



(51) МПК
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 36/61 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009124294/15**, 27.11.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.11.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
27.11.2006 GB 0623619.4

(43) Дата публикации заявки: **10.01.2011** Бюл. № 1

(45) Опубликовано: **20.12.2012** Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: **WO 0003606 A1**, 27.01.2000. **WO 2006029893**
A2, 23.03.2006. **US 1466578 A**, 28.08.1923. **WO**
0115680 A1, 08.03.2001. **WO 9311676 A1**,
24.06.1993. **WO 9934811 A1**, 15.07.1999.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: **29.06.2009**

(86) Заявка РСТ:
GB 2007/004532 (27.11.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/065382 (05.06.2008)

Адрес для переписки:

**105064, Москва, а/я 88, "Патентные
 поверенные Квашнин, Сапельников и
 партнеры", В.П. Квашнину, рег.№ 4**

(72) Автор(ы):

**МАРШАЛЛ-ДЖОНС Зое (GB),
 БАЙОН Мари-Луиз (GB),
 БАКЛИ Кэтрин (GB)**

(73) Патентообладатель(и):

Марс Инкорпорейтед (US)

(54) СОДЕРЖАЩАЯ МИРТ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ГИГИЕНЫ ПОЛОСТИ РТА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой пероральную композицию для применения в целях предупреждения или лечения гингивита у кошки или собаки, содержащую в качестве активного компонента

лист мирта. Изобретение обеспечивает поддержание или улучшение гигиены полости рта у животного при использовании мирта посредством усиленного ингибирования бактерий в налете, которые вызывают развитие гингивита. 10 з.п. ф-лы, 2 табл., 10 пр., 3 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 36/61 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2009124294/15, 27.11.2007**

(24) Effective date for property rights:
27.11.2007

Priority:

(30) Convention priority:
27.11.2006 GB 0623619.4

(43) Application published: **10.01.2011 Bull. 1**

(45) Date of publication: **20.12.2012 Bull. 35**

(85) Commencement of national phase: **29.06.2009**

(86) PCT application:
GB 2007/004532 (27.11.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/065382 (05.06.2008)

Mail address:

**105064, Moskva, a/ja 88, "Patentnye poverennye
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", V.P.
Kvashninu, reg.№ 4**

(72) Inventor(s):

**MARShALL-DZhONS Zoe (GB),
BAJON Mari-Luiz (GB),
BAKLI Kehtrin (GB)**

(73) Proprietor(s):

Mars Inkorporejted (US)

(54) **MYRTLE ORAL CARE COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention represents an oral composition used for the purpose of preventing and treating gingivitis in cats and dogs, containing myrtle leaves as an active ingredient.

EFFECT: invention provides oral care maintenance and improvement in an animal with the use of myrtle by improved bacterial inhibition in deposit causing gingivitis development.

11 cl, 10 ex, 3 dwg

R U 2 4 6 9 7 0 3 C 2

R U 2 4 6 9 7 0 3 C 2

Настоящее изобретение относится к мирту для применения в целях гигиены полости рта, пероральной композиции, содержащей мирт, и применению мирта или композиции для улучшения или поддержания гигиены полости рта у животного, предпочтительно путем уменьшения или контроля зубного налета и/или изменения бактериального содержания зубного налета в ротовой полости животного. Изобретение также включает мирт для применения в целях предупреждения или лечения гингивита у животного. Изобретение также предоставляет способ улучшения или поддержания гигиены полости рта у животного

Необходимость поддержания или улучшения гигиены полости рта у животного имеет большое значение. Плохая гигиена полости рта может привести к заболеванию десен (гингивит) и, в конечном счете, к потере зубов, что может оказать серьезное воздействие на здоровье животного.

Плохая гигиена полости рта может быть вызвана рядом заболеваний и состояний. Одним из наиболее распространенных среди кошек и собак заболеваний является периодонтальное заболевание. Периодонтальное заболевание возникает у всех кошек и собак на некотором периоде в течение их жизни. Этиологическим агентом во всех случаях периодонтального заболевания является налет.

Современные диетические способы уменьшения или контроля образования зубного камня (и, следовательно, связанных состояний, таких как гингивит) у домашних животных обычно основываются на механических средствах, таких как жесткие жвачки или угощения, действие которых направлено на то, чтобы соскоблить налет с зубов при пережевывании или потреблении животным. Эффективность механических средств основывается на их текстуре, и текстура, требующая продолжительного жевания, скорее, чем хрупкая текстура, предпочтительна для предотвращения разрушения средства и, вследствие этого, также увеличивает время очистки зубов во время жевательного процесса. Кошки являются менее выносливыми, чем собаки, для того чтобы жевать в течение продолжительных периодов времени. Поэтому продукты для различных животных различаются по структуре, чтобы учитывать эти различные предпочтения.

Текстурированные игрушки могут также применяться для механического удаления зубного камня с поверхности зубов без проглатывания животным какого-либо продукта, который предоставляет текстурированную поверхность.

Однако удаление зубного камня механическими средствами, такими как текстурированные продукты питания или игрушки, предполагает затрату животным на пережевывание механических средств достаточного времени, чтобы соскоблить налет с поверхности зубов. Трудно оценить и контролировать количество затрачиваемого времени. Кроме того, трудно достигнуть контроля зубного камня на поверхности всех зубов ротовой полости с помощью только механической абразии, и некоторые зубы получают более эффективную очистку, чем другие.

Зубной камень может также быть удален или уменьшен с помощью чистки зубов щеткой. Однако владельцам сложно осуществлять чистку зубов, в результате чего очень немногие собаки и кошки получают ежедневную чистку зубов.

Как альтернатива механическим средствам удаления зубного камня, определенные синтетические соединения, такие как хлоргексидин и триклозан, могут применяться в качестве противобактериальных средств для удаления зубного камня. Однако эти соединения представляют собой противобактериальные средства широкого спектра действия, и, как таковые, могут вызывать дисбаланс полезных нужных популяций микрофлоры при регулярном принятии внутрь. Кроме того, уже была определена

взаимосвязь определенных бактерий зубного камня с периодонтальным здоровьем, и было выявлено, что обработка противобактериальными средствами широкого спектра действия потенциально может приводить к гибели этих популяций и фактически может приводить к менее здоровой микрофлоре полости рта, вызывая ухудшение гигиены полости рта.

Аккумуляция бактериальных биопленок на поверхностях зубов может привести к гингивиту, если не принимать необходимые меры. Гингивит представляет собой воспаление десен, вызванное бактериальным налетом, который аккумулируется на пришеечной части десны. Он может вызывать болезненные ощущения в деснах, покраснение десен и кровотечение в деснах.

Дополнительным фактором, способствующим плохой гигиене полости рта, является зубной камень. Так как зубной камень не может быть удален посредством чистки зубов в нормальных условиях, он аккумулируется на поверхности зубов и вызывает раздражение тканей десен, приводя к возникновению гингивита. Что далее указывает на плохую или нарушенную гигиену полости рта.

Добавление ингибиторов образования зубного камня, таких как триполифосфат натрия, к продуктам питания домашних животных или продуктам для ухода за полостью рта человека способствует предотвращению накопления зубного камня.

Однако это не относится к составу бактериальных сообществ внутри зубного налета, которые способствуют пагубному воздействию периодонтального заболевания на гигиену полости рта у животных.

Поэтому существует необходимость уменьшения вредных эффектов зубного налета у животного, в частности, посредством природных средств, не полагаясь только на механические средства или синтетические химические вещества или соединения и не создавая стресс для животного.

Соответственно, настоящее изобретение предоставляет мирт для применения в целях улучшения или поддержания гигиены полости рта у животного.

Мирт (*Myrtus communis*) представляет собой цветущее растение семейства миртовых (*Myrtaceae*), растущее в южной Европе и северной Африке.

Изобретатели неожиданно обнаружили, что мирт способен улучшать и/или поддерживать гигиену полости рта у животного.

Предпочтительно, мирт улучшает или поддерживает гигиену полости рта у животного, контролируя или уменьшая зубной налет у животного, это означает, что факторы, приводящие к заболеванию, вызванные налетом или зубным налетом, уменьшаются или ингибируются в ротовой полости животного.

Зубной налет представляет собой смешанное микробное сообщество, состоящее из аэробных и анаэробных бактерий. Хотя налет может различаться у различных субъектов, процесс его образования может быть разделен на три основных события: (i) первичная колонизация (адгезия); (ii) вторичная колонизация (коагрегация); и (iii) созревание (вирулентность).

Развитие налета начинается с покрытия поверхности зубов пленкой из белков и гликопротеинов, называемой слюнная пленка (пелликула) зубов. Пионерный бактериальный вид прилипает к молекулам внутри слюнной пелликулы, сначала формируя монослой и впоследствии формируя палисады бактерий, перпендикулярные к поверхности зубов.

Микроорганизм держится в течение короткого периода благодаря слабой силе притяжения, во время которого ряд специфических механизмов адгезии удерживает клетки вблизи поверхности в течение значительного периода времени. Эти

специфические взаимодействия могут представлять собой комбинацию лектин-подобных, электростатических и гидрофобных взаимодействий, которые в некоторых случаях могли бы включать тонкие структуры, называемые фибриллы или фимбрии, которые выступают из поверхности клетки. После этого, первоначальное
5 присоединение становится фактически необратимым благодаря производству экстраклеточных полимеров.

У людей стрептококки являются наиболее распространенными первичными колонистами, составляющими 47-52% всех бактерий, прилипающих к пелликуле.

10 Во время и после этой начальной фазы происходит вторичная колонизация многообразием бактерий, приводя к большому увеличению бактериального разнообразия. На первом месте среди событий вторичной колонизации стоит процесс коагрегации, в соответствии с которым первичные колонисты теперь действуют в качестве субстрата для колонизации.

15 Коагрегация была описана как «узнавание между молекулами поверхности на двух различных типах бактериальных клеток, так что формируется смешанный агрегат клеток». Она также была описана как «прилипание между клетками партнерами в суспензии».

20 Коагрегация представляет собой весьма специфичный процесс, который происходит между специфическими бактериальными «партнерами». Каждый штамм имеет свой собственный набор партнеров и механизмов клетка-клеточного взаимодействия. Также существуют группы штаммов, которые способны коагрегировать с некоторыми другими штаммами. На основании исследований человека, одним таким
25 организмом, который доминирует среди более поздних колонистов, является *Fusobacterium nucleatum*, который представляет собой доминантный организм в зрелом зубном налете

Известно, что коагрегация играет важную роль в образовании налета у человека.

30 Коагрегацию между различными штаммами ротовых бактерий собак определили *in vitro*, предполагая подобную роль их поведения при образовании и развитии зубного налета у других животных.

В некоторых точках во время развития биопленки налета скорость изменения по всему составу замедляется. Точка, в которой это происходит, в настоящее время не
35 известна, хотя думают, что необходимо несколько дней, для того чтобы биопленка достигла этого состояния.

В налете человека смена бактериальных видов происходит при прогрессивном замещении грамположительных кокков и палочек грамотрицательными нитевидными и
40 жгутиковыми организмами. Созревающая биопленка также имеет тенденцию становится все в большей степени анаэробной, так как она увеличивается по глубине.

В точке, в которой можно сказать, что биопленка достигла климаксового сообщества, многие бактерии зависят от других бактерий биопленки в течение продолжительности их существования. В течение этой фазы присутствуют много
45 организмов, связанных с пародонтозом. Эти бактерии продуцируют ряд соединений, которые представляют собой причинный фактор периодонтального заболевания, такие как протеазы и гемолизины. Протеазы, в частности трипсин, как сообщают, имеют массу способностей, включая способность разрушать иммуноглобулины, инактивировать цитокины и их рецепторы, разрушать множество тканей и повышать
50 кровотечение в ротовой полости. Бактерии налета известны как биомасса налета.

Патогенные бактерии, такие как *Peptostreptococcus*, часто присутствуют в зубном налете, также как и образующие черный пигмент анаэробы, такие как *Porphyromonas*,

Bacteroides и Prevotella, все из которых, как думают, вносят вклад в болезненные состояния.

Мирт по изобретению полезен для ингибирования образования таких биопленок и/или ингибирования пагубных воздействий биопленки и, таким образом, для улучшения или поддержания гигиены полости рта путем контроля или уменьшения зубного налета у животного. Мирт по изобретению также предоставляется для предупреждения или лечения гингивита у животного.

Состояние зубного налета улучшается путем уменьшения уровня патогенных бактерий в биопленке. Так, мирт по изобретению полезен для изменения бактериального содержания налета, предпочтительно путем уменьшения содержания патогенных бактерий налета в ротовой полости животного. Мирт также может поддерживать здоровые бактерии налета. Мирт по изобретению полезен для улучшения состояния зубного камня, присутствующего в ротовой полости животного.

Мирт по изобретению предпочтительно уменьшает уровень воспалительных протеаз и/или образующих черный пигмент анаэробов в зубном налете животного. Они являются ключевыми, вызывающими заболевание агентами, которые обнаруживаются в зубном налете.

Наиболее предпочтительно, мирт ингибирует или уменьшает патогенные бактерии в зубном налете, которые предпочтительно включают *Peptostreptococcus* sp.

Мирт по изобретению подходит для любого животного, включая человека. Однако в предпочтительном варианте выполнения изобретения животным является домашнее животное или человек. Под домашним животным подразумевается любое животное, которое содержится как домашнее животное, которое включает кошку, собаку, лошадь, кролика или морскую свинку. Предпочтительно, композиция предназначена для кошки или собаки, или человека.

Видом мирта предпочтительно является *Myrtus communis* (Мирт обыкновенный), который также известен под несколькими другими именами, включая *Myrtus baetica*, *Myrtus italica*, *Myrtus romanifolia*, *Myrtus macrofilia*, *Myrtus littoralis*, *Myrtus minima*. Специалист в данной области техники понимает, что другие названия также применяются для упоминания этих видов мирта, включая *Myrtus baetica* var. *vidalii*, *Myrtus communis* var. *christinae*, *Myrtus communis* var. *eusebii*, *Myrtus communis* var. *gervasii*, *Myrtus italica* var. *briquetii*, *Myrtus italica* var. *petriludovici*, *Myrtus communis* var. *acutifolia*, *Myrtus communis* var. *angustifolia*, *Myrtus communis* var. *baetica*, *Myrtus communis* var. *belgica*, *Myrtus communis* var. *mucronata*, *Myrtus communis* var. *romana*, *Myrtus major* Garsault, *Myrtus minor* Garsault, *Myrtus acuta* Mill, *Myrtus baetica* Mill, *Myrtus belgica* Mill, *Myrtus italica* Mill, *Myrtus minima* Mill, *Myrtus littoralis* Salisb, *Myrtus macrophylla*, *Myrtus microphylla* *Myrtus romanifolia*, *Myrtus communis* subsp. *Mucronata*, *Myrtus media*, *Myrtus romana* Hoffmanns, *Myrtus angustifolia*, *Myrtus buxifolia* Raf *Myrtus lanceolata* Raf, *Myrtus latifolia* Raf, *Myrtus oerstediana*, *Myrtus sparsifolia*, *Myrtus veneris* Bubani, *Myrtus communis* var. *acuminata*, *Myrtus communis* var. *italica* (Mill.), *Myrtus communis* var. *lusitanica*, *Myrtus borbonis* Sennen, *Myrtus acutifolia* (L.), *Myrtus augustinii*, *Myrtus baui*, *Myrtus briquetii*, *Myrtus christinae*, *Myrtus communis* var. *balearica*, *Myrtus communis* var. *foucaudii*, *Myrtus communis* var. *grandifolia*, *Myrtus communis* var. *joussetii*, *Myrtus communis* var. *neapolitana*, *Myrtus eusebii*, *Myrtus gervasii*, *Myrtus josephi*, *Myrtus mirifolia*, *Myrtus petri-ludovici*, *Myrtus rodesi*, *Myrtus theodori* и *Myrtus vidalii*.

Мирт по изобретению может представлять собой целое растение или его часть. Он может представлять собой корень, кору, стебель, лист, сок, цветок или любую комбинацию из вышеперечисленного. Мирт можно высушить, растолочь, размолоть

или нарезать. Предпочтительно применяют лист мирта.

Дополнительно или альтернативно можно применять экстракт мирта. Подходящие экстракты включают экстракт в метаноле, экстракт в этаноле, экстракт в хлороформе или экстракт в воде. Можно применять любой другой экстракт, что понятно
5 специалисту в данной области техники.

В качестве второго объекта изобретение предоставляет композицию, содержащую мирт.

Содержание мирта в композиции может составлять от 0.1 мас.% до 20 мас.% от
10 массы композиции, более предпочтительно от 1 мас.% до 15 мас.%, более предпочтительно от 3 мас.% до 10 мас.%, или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 мас.%. Более предпочтительно мирт составляет около 3 мас.% от массы композиции.

Композиция может содержать мирт в качестве единственного активного компонента в отношении улучшения или поддержания гигиены полости рта.

Альтернативно, композиция может содержать мирт в качестве части смеси,
15 включающей один или более дополнительных компонентов для улучшения или поддержания гигиены полости рта, или для уменьшения или контроля налета.

Далее в тексте термин "пероральная композиция" охватывает все композиции,
20 которые вступают в контакт с ротовой полостью, предпочтительно с поверхностью зубов животных, включая продукты питания, пищу и добавки к пище. Любая из этих форм может быть твердой, полутвердой или жидкой. Композиция может быть в виде пасты или геля.

Композиция может быть в форме добавок к пище, которые необходимо добавлять
25 к любым продуктам питания, которые не содержат достаточные уровни мирта, чтобы улучшать или поддерживать гигиену полости рта, включая предотвращение или лечение гингивита, или контролировать или уменьшать зубной налет у животного, путем уменьшения или ингибирования факторов, вызывающих заболевание, и/или
30 биомассы налета.

Концентрация мирта в добавке к пище может применяться в дополнение к основной пище или продуктам питания животного. Этого можно достичь путем
включения количества добавки в пищу животного или путем дополнительного
кормления животного количеством добавки к пище. Добавка к пище может быть
35 сформирована в виде продукта питания с чрезвычайно высокими уровнями композиции, содержащей мирт, по изобретению, который необходимо разбавлять перед кормлением животного. Добавка к пище может находиться в любой форме, включая твердую (например, порошок), полутвердую (например, консистенция,
40 подобная пище, гель), жидкую, пасту или альтернативно добавка может быть в форме таблетки или капсулы. Жидкость обычно смешивают с пищей или непосредственно применяют для кормления животного, например, с помощью ложки или с помощью устройства, подобного пипетке. Добавка к пище может содержать один или более
компонентов по изобретению или может быть в форме комбинированной упаковки
45 из, по меньшей мере, двух частей, причем каждая часть содержит необходимый уровень одного или более компонентов.

Предпочтительно мирт или композиция, содержащая мирт, включены в
коммерческую композицию корма для домашних животных или коммерческую
50 композицию добавки к рациону. Корма для домашних животных могут представлять собой твердый, полусухой, влажный или жидкий (питье) продукт. Влажные продукты включают пищу, которая является твердой в контейнерах из олова или фольги и имеет влагосодержание от 70 до 90%. Сухие продукты включают пищу, которая имеет

подобную композицию, но влагосодержание от 5 до 15% и находится в виде подушечек, подобных сухому печенью. Когда композиция содержит пищу, продукт питания или добавку к пище, она, предпочтительно, находится в упаковке. Таким образом, потребитель имеет возможность определить с помощью упаковки

5 ингредиенты корма и определить, подходят ли они для животного, о котором идет речь. Упаковка может быть металлической (обычно в форме оловянной посуды или флексипленки), пластиковой, бумажной или картонной. Количество влаги в любом продукте может влиять на тип упаковки, которая может применяться или требуется.

10 Композиция по настоящему изобретению охватывает любой продукт, который животное может потреблять при его питании. Таким образом, изобретение охватывает стандартные продукты питания для людей или других животных, а также корм для животных (например, закуска в виде кусочков, печенье и сладости).

15 Композиция может представлять собой приготовленный продукт. Композиция может включать мясо или другой продукт животного происхождения (такой как говядина, цыпленок, индейка, ягненок, плазма крови, мозговая кость или два или более из них).

Альтернативно, композиция может не содержать мясо (предпочтительно включая заменитель мяса, такой как соя, глютен кукурузный или соевый продукт), чтобы

20 обеспечить источник белков. Композиция может содержать дополнительные источники белка, такие как концентрат соевого белка, молочные белки, глютен и т.д.

Композиция может также содержать источник крахмала, такой как одно или более злаковых (например, пшеница, кукуруза, рис, овес, ячмень и т.д.), или может не

25 содержать крахмал. Типичный, имеющийся в продаже сухой корм для собак и кошек содержит около 30% общего белка, около 10-20% жиров и оставшаяся часть представляет собой углеводы, пищевые волокна и золу. Типичный мокрый или влажный продукт содержит (в расчете на сухое вещество) около 40% жира, 50% белка, и остаток представляет собой волокно и золу. Композиция по настоящему

30 изобретению, как описано здесь, особенно уместна для продуктов питания, которые продаются в качестве пищи, продукта питания или добавки к пище для кошки, собаки или любого другого домашнего животного или человека.

В настоящем тексте термины "домашняя" собака и "домашняя" кошка означают собак и кошек, в частности *Felis domesticus* and *Canis domesticus*.

35 Композиция может быть нанесена или включена в жвачку или угощение, которое животное может потреблять в дополнение к основным продуктам питания. Композиция может подаваться нанесенной в виде покрытия на или включенной в основные продукты питания.

40 Альтернативно, композиция может представлять собой жидкость, гель, пасту или тому подобное, что может быть нанесено в качестве покрытия на непредназначенный для питания продукт, такой как игрушка для животного. Композиция может быть включена в продукт. Когда животное жует игрушку, композиция вступает в контакт с некоторой частью ротовой полости или со всей ротовой полостью и улучшает или

45 поддерживает гигиену полости рта животного.

Когда композиция включена в жвачку или нанесена в виде покрытия на жвачку или твердый продукт, достигается дополнительная польза улучшения или поддержания гигиены полости рта животного благодаря удалению налета посредством

50 механического воздействия продукта на зубы животного, так же как и посредством действия мирта в композиции.

Ингибирование определенных бактерий, образующих биопленку налета, миртом приводит к контролю или уменьшению зубного налета у животного путем

уменьшения содержания бактерий зубного налета.

Композиция может применяться для животного с любым уровнем гигиены полости рта для того, чтобы улучшать или поддерживать гигиену полости рта.

5 Композиция может применяться для животных с хорошей или приемлемой гигиеной полости рта для поддержания гигиены полости рта. В этом случае композиция может контролировать образование зубного налета и минимизировать деструктивные действия определенных бактерий налета на периодонтальное здоровье животного.

10 Альтернативно, композиция может применяться для животного с плохой гигиеной полости рта для улучшения гигиены полости рта животного. Улучшение гигиены полости рта животного может достигаться путем контроля последующего накопления зубного налета и замедления перехода заболевания в более тяжелые стадии.

15 Композиция может также уменьшать зубной налет, уже присутствующий на поверхности зубов животного. В случаях сдерживания серьезного периодонтального заболевания, животному может потребоваться ветеринарный или стоматологический уход перед применением композиции, для того чтобы достичь полезных результатов для гигиены полости рта и уменьшения частоты последующего ветеринарного и/или стоматологического вмешательства.

20 Композиция представляет собой пероральную композицию. С помощью термина «пероральная композиция» обозначают, что во время применения ротовая полость животного подвергается воздействию композиции, и предпочтительно композиция имеет непосредственный контакт с поверхностью зубов животного. Наиболее предпочтительно, поверхность зубов вступает в непосредственный контакт с миртом в составе композиции.

25 Такая пероральная композиция может включать зубную пасту, жидкость для промывания ротовой полости или любой другой такой гель, жидкость или пасту. Пероральная композиция может представлять собой продукт питания, как определено ранее.

30 В качестве третьего объекта изобретение предоставляет применение мирта в производстве композиции для улучшения или поддержания гигиены полости рта у животного. Предпочтительно, гигиена полости рта улучшается или поддерживается путем контроля или уменьшения зубного налета у животного, включая уменьшение и/или ингибирование факторов, вызывающих заболевание, биомассы или патогенных бактерий. Применение мирта в производстве композиции для предупреждения или лечения гингивита также предоставляется.

40 Изобретение в качестве четвертого объекта изобретения также предоставляет способ улучшения или поддержания гигиены полости рта у животного, содержащий введение животному мирта или композиции по второму объекту. Предпочтительно, способ улучшает или поддерживает гигиену полости рта у животного путем уменьшения или контроля зубного налета у животного, как определено ранее.

45 В способе четвертого объекта, ротовая полость животного подвергается воздействию композиции путем потребления композиции через ее включение в пищу или путем покрытия, содержащего композицию, на игрушке, которую жует животное.

50 Предпочтительно, способ предназначен для применения животным, подверженным плохой гигиене полости рта или зубному налету, гингивиту или периодонтальному заболеванию.

Композиция может вводиться животному с плохой гигиеной полости рта для уменьшения количества зубного налета или факторов, заключенных в нем, и затем неразрывные кормления могут осуществляться для контроля, уменьшения или

ингибирования образования дальнейшего зубного налета или любого одного или более факторов, заключенных в нем. Животное может нуждаться в ветеринарном и/или стоматологическом лечении до или во время применения композиции для удаления зубного камня, чтобы увидеть благоприятное воздействие мирта или композиции.

Под плохой гигиеной полости рта понимают наличие ряда показателей этого состояния, включая накопление камня и налета, гингивит, плохой запах изо рта, наличие атрофии десневого края и/или пародонтальных карманов, что будет оценено по достоинству специалистом в данной области техники.

Все черты каждого объекта изобретения относятся ко всем другим объектам с необходимыми поправками, что будет по достоинству оценено специалистом в данной области техники.

Далее изобретение описывается со ссылкой на следующие неограничивающие примеры и чертежи, в которых:

Фиг.1 показывает действие мирта на факультативные анаэробы, культивированные из обработанных биопленок, выраженное как процент от необработанных контролей. КОЕ необработанных контролей (100%)= 4.05×10^7 /мл;

Фиг.2 показывает действие мирта на прихотливые анаэробы, культивированные из обработанных биопленок, выраженное как процент от необработанных контролей. КОЕ необработанных контролей (100%)= 2.96×10^7 ;

Фиг.3 показывает действие мирта на колонии *Peptostreptococcus stomatis*, культивированные из обработанных биопленок одного вида, выраженное как процент от необработанных контролей. КОЕ необработанных контролей (100%)= 1.34×10^7 .

ПРИМЕРЫ

Мирт протестировали на его способность контролировать или уменьшать зубной налет у животного посредством следующих экспериментов *in vitro*. Наддесневой налет брали у собак, и различные анализы проводили, как описано ниже, чтобы определить имеет ли мирт способность улучшать или поддерживать гигиену полости рта у животного.

Пример 1

Первичные анализы поставили, чтобы определить подходит ли мирт для применения животным для улучшения или поддержания гигиены полости рта.

Эти анализы включают изучение способности ингибировать адгезию бактерий, формирующих налет, изучение способности ингибировать рост ротовых бактерий, изучение способности ингибировать продуцирование протеаз ротовыми бактериями и изучение способности ингибировать гемолиз, вызванный ротовыми бактериальными штаммами.

Мирт ингибировал адгезию до 100%, рост до 93%, продуцирование протеаз до 57% и показал способность ингибировать гемолиз в 5 из 8 протестированных ротовых бактериальных штаммах.

Эти результаты показали, что мирт имеет способность ингибировать нежелательные ротовые бактерии и поэтому его протестировали в следующих анализах на его способность поддерживать или улучшать гигиену полости рта у животного.

Пример 2

Инокулят для анализа: налет и слюна, взятые у собак.

Для анализа требуется свежий наддесневой зубной налет и слюна собаки для инокуляции. Инокулят состоит из объединенных зубного налета и нефильтрванной

слюны, взятых у группы из 14 собак, различного возраста, породы и состояния гигиены полости рта.

Налет и слюну ресуспендировали в искусственной слюне для образования инокулята из около 15% камня и 30% слюны.

5 Порядок анализа

В планшетном анализе биопленки (РВА) используют 24-луночный планшет, в котором биопленки, характерные для зубного налета собак, выращивают на гидроксипатитных (ГА) дисках. Перед помещением в 24-луночный аналитический 10 планшет, каждый диск ГА предварительно обрабатывают в течение двух часов в растворе 50% стерилизованной фильтрованием слюны собаки в искусственной собачьей слюне. Стадия предварительной обработки стимулирует образование слюнного пелликула на поверхности диска ГА. После предварительной обработки 15 каждый диск ГА отдельно помещают в лунку 24-луночного планшета. Инокулят разделяют на две равные аликвоты, и активное вещество добавляют к одной аликвоте при соответствующей концентрации. Другая аликвота представляет собой контроль (не активная). 1 мл инокулята добавляют в каждую лунку, и аналитический планшет анаэробно инкубируют, взбалтывая при 38°C в течение 48 часов. Через 24 часа и 30 20 часов диски переносят в свежую искусственную слюну, содержащую активное вещество при соответствующей концентрации, как раньше. Диски ГА, покрытые биопленкой, удаляют из аналитического планшета для анализа через 48 часов. Каждый диск ГА, за исключением дисков, применяющихся для количественного определения биомассы, помещают в 500 мкл фосфатно-солевого буферного раствора 25 и перемешивают, создавая вихревое движение, в течение 30 секунд для удаления биопленки с диска в раствор. Суспензии биопленки затем применяют для анализа. Диски ГА, покрытые биопленкой, которые применяются для количественного определения биомассы, удаляют из 24-луночного аналитического планшета и 30 применяют непосредственно в анализе с кристаллическим фиолетовым.

Пример 3

Экстракты мирта, протестированные в планшетном анализе биопленки

Экстракт мирта в метаноле применяли для исследования в планшетном анализе биопленки собак. Экстракции осуществляли, как описано ранее.

35 Растительное сырье, лист мирта, протестировали, проводя сравнение с гвоздикой (высушенные цветочные почки), петрушкой (лист) и эвкалиптом (лист) в планшетном анализе биопленки собак при концентрациях 500 мкг/мл и 5000 мкг/мл. Мирт 40 показывает улучшенную эффективность по сравнению с петрушкой и эвкалиптом при ингибировании протеаз и биомассы как при 500 мкг/мл, так и при 5000 мкг/мл. Мирт показывает такую же эффективность, что и гвоздика, при ингибировании колонии, образующей черный пигмент, и протеаз, при 5000 мкг/мл.

Кроме того, хлоргексидин (Lloyds Pharmacy) был включен в качестве золотого стандарта или положительного контроля. Однако хлоргексидин является 45 нежелательным для применения в композициях, предназначенных для животных, поскольку он представляет собой синтетическое химическое вещество и может иметь возможные токсичные эффекты, так как он представляет собой химическое вещество, применяемое в его самой чистой форме.

50 Пример 4

Показатели биопленки

Следующие анализы проводили, чтобы оценить биопленки, произведенные в планшетном анализе биопленки собак, и эффекты мирта и нерастительных соединений

на развитие биопленки:

Количественное определение биомассы (анализ с помощью кристаллического фиолетового)

Анализ протеазной активности

Определение количества жизнеспособных бактерий

Краткое описание каждого исследования приведено ниже.

Биомасса

Общее количество биопленки, выращенной на ГА дисках, количественно оценили, применяя способ окрашивания кристаллическим фиолетовым. Биомасса была представлена как являющаяся непосредственно пропорциональной значению оптической плотности при 595 нм (ОП₅₉₅) образцов, сравниваемых с контролями. Результаты представляли как уменьшение в ОП₅₉₅, обнаруженное в образцах, обработанных активным веществом, по сравнению с неактивными контролями, отражающее влияние обработки активным веществом на количество биопленки, выращенной на диске.

Мирт уменьшил биомассу на 59.5%.

Протеазная активность

Трипсин-подобную протеазную активность измеряли, применяя анализ с использованием жидкого BAPNA (N- α -бензоил-DL-аргинин-п-нитроанилид), колориметрический анализ, в котором количество трипсина, присутствующего в образце, непосредственно пропорционально интенсивности развившегося цвета. Образцы количественно измеряли по калибровочной кривой трипсина, и результаты выражали как процент ингибирования протеазной активности в образцах, обработанных активным веществом, по сравнению с контролями.

Мирт уменьшил продуцирование протеаз на 74.34%

Количество бактерий

Число жизнеспособных бактерий количественно оценивали, применяя планшеты с колумбийским кровяным агаром, с добавлением гемина и витамин К3. Аэробы подсчитывали после инкубации в течение двух дней, и анаэробы, включая образующие черный пигмент колонии (ВРС), подсчитывали после инкубации при соответствующих условиях в течение 9 дней. Чашечные подсчеты выражали как колониеобразующие единицы (КОЕ) на мл, и различия между контролем и активными планшетами выражали в виде логарифмов.

Мирт уменьшал чашечные количества образующих черный пигмент бактериальных колоний на 3.75 log 10, по сравнению с контролями. Полагают, что эта конкретная группа бактерий играет важную роль при возникновении периодонтального заболевания.

Пример 5

Статистический анализ данных

Анализ каждого образца повторяли 5 раз в процессе исследования. Если другого не установлено, все экстракты исследовали в анализе при концентрации 500 мкг/мл. Для каждого образца все полученные значения были логарифмированы, и значения вычисляли из значений логарифмов.

Затем провели двухсторонний t-тест с неравным расхождением. Анализ с неравным расхождением был выбран, так как отдельные анализы были независимы друг от друга, то есть параметры не сравнивали один с другим. Для каждого ряда данных получали p значения, и они указывали на воспроизводимость данных.

Результаты

Ниже представлена таблица, суммирующая, как мирт проявлял свое действие в анализах.

Таблица 1					
Общее название	Аэроб (уменьшение в Log 10)	Анаэроб (уменьшение в Log 10)	ВРС (уменьшение в Log 10)	Протеаза (% уменьшения)	Биомасса (% уменьшения)
Хлоргексидин	2.87	2.48	2.74	95.76	94.40
Лист мирта	0.05	-0.10	3.75	75.34	59.50
Ортосифон	-0.09	0.02	2.59	24.53	14.60
Тепезкоуит (компонент коры мимозы)	0.25	-0.42	-0.51	80.25	-27.40

Как можно увидеть, *Myrtus communis* значительно уменьшает численность образующей черный пигмент колонии и оказывает значительное ингибирующее действие на протеазу и биомассу.

Пример 6

Исследование сырья

Мирт в виде растительного сырья так же исследовали в планшетном анализе биопленки, так же как и экстракты, описанные выше. Растительное сырье приготовили с помощью сита с размером пор 250 мкм и исследовали в анализе при концентрации 5000 мкг/мл. Сырье было так же эффективно при ингибировании образования биопленки, как и ранее протестированные экстракты.

Пример 7

Ингибирование налета у человека

Порошок листьев мирта протестировали на возможность ингибирования образования биопленки в планшетном анализе биопленки человека. Конечная концентрация каждого тестируемого агента составляла 250 мкг/мл. Тесты повторяли пять раз в отдельных анализах.

Гидроксиапатитные диски инкубировали в 20% объединенной человеческой слюне в течение 2 часов при комнатной температуре. Собрали 10 мл объединенной человеческой слюны и объединили с инокулятом налета, соскребанного с поверхности зубов людей-добровольцев. Инокулят добавляли к 20% объединенной слюне при соотношении 1:3 (объем/объем), и 1.33 мл полученной суспензии объединяли с 2.0 мл искусственной слюны (Pratten et al, 1998) и 0.175 мл соответствующего тестируемого агента (Мирт обыкновенный (*Myrtus communis*), Кошачий коготь (*Uncaria tomentosa*), *Orthosiphon spicatus*, петрушка или эвкалипт) при концентрации 5 мг/мл в стерильной воде или воде (в качестве отрицательного контроля, с которым сравнивали каждый тестируемый агент). Петрушку и эвкалипт применяли в качестве положительных контролей, так как каждый из них является хорошо известным природным ингредиентом в продуктах для гигиены полости рта благодаря их положительному воздействию на гигиену полости рта.

Обычно аликвоты каждого раствора (1 мл) помещали в отдельные лунки стерильного 24-х луночного планшета с одним гидроксиапатитным диском, покрытым слюной. Диски инкубировали в течение одного часа при 37°C в анаэробных условиях (10% H₂, 10% CO₂, 80% N₂), позволяющих рост облигатных анаэробов, которые обнаруживаются в поддесневых выемках, связанных с периодонтитом. Затем инкубировали в течение 24 часов при 37°C в аэробных условиях.

Биопленки диспергировали, серийно разбавили и затем поместили на СВА (+ гемин, витамин К3) и инкубировали анаэробно, или на ВНУ и инкубировали аэробно. Колонии посчитали через 24-48 часов. Результаты показаны на Фиг.1, на которой

можно увидеть, что Мирт (*Myrtus communis*) ингибировал большое число факультативных анаэробных бактерий в биопленках налета человека, что было определено путем *in vitro* сравнения с необработанным контролем (вода). Неожиданно было обнаружено, что мирт был более эффективным в понижении уровней этих организмов, чем петрушка и эвкалипт, известные своим благоприятным воздействием на гигиену полости рта.

Количества прихотливых анаэробов были так же подсчитаны, и, как оказалось, так же уменьшились по сравнению с необработанными контролями, как показано на Фиг.2. Также неожиданно было обнаружено, что мирт был более эффективным, чем петрушка и эвкалипт, при ингибировании прихотливых анаэробов.

Порошок из листьев мирта также протестировали на способность ингибировать рост пептострептококк *Peptostreptococcus stomatis* в искусственной слюне в условиях планшетного анализа биопленки, описанных выше (конечная концентрация агентов составляла 0.25 мг/мл). Колонии посчитали через 24 часа роста в анаэробной камере.

Обработка листьями мирта в основном уменьшала количества бактерий в биопленках *Peptostreptococcus* по сравнению как с необработанными контролями, так и с контролями, обработанными порошком из листьев эвкалипта (Фиг.3).

Peptostreptococcus представляют собой патогенные бактерии, которые, как известно, связаны с возникновением гингивита, периодонтита и проблем с гигиеной полости рта.

Пример 8

Применения различных продуктов требуют сохранения активности сырья после воздействия температур до 120°C. Чтобы это проверить, сырье, представляющее собой листья мирта, нагревали до 120°C в течение 10 минут, и активность сырья проверяли с помощью планшетного анализа биопленки путем сравнения с необработанными теплом контролями.

Обработка теплом мирта (*Myrtus communis*), как описано выше, не повлияла на его эффективность. Подвергшийся тепловой обработке *Myrtus communis* уменьшал биомассу на 94.4%, по сравнению с 97.7% для необработанного теплом контроля. Протеаза ингибировалась полностью (100%) как в подвергшемся тепловой обработке контроле, так и в неподвергшемся тепловой обработке контроле.

Пример 9

Чтобы оценить возможность применения продукта по указанному назначению, лист мирта включали в жвачку, массой 25 г, при концентрации 3%, и предоставляли для питания миниатюрным шнауцерам, кокер-спаниелям и лабрадорам, в перекрестном исследовании с тремя другими типами жвачки.

Жвачку давали один раз в день в течение четырех дней, и требовался трехдневный промывочный период перед началом следующей фазы кормления. При сравнении со стандартной жвачкой, не содержащей мирт, приемлемость жвачки, содержащей мирт, была одинаковой для всех собак.

Пример 10

Чтобы оценить эффективность мирта при поддержании или улучшении гигиены полости рта у домашних животных, лист мирта включили в жвачку при концентрации 2.65% и дали миниатюрным шнауцерам (жвачка, массой 17 г), кокер-спаниелям (жвачка, массой 25 г) и лабрадорам (жвачка, массой 40 г). Влияние композиции, содержащей мирт, на гигиену полости рта оценивали путем сравнения с эффектом, полученным от применения стандартной жвачки, стоматологической жвачки и базового корма в виде сухих подушечек. Тридцать две взрослые здоровые собаки были определены в одну из четырех групп, всего исследовали 12 лабрадор

ретриверов, 12 кокер-спаниелей и 8 миниатюрных шнауцеров. Животных произвольно распределили по группам в соответствии с весом, чтобы гарантировать выравнивание по породе, полу и приблизительному возрасту.

Животные жили парами в обогащенном с точки зрения окружающей среды, двухкомнатном помещении с двадцатичетырехчасовым доступом к окружающей среде и возможностью свободно гулять в дневное время. Производилась всесторонняя оценка благополучия животных. Исследование было одобрено комитетом по этическому надзору британского Центра питания домашних животных Уолтхема (WALTHAM Centre for Pet Nutrition), в соответствии с законом 1986

Министерства внутренних дел Соединенного королевства о проведении исследований на животных. С собаками общались, ежедневно гуляли, и у них был свободный доступ к свежей воде в любое время. Животных кормили один раз в день, обеспечивая энергетические уровни (калорийность), которая требуется для поддержания веса тела. При исследовании применялась четырехфазная модель латинского квадрата с повторяющимися измерениями. В этой модели чистых зубов собакам чистили и полировали зубы в первый день и давали стандартный, имеющийся в продаже сухой корм в виде гранул, и ежедневно чистили зубы щеткой в течение двух недель (базовая фаза), чтобы уменьшить гингивит до базовых уровней. Затем предпринимали оценку гингивита и удаление любых образовавшихся зубных отложений посредством второй чистки и полировки зубов, после чего животные получали тот же самый имеющийся в продаже сухой корм в виде гранул, вместе с тестируемым продуктом, в течение пяти недель до повторной оценки гингивита, а также измерения налета и зубного камня. Группа 1 (контрольные животные) получала только базовый корм; группа 2 помимо базового корма ежедневно получала стандартную стоматологическую жвачку; группа 3 ежедневно получала такую же стоматологическую жвачку с содержанием 2.65% листьев мирта, и группа 4 получала альтернативный вид жвачки, не содержащей активный ингредиент (для альтернативного вида жвачки данные не приведены).

После окончания фазы 1, как описано выше, каждую группу переводили на следующий режим питания, и повторные измерения проводились на каждой последующей фазе, до тех пор, пока все собаки не получили все возможные режимы питания. Показатели гингивита, зубного налета и зубного камня были оценены, применяя модифицированный метод Logan & Vouce (Hennet et al, 2006), в начале и по завершению пятинедельного периода исследования.

Следующие зубы применяли для оценки гигиены полости рта.

Верхняя челюсть: I3 (103,203), C (104,204), P2 (106,206), P3 (107,207), P4 (108,208) и M1 (109,209).

Нижняя челюсть: C (304,404), P2 (306,406), P3 (307,407), P4 (308,408), и M1 (309, 409).

Гингивит измеряли вдоль щечной поверхности зубов на десневой борозде. Десны делятся на три части (мезиальная, щечная и дистальная), и проводилась оценка каждой трети. Показатели для зубов вычисляли как средний показатель для трех секций, и итоговые показатели вычисляли как среднее по всем оцененным зубам.

Критерии

0 - нет гингивита, розовые (или пигментированные) здоровые десна без воспаления и кровотечения при ощупывании.

1 - очень средний гингивит (красные, распухшие десна, но без кровотечения при ощупывании).

2 - средний гингивит (красные, распухшие десна с замедленным кровотечением при

ощупывании).

3 - умеренный гингивит (красные, распухшие десна с немедленным кровотечением при ощупывании).

4 - серьезный гингивит (при обследовании были обнаружены язвы, спонтанное кровоизлияние, профузное кровотечение при ощупывании).

Налет был обнаружен на щечной поверхности зубов путем нанесения неразбавленного проявляющего раствора (Эритрозин) и немедленного полоскания водой. Каждый шершавый зуб был оценен на предмет наличия уровней налета в коронковой и десневой части в соответствии с Hennet et al. (2006). Две половинки зубной коронки (коронковая и десневая) были успешно оценены на наличие покрытия в виде налета, и толщина была оценена по непокрытой части, применяя контрольный раствор красителей всей палитры цветов для оценки толщины. Оттенок, наиболее близкий к оттенку на обнаруженной поверхности, был обозначен как показатель толщины. Показатели как для коронковой, так и для десневой частей были суммированы, чтобы получить итоговый показатель для зуба. Вычисление среднего по показателям для всех зубов обеспечило итоговый показатель для рта.

Камень высушили на воздухе, и применяли стоматологический зонд для того, чтобы мягко контролировать внешний вид покрытия и толщину. Показатель покрытия и толщины был предоставлен для десневой части, и показатели покрытия и толщины для десневой и коронковой частей зуба были перемножены, чтобы получить итоговый показатель для зуба, показатели для рта были вычислены как для покрытия в виде налета.

В дополнение к клиническим оценкам гигиены полости рта, образец наддесневого налета был соскоблен с зубов каждой собаки в течение недели 2 фазы испытания. Это сопровождалось тщательной очисткой зубов каждой собаки зубной щеткой, чтобы гарантировать удаление каких-либо оставшихся зубных отложений.

Анализы выполняли по изменяющимся в ответ налету, гингивиту и зубному камню, применяя общую линейную модель (GLM), для того чтобы исследовать эффекты обработки, эффекты фазы и последовательности. Уровни значимости были представлены наряду с оценками эффектов обработки. Данные были представлены в рабочих книгах Excel и проанализированы, применяя запатентованное статистическое программное обеспечение (Minitab Verion 14).

Результаты

Стоматологическая жвачка, содержащая порошок листьев мирта, значительно ($P < 0.05$) уменьшила средние уровни гингивита по сравнению с базовым кормом, в то время как стандартная жвачка не показала значительных уменьшений по сравнению с базовым кормом. При этом средний показатель гингивита у собак, которым давали стоматологические жвачки, содержащие мирт, был ниже, чем наблюдаемый на базовой фазе после двух недель чистки зубов.

Средние показатели зубного налета ($P < 0.1$) и зубного камня ($P < 0.05$) уменьшились по сравнению со стандартным кормом, но были слегка выше, чем показатели, наблюдаемые для собак, получавших стандартную стоматологическую жвачку.

Влияние трех программ питания на диетические показатели гигиены полости рта.				
Питание	Средний показатель гингивита (конец фазы испытания)	Средний показатель гингивита (конец фазы испытания - базовая линия)	Средний показатель налета	Средний показатель зубного камня

Таблица 2.

Стандартный корм	1.31	0.12	9.08	1.12
Стандартный корм и стоматологическая жвачка	1.24	0.01	8.04	0.72
Стандартный корм и стоматологическая жвачка с миртом	1.20	-0.01	8.27	0.79

5

ССЫЛКИ

Hennet P, Servet E, Salesse H, Soulard Y: Evaluation of the Logan and Boyce Plaque 5 Index for the Study of Dental Plaque Accumulation in Dogs. Res Vet Sci, 80, 175-180, 2006.

10

Pratten, J., Smith, A.W. and Wilson, M. (1998) Response of single species biofilms and microcosm dental plaques to pulsing with chlorhexidine. J Antimicrob Chem 42, 453-459.

Формула изобретения

1. Пероральная композиция для применения в целях предупреждения или лечения гингивита у кошки или собаки, содержащая в качестве активного компонента лист мирта.

15

2. Композиция по п.1, где мирт уменьшает, ингибирует или контролирует приводящие к заболеванию факторы, вызванные налетом и/или зубным налетом в ротовой полости кошки или собаки.

20

3. Композиция по п.1, где мирт изменяет бактериальное содержание зубного налета в ротовой полости кошки или собаки.

4. Композиция по п.3, где мирт изменяет бактериальное содержание посредством уменьшения бактериального содержания.

25

5. Композиция по п.1, где мирт улучшает состояние зубного налета, имеющегося в ротовой полости кошки или собаки.

6. Композиция по п.1, где мирт ингибирует или уменьшает воспалительные протеазы и/или патогенные бактерии в зубном налете.

30

7. Композиция по п.6, где патогенные бактерии включают образующие черный пигмент анаэробы.

8. Композиция по п.6, где патогенная бактерия включает *Peptostreptococcus*.

9. Композиция по п.1, где мирт представляет собой *Myrtus communis*.

35

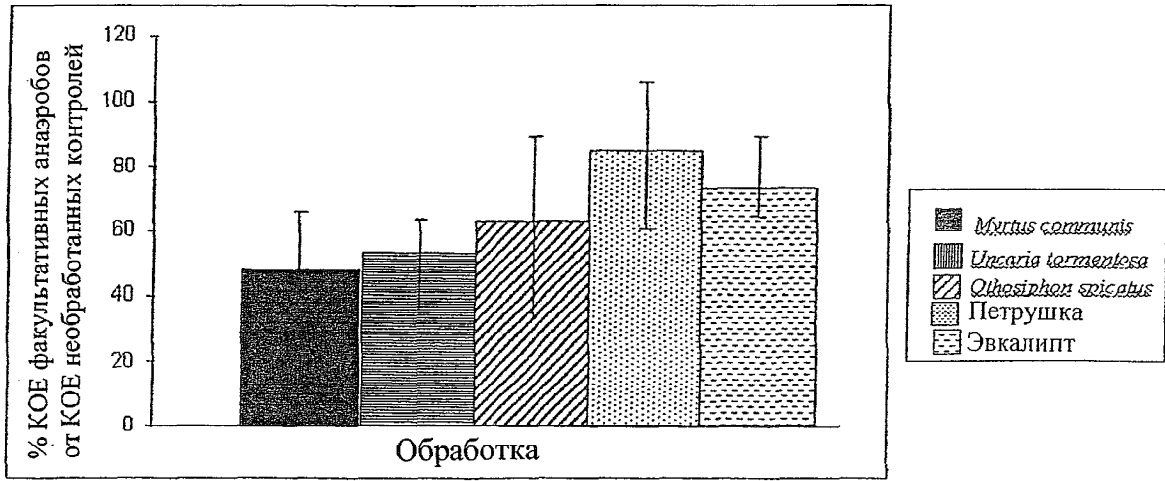
10. Композиция по п.1, где мирт присутствует в концентрации от 0,1 мас.% до 20 мас.% от композиции.

11. Композиция по п.1, где композиция включается в продукт питания.

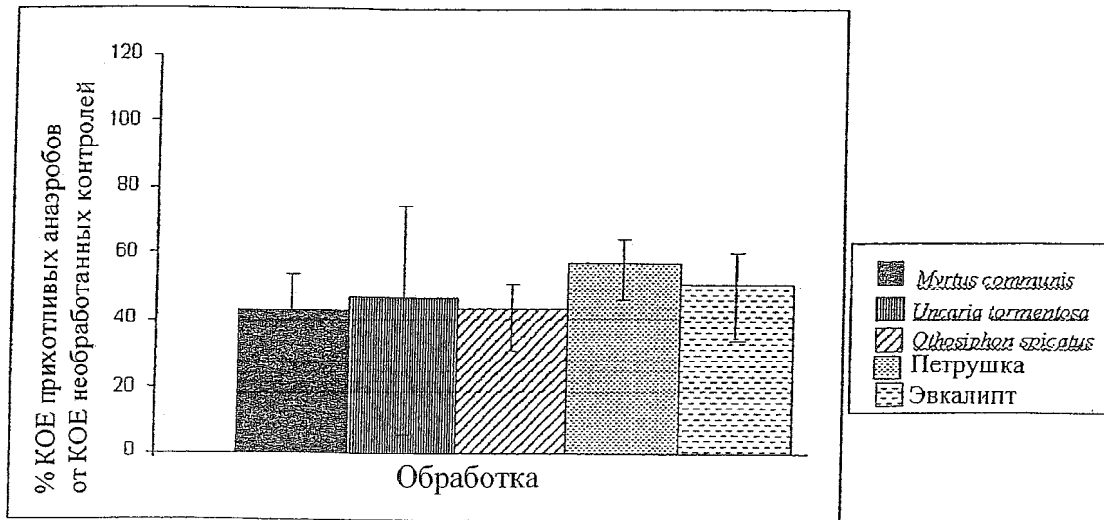
40

45

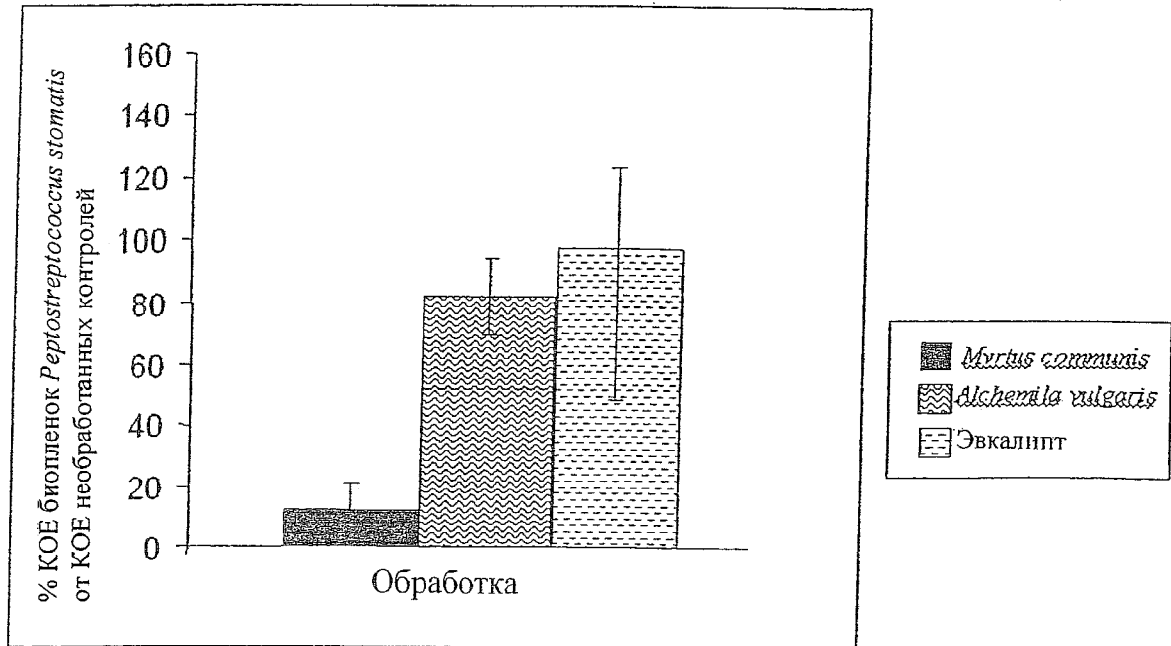
50



ФИГ.1



ФИГ.2



ФИГ.3