

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2012/005622 A1

(43) Дата международной публикации
12 января 2012 (12.01.2012)

РСТ

- (51) Международная патентная классификация:
A61K 8/34 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: РСТ/RU2011/000407
- (22) Дата международной подачи:
09 июня 2011 (09.06.2011)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
201001053 08 июля 2010 (08.07.2010) EA
- (71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме
US): **ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВДС" (OBSHCHESTVO
S OGRANICHENNOJ OTVETSTVENNOST'YU
"WDS")** [RU/RU]; ул. Кулакова, 20-1Г, Москва,
123592, Moscow (RU).
- (72) Изобретатели; и
- (75) Изобретатели/Заявители (только для US):
**МАНАШЕРОВ, Тамаз Омарович (MANASHEROV,
Tamaz Omarovich)** [RU/RU]; Университетский
проспект, 9-75, Москва, 119296, Moscow (RU).
**МАТЕЛО, Светлана Константиновна (MATELO,
Svetlana Konstantinovna)** [RU/RU]; п. Мечниково,
25-70, расногорский район, Московская обл., 143422,
Mechnikovo (RU). **КУПЕЦ, Татьяна Владимировна
(KUPETS, Tat'yana Vladimirovna)** [RU/RU]; ул.
Южная, 1-54, Одинцово, 10, Московская обл., 143300,
Odintsovo (RU).
- (74) Агент: **ЧИКИН, Иван Анатольевич (CHIKIN, Ivan
Anatol'evich)**; а/я 4, Москва, 115372, Moscow (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,
KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA,
MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL,
PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

— об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(54) Title: COMPOSITION FOR THE PROPHYLAXIS OF CANDIDIASIS

(54) Название изобретения : СОСТАВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАНДИДОЗОВ

(57) Abstract: The invention solves the problem of the practical realization of an effective prophylactic composition which uses available and safe components and which can be recommended for preventing the growth of candidiasis of the skin and/or mucous membranes in humans in the following risk group: sufferers of diabetes mellitus, people with blood diseases, immune deficiency and other serious pathologies, patients after a course of hormone therapy, antibiotic treatment or chemotherapy, as well as for babies and pregnant women; and for people using tooth implants. The composition for the prophylaxis of candidiasis comprises active components, with the active components used being xylitol in a quantity of 0.3-20.0 % by mass and sodium or potassium alginate or a mixture thereof in a quantity of 0.01-2.0 % by mass, as well as inert components.

(57) Реферат: Изобретение решает задачу практической реализации использующего доступные и безопасные компоненты эффективного профилактического состава, который может быть рекомендован для предупреждения развития кандидозов кожи и/или слизистых покровов у людей, которые входят в группу риска: больных сахарным диабетом, лиц с болезнями крови, с иммунодефицитом и другими тяжелыми патологиями, пациентов после курса гормональной терапии, лечения антибиотиками, химиотерапии, а также для грудных детей, беременных женщин; для людей которые пользуются зубными протезами. Состав для профилактики кандидозов содержит активные компоненты, в качестве которых использованы ксилитол в количестве 0,3-20,0 мас.% и соли натрия или калия альгиновой кислоты либо их смесь в количестве 0,01-2,0 мас.%, а также инертные компоненты.



WO 2012/005622 A1

СОСТАВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАНДИДОЗОВ

Область использования

Изобретение относится к стоматологии и парфюмерной отрасли промышленности, а конкретно к составам для профилактики кандидозов кожи и слизистых покровов человека (рта, влагалища и тому подобное). Состав
5 может представлять собой гель для ухода за полостью рта или для нанесения на кожу или слизистые поверхности человека, зубную пасту, крем, предназначенный для нанесения на кожу, или жидкое средство, используемое для полоскания или промывания слизистых поверхностей человека или кожи
10 либо используемое для нанесения на кожу.

Известный уровень

Для профилактики и лечения заболеваний, вызванных дрожжеподобными грибами рода *Candida* (*Candida albicans*) в настоящее время используют противогрибковые препараты, обладающие широким спектром
15 побочных эффектов, ограничивающих их применение.

Средства с клотримазолом (кремы и мази для наружного применения, растворы для наружного применения) наиболее распространенные препараты для местного лечения. Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, с осторожностью в период лактации. С профилактической
20 целью назначают нистатиновую мазь для предупреждения развития кандидоза при длительном лечении препаратами пенициллина и антибиотиками других групп, а также ослабленным и истощенным больным. Побочные эффекты - аллергические реакции. Местно применяют миконазол при грибковых поражениях кожи и ногтей. При заболеваниях кожи на пораженные участки
25 наносят небольшое количество жидкости и втирают ее до полного впитывания. При нанесении на кожу – местное раздражающее действие, аллергические реакции, кожная сыпь. Для профилактики микозов полости рта взрослым и детям назначают внутрь в виде геля. Рекомендуется гель сразу не проглатывать, а задерживать возможно дольше во рту. Пероральное
30 применение миконазола противопоказано при беременности и врожденных нарушениях функции печени (Машковский М.Д., Лекарственные средства,

Москва, ООО «Издательство Новая Волна»: Издатель С.Б.Дивов, 2002, т.2, стр. 353-365).

Известен фармацевтический состав в виде жидкости для полоскания, содержащий хлоргексидин и глутаровый альдегид. Состав рекомендован для профилактики и лечения грибковых заболеваний полости рта, вызванных *Candida albicans*, у лиц страдающих от СПИДа, рака, периодонтальных болезней (US 5549885 А, МПК А61К 7/16, 1996).

Однако в исследовании микрофлоры полости рта детей, применявших гель с 0,1% хлоргексидина, было обнаружено, что частота выявления дрожжеподобных грибов *Candida albicans* увеличилась с 26,7% до 40,0%. При этом наблюдалось увеличение обсеменения зубной бляшки грибами. Это было связано с развитием дисбиоза при использовании хлоргексидина (Е.В. Кириллова, В.Н. Царев, Л.П. Кисельникова, В.О. Артемова Микробиологический мониторинг состояния биопленки зуба при применении хлоргексидина и ксилита в комплексном лечении кариеса у детей раннего возраста. – Стоматология детского возраста и профилактика, 2, 2009).

Известно противокандидозное профилактическое средство для фиксации съемного зубного протеза, которое содержит ксилитол для снижения образования налета на зубных протезах (JP2000333973 А, МПК А61С 13/23 , 2000).

Это известное профилактического средства обладает незначительным уровнем эффективности противогрибкового действия. Кроме того, его область применения ограничена только полостью рта и только при использовании съемных зубных протезов.

25 **Сущность изобретения**

Задача изобретения заключается в практической реализации использующего доступные и безопасные компоненты эффективного профилактического состава, который может быть рекомендован для предупреждения развития кандидозов кожи и/или слизистых покровов у людей, которые входят в группу риска: больных сахарным диабетом, лиц с болезнями крови, с иммунодефицитом и другими тяжелыми патологиями,

пациентов после курса гормональной терапии, лечения антибиотиками, химиотерапии, а также для грудных детей, беременных женщин; для людей которые пользуются зубными протезами.

Решение поставленной задачи обеспечивает состав для профилактики
5 кандидозов, содержащий

активные компоненты, мас. %:

- ксилитол - 0,3-20,0

- натрия альгинат, или калия альгинат, или их смесь - 0,01-2,0 мас.%,

а также инертные компоненты.

10 Состав может быть изготовлен в виде геля, зубной пасты, косметического эмульсионного крема или в виде жидкого средства.

Для получения готовой формы в виде геля профилактический состав содержит следующие инертные компоненты, мас. %:

увлажняющий компонент - 5-70

15 гелеобразующий компонент - 0,5-3,0

поверхностно-активное вещество - 0,3-3,0

отдушка - 0,05-0,3

консервант - 0,01-0,5

вода – до 100.

20 Для получения готовой формы в виде зубной пасты профилактический состав содержит следующие инертные компоненты, мас. %:

абразивный компонент - 10-30

увлажняющий компонент - 5-70

гелеобразующий компонент - 0,5-3,0

25 противокариесный компонент - 0,1-2,5

поверхностно-активное вещество - 0,5-3,0

отдушка - 0,3-2,0

подсластитель - 0,01-0,3

вода – до 100.

Для получения готовой формы в виде косметического эмульсионного крема профилактический состав содержит следующие инертные компоненты, мас. %:

- увлажняющий компонент - 0,2-10
- 5 поверхностно-активное вещество - 0,5-4,0
- эмомент - 0,5-30
- структурообразователь - 1,0-3,0
- отдушка - 0,01-0,5
- консервант - 0,01-0,5
- 10 вода – до 100.

Для получения готовой формы в виде жидкого средства профилактический состав содержит следующие инертные компоненты, мас. %:

- увлажняющий компонент - 3,0-70
- поверхностно-активное вещество - 0,5-3,0
- 15 отдушка - 0,01-0,5
- подсластитель - 0,005-0,2
- консервант - 0,01-0,5
- вода – до 100.

В наилучшем варианте осуществления изобретения профилактический состав содержит, мас. %:

- ксилитол - 0,6-18,0
- натрия альгинат, или калия альгинат, или их смесь - 0,1-1,6.

При приготовлении профилактического состава в качестве увлажняющего компонента может быть использовано одно или несколько

25 веществ, выбранных из группы, включающей: сорбитол, глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль.

При приготовлении профилактического состава в виде зубной пасты в качестве абразивного компонента может быть использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: кремния диоксид,

30 полиметакрилат, кальция пирофосфат, натрия бикарбонат.

При приготовлении профилактического состава в виде геля или зубной пасты в качестве гелеобразующего компонента может быть использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: гидроксипропилцеллюлозу, камедь ксантана, камедь гуара, карбоксиметилцеллюлозу.

В качестве поверхностно-активного вещества при приготовлении профилактического состава в любой из перечисленных форм могут быть использованы одно или нескольких веществ выбранных из группы, включающей: натрия лаурилсульфат, натрия лаурилсаркозинат, глицерилстеарат цитрат, глицерилолеат цитрат, калия цетил фосфат, цетеариловый спирт, глицерилмоностеарат, гидрогенизированное касторовое масло, полисорбат-20, цетеарил гликозид, сорбитанизостеарат, алкиламидобетаин.

При приготовлении профилактического состава в виде косметического эмульсионного крема в качестве эмолента может быть использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: каприловые триглицериды, изипропилмиристат, цетеарил этилгексаноат, оливковое масло, масло авокадо, масло жожоба, масло ши, масло зародышей пшеницы, подсолнечное масло, диметикон, циклометикон.

В качестве структурообразователя при приготовлении профилактического состава в виде косметического эмульсионного крема могут быть использованы одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: C14-16 жирные спирты, стеариновая кислота, пальмитиновая кислота.

При приготовлении профилактического состава в виде зубной пасты в качестве противокариесного компонента может быть использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: натрий фтористый, калий фтористый, натрия монофторфосфат, калия монофторфосфат, магния глицерофосфат.

При приготовлении профилактического состава в виде геля, зубной пасты, жидкого средства или в виде косметического эмульсионного крема в

качестве отдушки может быть использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы включающей:

эфирные масла - мяты перечной, мяты кудрявой, шалфея, эвкалипта, тимьяна, гвоздики, грушанки, бадьяна, апельсина, мандарина, грейпфрута,
5 лимона, бергамота, нероли, лаванды, розы,

а также ментол, карвон, анетол, эвкалиптол, метилсалицилат, феноксэтанол, цитронеллол, гераниол, нерол, лимонен, цитраль.

При приготовлении профилактического состава в виде зубной пасты или жидкого средства в качестве подсластителя может быть использовано одно или
10 несколько веществ, выбранных из группы включающей: натрия сахаринат, калия аспартам, стевиозид, калия или натрия глицирризинат.

При приготовлении профилактического состава в любой из упомянутых форм в качестве консерванта может быть использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: метилпарабен, пропилпарабен
15 или их натриевые соли, натрия бензоат, калия сорбат.

Теоретическое обоснование эффективности

Возбудителем кандидоза чаще всего является *Candida albicans* (до 62% случаев). Предрасполагающими факторами для возникновения кандидоза являются: возраст (неонатальный и пожилой), пищевой дефицит, антибиотики,
20 опухоли, ВИЧ-инфекция, химиотерапия, терапия гормонами, ношение зубных протезов. Проявление заболевания зависит от состояния колонизируемой ткани, факторов вирулентности кандид и выраженности иммунных реакций хозяина.

Известно, что кандидоз развивается на фоне определенных
25 физиологических изменений организма человека, различных патологических состояний, а также как следствие неблагоприятных воздействий (применение цитостатиков, антибиотиков, гормональных препаратов). Если ранее регистрировались главным образом легкие случаи кандидоза, преимущественно у детей, то сейчас значительно распространены тяжелые
30 висцеральные и генерализованные формы.

Анализ данных, полученных за 20-летний срок наблюдения (Самсыгина Г.А., Буслаева Г.Н., Эпидемиология инфекционно-воспалительных заболеваний и роль грибов рода *Candida* у новорожденных детей, Антибиотики и химиотерапия, 1998, №8, стр. 23-27), выявил отчетливый рост частоты
5 инфекции новорожденных, обусловленной грибами рода *Candida*. Частота выделения грибов рода *Candida* увеличилась за этот период в 7 раз. При этом кожно-слизистый кандидоз составляет до 28,2% всех случаев инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и слизистых у новорожденных. Подобной выраженной динамики не отмечено в отношении ни одного из других видов
10 микроорганизмов. Вероятно, это связано с неоправданно широким использованием антибиотиков, особенно полусинтетических пенициллинов широкого спектра действия, что способствовало колонизации и пролиферации грибов.

Начальным этапом колонизации является адгезия, которая реализуется
15 через разнообразные механизмы распознавания патогеном (грибом) тканей хозяина. *Candida albicans* способна прикрепляться к различным субстратам, таким как эпителиоциты слизистых (буккальные, вагинальные, дермальные и другие), эндотелиоциты, инертные поверхности (различные полимеры, используемые для медицинских процедур). Адгезия в системе макроорганизм-
20 микроорганизмы зависит от условий внешней среды, с одной стороны, действующей через кандиды и, с другой - влияющей опосредованно через организм хозяина. К кандидозависимым механизмам относят гидрофобность поверхности гриба, тип питательной среды и условия выращивания. На адгезивный потенциал клеток макроорганизма влияет гормональный и
25 иммунный статус хозяина. Прикрепление кандид к клеткам хозяина инициирует колонизацию и инфекционный процесс. Эта концепция и является основой попыток предотвратить развитие инфекции путем блокады адгезии кандид к тканям хозяина (Зеленова Е.Г., Заславская М.И., Салина Е.В., Рассанов С.П., Микрофлора полости рта: норма и патология. Учебное пособие,
30 Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2004, стр. 121).

Известно, что ксилитол обладает определенным антиадгезионным потенциалом в отношении грибов рода *Candida*. Показано, что использование у детей в возрасте от 12 до 36 месяцев геля, содержащего 10% ксилитола, в течение 1 месяца оказывает положительное влияние на состав микробиоценоза биопленки зуба, нормализуя качественный (видовой) состав, а также приводит к исчезновению грибов рода *Candida* (Е.В. Кириллова, В.Н. Царев, Л.П. Кисельникова, В.О. Артемова, Микробиологический мониторинг состояния биопленки зуба при применении хлоргексидина и ксилита в комплексном лечении кариеса у детей раннего возраста. – *Стоматология детского возраста и профилактика*, 2, 2009).

Однако использование зубных паст, содержащих 10% ксилитола, у детей 6-12 лет не приводило к существенным изменениям содержания грибов рода *Candida* в полости рта (Сарап Л.Р. с соавторами, АГМУ, г. Барнаул, 2008, неопубликованные данные).

В изобретении в связи с этим обстоятельством для повышения эффективности данных ксилитолсодержащих препаратов дополнительно использовали водоростворимые соли альгиновой кислоты, которые обеспечивают пролонгированный антибактериальный эффект, а также являются сорбентом циркулирующих иммунных комплексов (Добродеева Л.К. Иммуномодуляторы растительного и водорослевого происхождения: монография/ Л.К.Добродеева, К.Г. Добродеев.- Архангельск: Архангельский государственный технический университет, 2008, стр. 238-239).

Примеры составов геля и его приготовление

Возможность осуществления профилактического состава в виде геля иллюстрируется примерами, представленными в таблице 1.

Состав в виде геля готовят следующим образом.

Взвешивают необходимое количество воды в мернике, затем загружают воду в смеситель, куда добавляют метилпарабен, сорбитол, ксилитол. Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора в течение 20 мин.

Отдельно готовят суспензию альгинатов и гидроксипропилцеллюлозы в глицерине. Добавляют эту суспензию в водный раствор, перемешивают в течение 20-30 мин. до образования однородного геля.

Отдельно разогревают полисорбат-20 до температуры 40-45°C, добавляют отдушку и перемешивают до образования однородной смеси в течение 10 мин. Полученную смесь добавляют в гель, добавляют натрия лаурилсульфат и перемешивают до получения однородной смеси 20-30 мин.

Полученный гель фасуют в тубы из полимерного материала.

Таблица 1

Компонент	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
	Концентрация, мас.%				
Глицерин	30	15	10	6	3
Сорбитол	-	3	10	12	20
Гидроксипропилцеллюлоза	0,5	0,8	1,0	1,5	1,8
Ксилитол	0,6	2,0	6,0	10,0	8,0
Калия альгинат	1,5	0,5	0,8	0,5	0,2
Натрия альгинат	-	0,5	0,2	0,1	-
Полисорбат-20	1,0	0,8	0,6	0,8	1,2
Натрия лаурилсульфат	0,2	0,3	0,4	-	-
Метилпарабен	0,05	0,08	0,15	0,2	0,3
Отдушка	0,06	0,10	0,12	0,18	0,22
Вода	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%

10 **Примеры составов зубной пасты и ее приготовление**

Возможность осуществления профилактического состава в виде зубной пасты иллюстрируется примерами, представленными в таблице 2.

Зубная паста готовится следующим образом.

15 Взвешивают необходимое количество глицерина, к которому добавляют камедь ксантана и альгинаты. Перемешивают до образования однородной массы.

Взвешивают необходимое количество воды в дозаторе и загружают воду в смеситель, куда добавляют натрия сахаринат, парабены, сорбитол, ксилитол, натрий фтористый, натрия монофторфосфат, магния глицерофосфат. Перемешивают до образования прозрачного раствора.

5

Таблица 2

Компонент	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
	Концентрация, мас.%				
Глицерин	19	20	25	15	5
Сорбитол	-	-	-	10	20
Кремния диоксид	20	22	25	15	10
Натрия бикарбонат	-	-	-	8	15
Ксилитол	2,0	5,0	10,0	12,0	18,0
Камедь ксантана	0,2	0,5	0,8	1,2	1,5
Калия альгинат	1,1	0,8	0,4	0,2	-
Натрия альгинат	-	-	0,4	0,1	0,2
Магния глицерофосфат	1,5	1,0	0,5	-	-
Натрия монофторфосфат	1,0	0,8	0,6	0,2	0,1
Натрий фтористый	-	-	-	0,1	0,2
Натрия лаурилсульфат	1,0	1,2	1,4	-	-
Алкиламидобетаин	-	-	0,5	1,0	1,5
Метилпарабен	0,2	0,25	0,3	0,2	0,15
Пропилпарабен	0,06	0,08	0,1	0,12	0,15
Натрия сахаринат	0,05	0,08	0,12	0,22	0,30
Отдушка	0,4	0,6	1,2	1,8	1,0
Вода	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%

В полученный раствор загружают суспензию камеди ксантана и альгинатов в глицерине, перемешивают до образования однородной смеси. Состав вакуумируют и перемешивают в течение 10 мин. до полного удаления воздуха из смеси.

10

После этого добавляют кремния диоксид, затем натрия бикарбонат, вакуумируют и перемешивают в течение 30-40 мин.

Далее зубную пасту гомогенизируют при помощи насоса-гомогенизатора в течение 10-20 мин.

Загружают в смеситель отдушку и натрия лаурилсульфат (или алкиламидобетаин) и перемешивают до получения однородной массы в течение 20-30 мин.

Приготовленная зубная паста фасуется в тубы из полимерного материала.

Примеры составов жидкого средства и его приготовление

Возможность осуществления профилактического состава для ухода за полостью рта в виде жидкого средства иллюстрируется примерами, представленными в таблице 3.

Таблица 3

Компонент	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
	Концентрация, мас.%				
Глицерин	5	8	12	18	22
Пропиленгликоль	5	10	20	-	-
Ксилитол	1,0	5,0	8,0	10,0	3,0
Калия альгинат	0,5	0,3	0,2	0,1	-
Натрия альгинат	-	-	0,1	0,2	0,3
Полисорбат-20	0,8	0,6	0,5	1,0	1,2
Натрия лаурилсульфат	0,5	0,8	1,2	-	-
Метилпарабен	0,24	0,18	0,12	0,08	0,05
Стевиозид	0,008	0,01	0,08	0,12	0,18
Отдушка	0,1	0,15	0,22	0,25	0,32
Вода	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%

Разогревают необходимое количество воды в дозаторе до 40-45°C и заливают в смеситель, куда добавляют стевиозид, ксилитол. Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора в течение 10-15 мин.

В отдельной емкости при перемешивании растворяют метилпарабен в пропиленгликоле, затем этот раствор добавляют в основную смесь и перемешивают до получения прозрачного раствора.

В отдельную емкость загружают глицерин и при перемешивании
5 добавляют альгинат. Далее полученную суспензию добавляют в основной раствор.

Смесь перемешивают до образования прозрачного раствора.

Отдельно разогревают полисорбат-20 до температуры 40-45°C, добавляют отдушку, перемешивают до получения однородной смеси 10 мин. и
10 добавляют в полученную на предыдущем этапе смесь.

Состав перемешивают до получения прозрачного или слабоопалесцирующего раствора 20 мин. Добавляют натрия лаурилсульфат, перемешивают 20 мин. и разливают в пластиковые бутылки.

15 Примеры составов косметического эмульсионного крема и его приготовления

Возможность осуществления профилактического состава в виде косметического эмульсионного крема иллюстрируется примерами, представленными в таблице 4.

Необходимое количество воды заливают в смесь, куда добавляют
20 сорбитол, ксилитол, натрия бензоат. В воронку от вращения мешалки медленно добавляют альгинат. Нагревают до 55-60°C и перемешивают 20-30 минут до образования однородного геля.

В отдельную емкость загружают оливковое масло, масло жожоба, диметикон, стеариновую кислоту, каприловые триглицериды,
25 глицерилмоностеарат, глицерилолеат цитрат, C14-16 жирные спирты, и расплавляют при 55-60°C. Заливают масляную фазу в водную фазу при перемешивании и эмульгируют при перемешивании и нагреве при 55-60°C в течение 15-20 мин. Эмульсию охлаждают до температуры 40-50°C, при перемешивании вводят отдушку.

Далее крем гомогенизируют при температуре 40-50°C в течение 1-2 мин., при скорости гомогенизатора 5000 – 7000 об/мин. Готовый крем фасуют в полимерные тубы или баночки.

Таблица 4

Компонент	Пример 1	Пример 2	Пример 3	Пример 4	Пример 5
	Концентрация, мас.%				
Сорбитол	3	5	6	8	5
Оливковое масло	10	-	8	6	5
Масло жожоба	-	3	-	-	-
Ксилитол	5	8	10	12	10
Калия альгинат	0,5	1	0,4	0,2	0,5
Натрия альгинат	-	-	0,4	0,2	-
Глицерилмоностеарат	1,5	1,3	0,84	1,05	1,65
Глицерилолеат цитрат	0,5	0,35	1,08	1	1,5
Каприловые триглицериды	0,5	0,35	1,08	1	1,5
Стеариновая кислота	-	-	1	1	0,8
C14-16 жирные спирты	-	-	2	2	1,5
Диметикон	-	-	-	-	1
Натрия бензоат	0,3	0,2	0,1	0,05	0,12
Отдушка	0,2	0,3	0,4	0,25	0,15
Вода	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%	до 100%

5 Оценка эффективности

Действенность профилактического состава для профилактики кандидозов проиллюстрирована на примере приготовленной в соответствии с изобретением зубной пасты.

Эффективность была проверена лабораторным методом по степени разрушения монослоя кожно-мышечных фибробластов эмбриона человека, то есть по степени снижения токсического действия.

Тест-культура микроорганизмов – лабораторный штамм *Candida albicans*, микробная нагрузка – 10⁶-7 КОЕ/г. Время экспозиции – 4 часа.

Контролем служила дистиллированная вода.

Рецептуры зубной пасты, приготовленной в соответствии с изобретением, и пасты плацебо приведены в таблице 5.

Таблица 5

Компонент	Паста плацебо	Зубная паста в соответствии с изобретением
	Концентрация, мас. %.	
Глицерин	20	20
Ксантановая смола	1,2	0,2
Калия альгинат	-	1,25
Ксилитол	-	10
Кремния диоксид	15	15
Алкиламидобетаин	1,2	1,2
Натрия сахаринат	0,2	0,2
Натрия бензоат	0,3	0,3
Отдушка	1	1
Вода	до 100%	до 100%

5 После приготовления образцов зубных паст их диспергировали в дистиллированной воде.

Были получены следующие результаты:

(а) в случае контроля монослой был полностью разрушен (100%), фиксируется 20 клеток *Candida albicans* на одну клетку фибробластов;

10 (б) в случае использования образца плацебо монослой был разрушен на 75%, остаток *Candida albicans* 12-14 клеток на одну клетку фибробластов;

(в) в случае использования образца зубной пасты, приготовленной в соответствии с изобретением, монослой разрушен на 10%, остаток 4-5 клеток *Candida albicans* на одну клетку фибробластов.

15 Таким образом, на основе безвредных для человека, включая грудных детей, ксилитола и водорастворимых солей натрия и/или калия альгиновой кислоты, получен высокоэффективный состав для профилактики кандидозов. Состав может быть использован людьми, которые входят в группу риска: больных сахарным диабетом, лиц с болезнями крови, с иммунодефицитом и
20 другими тяжелыми патологиями, пациентов после курса гормональной

терапии, лечения антибиотиками, химиотерапии, а также для грудных детей, беременных женщин; для людей которые пользуются зубными протезами.

Активные компоненты состава доступны по всему миру и разрешены в качестве пищевых добавок.

- 5 Согласно изобретению состав для профилактики кандидозов может быть изготовлен в виде геля, предназначенного для ухода за полостью рта или для нанесения на кожу и/или слизистые поверхности человека, в виде зубной пасты, в виде косметического эмульсионного крема, предназначенного для нанесения на кожу, или в виде жидкого средства, предназначенного для
- 10 полоскания и/или для промывания слизистых поверхностей человека и/или для нанесения на кожу.

Формула изобретения

1. Состав для профилактики кандидозов, содержащий

активные компоненты:

ксилитол - 0,3-20,0 мас.%,

5 натрия альгинат, или калия альгинат, или их смесь - 0,01-2,0 мас.%,
а также инертные компоненты.

2. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой гель, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

10 увлажняющий компонент - 5-70
гелеобразующий компонент - 0,5-3,0
поверхностно-активное вещество - 0,3-3,0
отдушка - 0,05-0,3
консервант - 0,01-0,5
15 вода – до 100.

3. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой зубную пасту, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

абразивный компонент - 10-30
20 увлажняющий компонент - 5-70
гелеобразующий компонент - 0,5-3,0
противокариесный компонент - 0,1-2,5
поверхностно-активное вещество - 0,5-3,0
отдушка - 0,3-2,0
25 подсластитель - 0,01-0,3
вода – до 100.

4. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой косметический эмульсионный крем, он содержит следующие инертные компоненты, мас.%:

30 увлажняющий компонент - 0,2-10

- поверхностно-активное вещество - 0,5-4,0
эмомент - 0,5-30
структурообразователь - 1,0-3,0
отдушка - 0,01-0,5
5 консервант - 0,01-0,5
вода – до 100.

5. Состав по п.1, отличающийся тем, что в случае, если состав представляет собой жидкое средство, он содержит следующие инертные компоненты, мас. %:

- 10 увлажняющий компонент - 3,0-70
поверхностно-активное вещество - 0,5-3,0
отдушка - 0,01-0,5
подсластитель - 0,005-0,2
консервант - 0,01-0,5
15 вода – до 100.

6. Состав по пп.1, или 2, или 3, или 4, или 5, отличающийся тем, что он содержит, мас. %:

- ксилитол - 0,6-18,0
натрия альгинат, или калия альгинат, или их смесь - 0,1-1,6.

- 20 7. Состав по пп. 2, или 3, или 4, или 5, отличающийся тем, что в качестве увлажняющего компонента использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: сорбитол, глицерин, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль.

- 25 8. Состав по п.3, отличающийся тем, что в качестве абразивного компонента использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: кремния диоксид, полиметакрилат, кальция пирофосфат, натрия бикарбонат.

9. Состав по пп.2 или 3, отличающийся тем, что в качестве гелеобразующего компонента использовано одно или несколько веществ,

выбранных из группы, включающей: гидроксипропилцеллюлозу, камедь ксантана, камедь гуара, карбоксиметилцеллюлозу.

10. Состав по пп. 2, или 3, или 4, или 5, отличающийся тем, что в качестве поверхностно-активного вещества использовано одно или нескольких
5 веществ выбранных из группы, включающей: натрия лаурилсульфат, натрия лаурилсаркозинат, глицерилстеарат цитрат, глицерилолеат цитрат, калия цетил фосфат, цетеариловый спирт, глицерилмоностеарат, гидрогенизированное касторовое масло, полисорбат-20, цетеарил гликозид, сорбитанизостеарат, алкиламидобетаин.

10 11. Состав по п. 4, отличающийся тем, что в качестве эомолента использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: каприловые триглицериды, изипропилмиристат, цетеарил этилгексаноат, оливковое масло, масло авокадо, масло жожоба, масло ши, масло зародышей пшеницы, подсолнечное масло, диметикон, циклометикон.

15 12. Состав по п. 4, отличающийся тем, что в качестве структурообразователя использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: C14-16 жирные спирты, стеариновая кислота, пальмитиновая кислота.

20 13. Состав по п. 3, отличающийся тем, что в качестве противокариесного компонента использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: натрий фтористый, калий фтористый, натрия монофторфосфат, калия монофторфосфат, магния глицерофосфат.

25 14. Состав по пп. 2, или 3, или 4, или 5, отличающийся тем, что в качестве отдушки использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей:

эфирные масла - мяты перечной, мяты кудрявой, шалфея, эвкалипта, тимьяна, гвоздики, грушанки, бадьяна, апельсина, мандарина, грейпфрута, лимона, бергамота, нероли, лаванды, розы,

30 а также ментол, карвон, анетол, эвкалиптол, метилсалицилат, феноксизтанол, цитронеллол, гераниол, нерол, лимонен, цитраль.

15. Состав по пп. 3, или 5, отличающийся тем, что в качестве подсластителя использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы включающей: натрия сахаринат, калия аспартам, стевиозид, калия или натрия глицирризинат.

- 5 16. Состав по пп. 2, или 4, или 5, отличающийся тем, что в качестве консерванта использовано одно или несколько веществ, выбранных из группы, включающей: метилпарабен, пропилпарабен или их натриевые соли, натрия бензоат, калия сорбат.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU2011/000407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 8/34 (2006.01) A61K 8/97 (2006.01) A61K 8/92 (2006.01) A61K 8/19 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01) A61Q 11/00 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 8/19-8/29, 8/31-8/39, 8/92, 8/96-8/99, A61P 31/10, A61Q 11/00, 19/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSearch, USPTO, WIPO, DEPATISnet, DWPI, EAPATIS, Esp@cenet, PAJ, PCT Online, PubMed, RUPTO		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2004269437 A (NISSEN TECHNO, KK et al.) 30.09.2004 [on-line] Found on BD Derwent, semeistvo patentov 2004682712, the abstract, example 1, paragraph [0017]	1 2-16
Y	WO 1999/027922 A1 (XYROFIN OY) 10.06.1999, the abstract, p. 5, lines 3-12, p. 6, line 27 - p. 7, line 4, p.p. 1-3, 6-8 the claims	2-16
Y	Dary morya. Zabolevaniya pryamoi kishki: lechenie alginatami. CONSILIUM-PROVISORUM, vol. 03, No. 4 [on-line] [found 2011-10-19] Found on Internet: <URL: http://old.consilium-medicum.com/media/provisor/03_04/26.shtml >, p. 2, par. 7-10	2-16
Y	US 2009/0035229 A1 (GARY H. EIREW) 05.02.2009, p.p. 1-17 the claims, paragraph [0028]	2-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 October 2011 (10.10.2011)		Date of mailing of the international search report 20 October 2011 (20.10.2011)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU2011/000407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0920857 A2 (DENTAID, S.A.) 09.06.1999, p.p. 1, 2 the claims	7
Y	US 2006/0008424 A1 (JEFF MACDONALD et al.) 12.01.2006, p.p. 1, 9, 10 , the claims, paragraph [0043]	8
Y	EP 1212033 B1 (SARA LEE) 14.10.2009, p.p. 1, 8, 14 , the claims, paragraphs [0027], [0028]	11-12
A	EP 1842544 A2 (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE) 10.10.2007, paragraphs [0007], [0024]-[0025], [0074], p. 1 the claims	1-16

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки
PCT/RU 2011/000407

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ	<i>A61K 8/34 (2006.01)</i> <i>A61K 8/97 (2006.01)</i> <i>A61K 8/92 (2006.01)</i> <i>A61K 8/19 (2006.01)</i> <i>A61P 31/10 (2006.01)</i> <i>A61Q 11/00 (2006.01)</i> <i>A61Q 19/00 (2006.01)</i>
Согласно Международной патентной классификации МПК	

B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА

Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)
A61K 8/19-8/29, 8/31-8/39, 8/92, 8/96-8/99, A61P 31/10, A61Q 11/00, 19/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
PatSearch, USPTO, WIPO, DEPATISnet, DWPI, EAPATIS, Esp@cenet, PAJ, PCT Online, PubMed, RUPTO

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X Y	JP 2004269437 A (NISSEN TECHNO, KK et al.) 30.09.2004 [он-лайн] Найдено из БД Derwent, семейство патентов 2004682712, реферат, пример 1, параграф [0017]	1 2-16
Y	WO 1999/027922 A1 (XYROFIN OY) 10.06.1999, реферат, с. 5, строки 3-12, с. 6, строка 27 – с. 7, строка 4, п.п. 1-3, 6-8 формулы	2-16
Y	Дары моря. Заболевания прямой кишки: лечение альгинатами. CONSILIUM-PROVISORUM, т. 03, № 4 [он-лайн] [Найдено 2011-10-19] Найдено из Интернет: <URL: http://old.consilium-medicum.com/media/provisor/03_04/26.shtml >, с. 2, абз. 7-10	2-16
Y	US 2009/0035229 A1 (GARY H. EIREW) 05.02.2009, п.п. 1-17 формулы, параграф [0028]	2-16
Y	EP 0920857 A2 (DENTAID, S.A.) 09.06.1999, п.п. 1, 2 формулы	7
Y	US 2006/0008424 A1 (JEFF MACDONALD et al.) 12.01.2006, п.п. 1, 9, 10 формулы, параграф [0043]	8

последующие документы указаны в продолжении графы C. данные о патентах-аналогах указаны в приложении

<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>
---	--

Дата действительного завершения международного поиска 10 октября 2011 (10.10.2011)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 20 октября 2011 (20.10.2011)
---	--

<p>Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1</p> <p>Факс: (499) 243-33-37</p>	<p>Уполномоченное лицо: О. Строкова</p> <p>Телефон № (499) 240-25-91</p>
---	---

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки
PCT/RU 2011/000407

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	EP 1212033 B1 (SARA LEE) 14.10.2009, п.п. 1, 8, 14 формулы, параграфы [0027], [0028]	11-12
A	EP 1842544 A2 (RECKITT BENCKISER HEALTHCARE) 10.10.2007, параграфы [0007], [0024]-[0025], [0074], п. 1 формулы	1-16