвесить лецитин (п.10) в 50 мл стеклянном стакане;
 - 8) определить массу стакана, содержащего лецитин, и точно взвесить жир эму (п.9) в стакан, содержащий лецитин;
 - 9) точно взвесить фосфат трикальция (п.7) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
 - 10) точно взвесить изомальт (п.6) в одноразовую полиэтиленовую чашу для взвешивания;
 - 11) поместить стакан, содержащий лецитин и жир эму, на плитку и нагревать до смешивания лецитина с маслом;
 - 12) добавить фосфат трикальция со стадии 9 в стакан, содержащий смесь жира эму и лецитина. Использовать шпатель для смешивания порошка с маслом. После смешивания перенести полученную массу в стеклянную ступку. Повторить указанную процедуру с использованием дополнительных порций смеси порошка изомальта со стадии 10 и продолжить до тех пор, пока весь лецитин и жир эму не абсорбируются на порошок. Перенести весь оставшийся порошок изомальта в стеклянную ступку;
 - 13) растереть смесь в ступке пестиком для получения однородной смеси;
 - 14) точно взвесить папаин (п.8) и добавить его в стеклянную ступку. Растереть до получения однородной смеси;
 - 16) перенести смесь в контейнер и хранить до таблетирования.
- Получение двухслойной таблетки.
- 17) Взвесить приблизительно 1000 мг порошка для медленно разлагающегося слоя и перенести его в форму, прессовать порошок в первый слой с использованием прессы Carver;

18) взвесить приблизительно 200 мг порошка для разрушающегося слоя и перенести его в форму, содержащую первый слой. Прессовать порошок на первом слое с использованием прессы Carver;

19) извлечь таблетку из формы.

Пример 8.

Следующие композиции получали с использованием методов, описанных выше:

Композиция, включающая жир эму и одно или более эмульгирующих средств. Композиция, включающая омега жирные кислоты и одно или более эмульгирующих средств. Композиция, включающая омега жирные кислоты и один или более ферментов протеаз. Композиция, включающая омега жирные кислоты и одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция. Композиция, включающая омега жирные кислоты и одно или более отбеливающих средств. Композиция, включающая омега жирные кислоты и два или более из следующего: одно или более эмульгирующих средств, один или более ферментов протеаз, одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция и одно или более отбеливающих средств. Композиция, включающая омега жирные кислоты и три из следующего: одно или более эмульгирующих средств, один или более ферментов протеаз, одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция и одно или более отбеливающих средств. Композиция, включающая омега жирные кислоты, одно или более эмульгирующих средств, один или более ферментов протеаз, одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция и одно или более отбеливающих средств.

Композиция, включающая жир эму и одно или более эмульгирующих средств. Композиция, включающая жир эму и один или более ферментов протеаз. Композиция, включающая жир эму и одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция. Композиция, включающая жир эму и одно или более отбеливающее средство. Композиция, включающая жир эму и два из следующего: одно или более эмульгирующих средств, один или более ферментов протеаз, одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция и одно или более отбеливающих средств. Композиция, включающая жир эму и три из следующего: одно или более эмульгирующих средств, один или более ферментов протеаз, одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция и одно или более отбеливающих средств. Композиция, включающая жир эму, одно или более эмульгирующих средств, один или более ферментов протеаз, одно или более реминерализирующих средств на основе растворимого фосфата кальция и одно или более отбеливающих средств.

Вышеуказанные композиции рецептируют как однослойные таблетки, двухслойные таблетки или в виде любой композиции, описанной выше.

Пример 9.

Композицию по настоящему изобретению вводят пациенту или пациентам, страдающим от ксеростомии и/или гипосаливации. Композиция увеличивает слюноотечение у пациента(ов). Композиция также снижает субъективное ощущение сухости рта у пациента(ов). Композицию по настоящему изобретению наносят на зубы пациента. Композиция отбеливает зубы пациента.

Композицию двухслойной таблетки по настоящему изобретению, включающую одно или более отбеливающих средств в быстро разрушающемся слое и жир эму, вводят пациенту или пациентам, страдающим от ксеростомии и/или гипосаливации. Композиция двухслойной таблетки увеличивает у пациента слюноотечение. Композиция также снижает субъективное ощущение сухости рта у пациента(ов). Композицию двухслойной таблетки по настоящему изобретению, включающую одно или более отбеливающих средств в быстро разрушающемся слое и жир эму наносят на зубы пациента. Двухслойная таблетка отбеливает зубы пациента.

Композицию двухслойной таблетки по настоящему изобретению, включающую одно или более отбеливающих средств в быстро разрушающемся слое наносят на зубы пациента. Двухслойная таблетка отбеливает зубы пациента.

Пример 10.

Одну композицию для ухода за полостью рта по настоящему изобретению с последующими пятью вторыми композициями для ухода за полостью рта по настоящему изобретению наносят в течение 24 ч пациенту, страдающему от ксеростомии полости рта и глотки. Композиция увеличивает слюноотечение у пациента(ов). Композиция также снижает субъективное ощущение сухости полости рта у пациента.

Одну композицию для ухода за полостью рта по настоящему изобретению с последующими пятью вторыми композициями для ухода за полостью рта по настоящему изобретению наносят в течение 24 ч пациенту, страдающему от мукозита полости рта и глотки. Композиции лечат пациента, страдающего от мукозита полости рта и глотки.

Обсуждение.

Композиция, описанная в настоящем описании, относится к стабильной, многокомпонентной твердой лекарственной форме для применения в стоматологической терапии, которая доставляет эффективную комбинацию жира эму, отбеливающего/очищающего средства, фермента протеазы, реминерализующего средства и эмульгирующего средства в полость рта. Комбинацию ингредиентов рецептировали и преобразовывали в двухслойную таблетку. Не отмечали немедленных признаков несовместимости в

лекарственной форме как таковой. Таблетка обладает достаточной гибкостью и в отношении и состава и массы и массы слоев, т.е. медленно разлагающегося слоя и разрушающегося слоя. Однако, концентрация жира эму, которая может содержаться в указанной лекарственной форме, составляет 15% или менее (на основании медленно разлагающегося слоя). Включение лецитина осуществляется посредством растворения поверхностно-активного вещества в жире эму. Такой подход требует высокой температуры. Однако доступны альтернативные подходы обработки.

Двухслойная таблетка описана на фиг. 1 и 2. Таблетка состоит преимущественно из быстро разрушающегося слоя, содержащего отбеливающее/очищающее средство (т.е. пероксид карбамида) и не разрушающегося, медленно разлагающегося "пастишко-подобного" слоя, который содержит другие компоненты. Двухслойная таблетка создает физическое отделение окислителя от других компонентов продукта в лекарственной форме. Такая характеристика является особенно желательной с учетом того, что пероксид может быть несовместимым с другими агентами (т.е. папаином).

При помещении в полость рта слюна вызывает быстрое разрушение разрушающегося слоя, создавая жидкую среду с эффективным уровнем свободной перекиси водорода. Одновременно, второй слой, который содержит другие компоненты, включая жир эму и папаин, начинает медленно разлагаться. Продолжительность отбеливающего/очищающего действия пероксида является

относительно короткой, так что воздействие на другие компоненты окислительного разрушения ограничено и высвобождение таких ингредиентов сохраняется.

Ссылки.

Anneroth G, Nordenram G, Bengtsson S. (1980) Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. Scand J Dent Res. 88, 214-8.

Borges B.C. et al. (2010) Xerostomia and hyposalivation : a preliminary report of their prevalence and associated factors in Brazilian elderly diabetic patients. Oral Health Prev. Dent. 8, 2, 153-158.

Cassolato SF, Turnbull RS. (2003) Xerostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology. 20, 64-77.

Davies AN. (2000) A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. Palliar. Med. 14, 197-203.

Hochberg MC, Tielsch J, Munoz B, et al . (1998) Prevalence of symptoms of dry mouth and their relationship to saliva production in community dwelling elderly: the SEE project. J Rheumatol 25, 486-4891.

Nederfors, T. (1996) Xerostomia: prevalence and

pharmacotherapy.

With special reference to beta-adrenoceptor antagonists, *awed Dent J Suppl.* 116, 1-70.

Nederfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C. (1997) Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population-relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol*, 25, 211-216.

Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A. (1999) Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs & Aging* 15, 103-116.

Orellana MF, Lagravere MO, Boychuk DGJ, Major PW, Flores-Mir C. (2006) Prevalence of xerostomia in population-based samples: a systematic review. *Journal of public health dentistry* 66, 2, 152-158.

Scully C, Bagan JV. (2004) Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 15, 221-39.

Silvestre-Donat PJ, Miralles-Jorda L, Martinez-Mihi V. (2004) Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral.* 9, 273-9.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для ухода за полостью рта, содержащая:

- a) 5-10 мас.% жира эму;
- b) 1-5 мас.% эмульгирующего средства;
- c) 0,1-40 мас.% фермента протеазы;
- d) 0,1-50 мас.% реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция и
- e) одно или более отбеливающее средство,

где эмульгирующее средство представляет собой соевый лецитин; и

где композиция составлена в виде таблетки, геля или эмульсии.

2. Композиция по п.1, где композиция представляет собой таблетку, содержащую 40-60 мг бромелайна из стеблей.

3. Композиция по п.1, где композиция представляет собой таблетку, содержащую медленно разлагаемый слой, и медленно разлагаемый слой содержит 1-10 мас.% фермента протеазы.

4. Композиция по любому из пп.1-3, где одно или более отбеливающих средств выбраны из группы, состоящей из пероксида карбамида и перекиси водорода.

5. Композиция по любому из пп.1-4, где одно или более реминерализующих средств на основе растворимого фосфата кальция выбраны из группы, состоящей из двухосновного фосфата кальция, фосфата монокальция, фосфата трикальция и фосфата тетракальция.

6. Композиция по любому из пп.1-4, где реминерализующим средством на основе растворимого фосфата кальция является аморфный фосфат кальция.

7. Композиция по любому из пп.1-6, где композиция представляет собой таблетку, содержащую медленно разлагаемый слой, и медленно разлагаемый слой содержит 5-25 мас.% реминерализующего средства на основе растворимого фосфата кальция.

8. Композиция по любому из пп.1-7, где композиция дополнительно включает изомальт.

9. Композиция по п.1, дополнительно содержащая 0,1-10,0 мас.% пероксида карбамида.

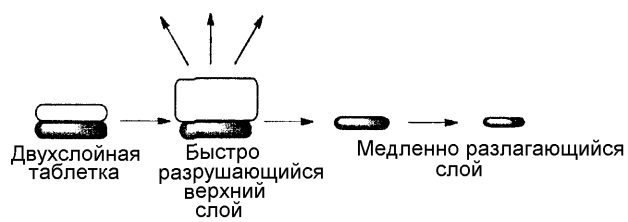
10. Композиция по п.1, дополнительно содержащая олеиновое масло канолы, пальмовое масло, кунжутное масло, олеиновое сафлоровое масло, соевое масло или олеиновое подсолнечное масло.

11. Композиция по любому из пп.1-10, где композиция представляет собой двухслойную таблетку или вязкий гель.

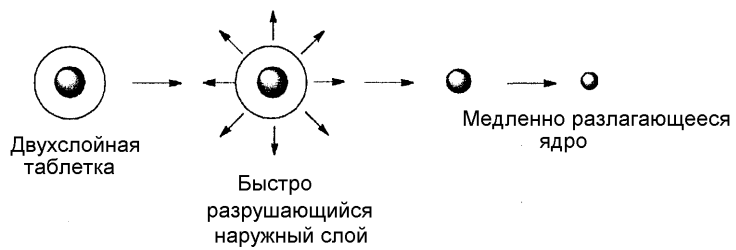
12. Применение композиции по любому из пп.1-11 для получения лекарственного препарата для лечения пациента, страдающего от ксеростомии или мукозита полости рта и/или глотки.

13. Применение по п.12, где композиция дополнительно отбеливает зубы в полости рта пациента.

14. Применение по п.13, где композиция дополнительно реминерализует зубы в полости рта пациента.



Фиг. 1



Фиг. 2

