



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2020 00678**

(22) Data de depozit: **29/10/2020**

(41) Data publicării cererii:
30/03/2021 BOPI nr. **3/2021**

(71) Solicitant:

- UNIVERSITATEA DIN BUCUREȘTI,
ȘOS.PANDURI NR. 90, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
- INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE
DEZVOLTARE PENTRU FIZICA
MATERIALELOR (INCDFM),
STR.ATOMIȘTILOR, NR.405A, CP.MG-7,
MĂGURELE, IF, RO;
- UNIVERSITATEA POLITEHNICA DIN
BUCUREȘTI, SPLAIUL INDEPENDENȚEI
NR.313, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:

- LUPȘA MĂDĂLINA, STR. STRĂMOȘILOR
NR.8, BL.P20, SC.A, AP.5, ET.1, SECTOR 6,
BUCUREȘTI, B, RO;
- POPA MARCELA,
STR. GEORGE VĂLSAN, NR.6, BL.65, SC.2,
AP.99, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO;

- CHIFIRIUC MARIANA CARMEN,
STR. COSTACHE STAMATE NR. 5, BL. A8,
SC. 1, ET. 9, AP. 37, SECTOR 4,
BUCUREȘTI, B, RO;
- MĂRUȚESCU LUMINIȚA GABRIELA,
ALEEA LT. GHEORGHE STĂLPEANU,
NR.2, BL.2, SC.1, ET.3, AP.8, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- BĂDICĂ PETRE, BD. DINICU GOLESCU
NR. 37, SC. B, ET. 3, AP. 48, SECTOR 1,
BUCUREȘTI, B, RO;
- BATALU NICOLAE- DAN,
ALEEA POLITEHNICII NR. 4, BL. 4, SC. B,
ET. 4, AP. 30, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
- GRIGOROȘCUȚĂ MIHAI ALEXANDRU,
STR.VALEA OLTULUI NR.24, BL.D31, SC.B,
ET.1, AP.20, SECTOR 6, BUCUREȘTI, B,
RO;
- BURDUȘEL MIHAIL, BVD.UNIRII, NR.64,
BL.K4, SC.2, ET.2, AP.39, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
- ALDICA GHEORGHE VIRGIL,
ALEEA RAMNICEI, NR.2, BL.M6, AP.66,
SECTOR 6, BUCUREȘTI, B, RO

(54) **APĂ DE GURĂ PE BAZĂ DE CLORHEXIDINĂ ȘI MgB₂ CA
INGREDIENTE ACTIVE, CU EFECT SINERGIC ÎMPOTRIVA
COLONIZĂRII MICROBIENE ȘI FORMĂRII PLĂCII DENTARE**

(57) Rezumat:

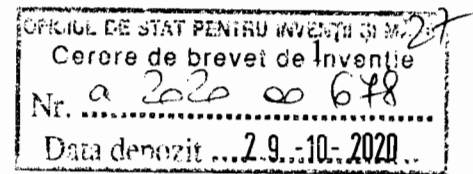
Invenția se referă la un procedeu de obținere a unui produs cu efect inhibitor antibacterian utilizat ca apă de gură și/sau soluție dezinfectantă pentru proteze dentare. Procedeu, conform invenției, constă în amestecarea unui material biocompatibil și biodegradabil de tip pulbere de MgB₂, conținând faza principală MgB₂ și fazele secundare MgO, respectiv, Mg, în raport în greutate MgB₂:MgO:Mg de 97:1,8:1,2 cu 10 μg/ml o soluție

comercială de apă de gură având un conținut de 0,2% gr/vol clorhexidină, rezultând un produs antibacterian cu eficiență sinergică față de colonizarea bacteriană și a formării biofilmelor în cavitatea orală.

Revendicări: 2
Figuri: 1

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).





Descrierea brevetului de invenție

Apă de gură pe bază de clorhexidină și MgB₂ ca ingrediente active, cu efect sinergic împotriva colonizării microbiene și formării plăcii dentare

elaborat de

Lupșa Mădălina, Popa Marcela, Chifiriuc Mariana Carmen, Măruțescu Luminița Gabriela, Bădică Petre, Batalu Nicolae-Dan, Grigoroșcuță Mihai-Alexandru, Burdușel Mihail, Aldica Gheorghe Virgil

1. Stadiul tehnicii

Prezenta invenție se referă la obținerea și demonstrarea eficienței unei noi rețete de apă de gură cu clorhexidină și MgB₂ ca ingrediente active, care să inhibe dezvoltarea bacteriilor patogene la nivelul cavității orale, contribuind astfel la menținerea stării de sănătate a cavității bucale.

Afecțiunile dentare sunt cele mai comune probleme de sănătate, iar evenimentul primar care contribuie la inițierea patologiei dentare este formarea plăcii bacteriene. The *Global Burden of Disease Study*, 2016 estimează că afecțiunile dentare afectează cel puțin 3,58 de miliarde de persoane din întreaga lume, cea mai frecventă patologie fiind cariogeneza.

Cavitatea bucală oferă un micromediu adecvat ce favorizează colonizarea și dezvoltarea bacteriilor. Saliva prezintă un pH optim pentru dezvoltarea bacteriilor, cuprins între 6,5-7,5. Cu ajutorul salivei bacteriile sunt hidratate și dobândesc substanțele nutritive necesare metabolismului (Lim și colab., 2017, *Theranostics*, 7(17), 4313–4321). Saliva are un rol important și în apărarea organismului împotriva agenților patogeni datorat conținutului de factori antimicrobieni, precum peptidele antimicrobiene, lizozimul, lactoferina etc. Temperatura de 37 °C oferă de asemenea un habitat propice dezvoltării microbiene (Lim și colab., 2017, *Theranostics*, 7(17), 4313–4321).

Au fost identificate o varietate de filumuri și genuri bacteriene, care formează microbiomul oral și care colonizează suprafețele dentare, gingiile, suprafața linguală, obrații, buzele, palatul dur și moale (Viganò și colab., 2018, *Acta Scientific Microbiology*, 1.8, 17-22). Suprafața dinților reprezintă principalul situs de formare a plăcii dentare. Etapele de formare a plăcii bacteriene sunt: aderența, proliferarea, formarea de microcolonii, formarea biofilmului și maturizarea acestuia (Wolf și Hassell, 2006, *Georg Thieme Verlag KG*, 24-30). Primii colonizatori sunt speciile aerobe sau facultativ anaerobe, care consumă rapid oxigenul, rezultând un mediu anaerob (Lazăr și colab., 2017, *IntechOpen* DOI: 10.5772/intechopen.69959).

Microbiota orală diferă de la individ la individ și se diversifică de la primele ore după naștere, continuând odată cu înaintarea în vârstă. La nivelul cavității bucale sunt prezente microorganisme de tip *Archaea* (microorganisme metanogene), *Bacteria* (*Absconditabacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Chlamydiae*, *Chlorobi*, *Chloroflexi*, *Cyanobacteria*, *Firmicutes*, *Fusobacteria*, *Gracilibacteria*, *Proteobacteria*, *Saccharibacteria*, *Spirochaetes*, Synergistetes, WPS-2) (Chen și colab., 2010, *Database*, Vol. 2010, Article ID baq013, doi: 10.1093/database/baq013), *fungi* care aparent sunt predominanți la nivelul cavității orale (*Candida*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* și *Cryptococcus*) (Bucur Popa, 2015, *Teză de doctorat*, București), *protozoare* (*Entamoeba gingivalis* și *Trichomonas tenax*) (Bucur Popa, 2015).

Placa bacteriană se dezvoltă excesiv, ca urmare a igienei orale necorespunzătoare și a unui stil de viață nesănătos: spre exemplu consumul crescut de carbohidrați permite dezvoltarea bacteriilor cariogene, precum *Streptococcus mutans*. Înaintarea în vârstă contribuie la modificarea microbiotei orale prin faptul că pierderea danturii și înlocuirea acesteia cu proteze orale din diferite materiale favorizează colonizarea cu tulpini patogene.

Eficiențizarea și revizuirea produselor pentru tratamentele stomatologice cu ajutorul unor noi ingrediente active reprezintă o posibilă soluție și prezenta invenție se încadrează în această categorie.

Brevetul identifică și propune un produs ce poate fi utilizat ca apă de gură și/sau soluție dezinfectantă pentru proteze dentare, ce conține un amestec de clorhexidină și diborură de magneziu (MgB_2) ca ingredient activ cu eficiență sinergică față de creșterea planctonică și sub formă de biofilme, în special a bacililor Gram pozitivi și a levurilor.

2. Problema tehnică rezolvată de invenție

Prevenirea și combaterea colonizării microbiene și formării biofilmelor în cavitatea orală este o problemă de interes general, căutarea și aplicarea unor noi substanțe active, cu activitate antibacteriană devenind o prioritate. Mai mult, utilizarea necontrolată a antibioticelor a condus la creșterea constantă a ratei de rezistență la antibiotice, care în prezent afectează și reprezentanții microbiotei orale, mulți agenți patogeni bacterieni orali prezentând rezistență multiplă la antibiotice (MDR). Rezistența genetică este amplificată de rezistența fenotipică a celulelor microbiene incluse în biofilmul plăcii dentare. Pe de altă parte, rata introducerii în terapie a unor noi medicamente cu efect antibiotic este net inferioară ratei de selecție a unor noi tulpini bacteriene rezistente (Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice

L.B., Scheld M., Spellberg B., Bartlett J. 2009 Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 48 1–12).

Pe de altă parte, administrarea unor medicamente pentru anumite boli sistemice sau împotriva unor afecțiuni dentare (antibioticele administrate în cazul periodontitei) poate contribui la apariția unor bacterii orale rezistente la antibiotice, necesitând dezvoltarea de noi soluții pentru prevenirea și tratarea afecțiunilor cavității orale cu implicarea plăcii dentare. Clorhexidina ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$) a fost introdusă ca agent antimicrobian în tratamentele stomatologice în 1960, fiind adesea utilizată ca ingredient activ în apa de gură, mai ales sub formă de digluconat în concentrație de 0,2 % și 0,12 % (Hoffmann și colab., 2001, *Clin. Oral Investig.*, 5, 89–95; Cieplik și colab., 2019, *Front. Microbiol.*, 10, 587). Chlorhexidina are atât proprietăți bacteriostatice, cât și bactericide, fiind recomandată în afecțiunile periodontale, pentru curățarea și protecția gingiilor. Clorhexidina inhibă, de asemenea, dezvoltarea plăcii dentare (Schroder și colab., 1969, *Hans Huber*, Berlin, 145-172; Loe și colab., 1972, *Scand. J. Dent Res.* 80(1), 1-9; Vandana și colab., *Intern. J. Adv. Res.* (2016), 4(7), 1321-1328). Timpul de acțiune recomandat este de 30 sau 60 de secunde, fiind determinat de rata de adsorbție a antisepticelor pe suprafețele orale (50 % din cantitatea de clorhexidină se adsoarbe în 15 secunde, însă rata de adsorbție poate diferi de la un individ la altul) (Van der Weijden și colab., 2005, *J. Clin. Periodontol.* 32(1), 89-9).

Diborura de magneziu (MgB_2) sub formă de pulbere, corp solid sau acoperire prezintă activitate antibacteriană [RO133974-A0], inhibă colonizarea microbiană și formarea biofilmelor microbiene. Testele de laborator pe microorganisme izolate de la pacienți cu diferite patologii orale recomandă MgB_2 ca ingredient activ ce poate fi utilizat ca alternativă sau împreună cu substanțele cunoscute pentru obținerea unor noi produse cu eficiență sporită, utilizate în tratamentele stomatologice.

Invenția propune o rețetă de apă de gură pentru uz stomatologic în care ingredientele active sunt un amestec de clorhexidină și MgB_2 cu eficiență ridicată, datorată efectului sinergic, împotriva colonizării și formării biofilmelor microbiene.

3. Avantajele invenției în raport cu soluțiile curente

Avantajele invenției în raport cu **soluțiile curente existente** decurg din:

- Adăugarea MgB_2 ca ingredient activ în apa de gură este propusă pentru prima dată și conduce la obținerea unui efect inhibitor antibacterian de sine stătător, dar mai ales sinergic cu cel al clorhexidinei, care (i) va preveni în mod eficient colonizarea și formarea biofilmului plăcii dentare și (ii) va diminua rezistența bacteriilor componente ale plăcii dentare la antisepticele clasice;

- MgB_2 este un material biodegradabil și biocompatibil.

4. Prezentarea pe scurt a figurilor

Se dau în continuare câteva exemple de ilustrare ale invenției pe baza Fig. 1 și Tabelului 1, în care:

- Fig. 1 reprezintă spectrul de difracție de raze X pentru pulberea de MgB_2 . Pulberea conține faza majoritară MgB_2 (faza 1) și faze secundare de tip MgO (faza 2) și Mg (faza 3) în raporturile $MgB_2:MgO:Mg = 97 : 1,8 : 1,2$ % gr.

- Tabelul 1 prezintă valorile CMI și CMEB obținute pentru MgB_2 în soluție, apă de gură comercială cu clorhexidină (CHL) și pentru amestecul de apă de gură cu clorhexidină și MgB_2 (CHL + MgB_2).

5. Prezentarea în detaliu a cel puțin unui mod de realizare al invenției cu referire la figuri

Pulberea de MgB_2 (Fig. 1), conținând faza principală MgB_2 (97 % gr.) și două faze secundare MgO (1,8 % gr.) și Mg (1,2 % gr.), a fost amestecată cu apa de gură comercială cu clorhexidină (0,2 % gr./vol.), la o concentrație de 10 $\mu\text{g/ml}$. Menționăm faptul că fazele secundare Mg și MgO sunt materiale biocompatibile și biodegradabile. Ca referințe s-au utilizat apa de gură și o soluție de apă cu adaos de pulbere de MgB_2 cu concentrația 10 $\mu\text{g/ml}$. Pentru testarea produselor, *apa de gură cu clorhexidină* și, respectiv, *amestecul de apă de gură și MgB_2* au fost diluate (10 diluții zecimale seriale, plecând de la o soluție stoc de clorhexidină, diluată 1/500 și, respectiv, o soluție de diborură de magneziu cu concentrația de 10 mg/ml, în amestec de 1:1) în mediu lichid repartizat în microplăci cu 96 de godeuri. Ulterior, godeurile conținând diferite diluții zecimale au fost însămânțate cu suspensii bacteriene cu densitatea de 10^6 UFC/ml. Plăcile au fost incubate la temperatura de 37 °C pentru 24 de ore. Absorbanța fiecărei probe a fost citită la spectrofotometru, la lungime de undă de 600 nm, pentru stabilirea valorii concentrației minime inhibitorii (CMI). Ulterior, pentru determinarea concentrației minime de eradicare a biofilmului (CMEB) au fost parcurse următoarele etape: golirea conținutului godeurilor, spălare cu apă fiziologică sterilă pentru a îndepărta bacteriile neadherente, fixare timp de 5 minute cu metanol absolut, colorare cu cristal violet timp de 15 minute, clătire abundentă cu apă de robinet, repunere în suspensie cu acid acetic 33%, citirea absorbției la 490 nm. Toate testele au fost realizate în duplicat.

Valorile CMI și CMEB pentru tulpinile bacteriene puse în contact cu soluția apoasă de MgB₂, apa de gură cu clorhexidină și amestecul dintre acestea sunt prezentate în Tabelul 1.

Valorile CMI obținute prin testarea acțiunii MgB₂ asupra diferitelor tulpini bacteriene au relevat o activitate inhibitorie asupra streptococilor (0,0009 mg/ml), levurilor (0,00078 mg/ml) și asupra bacililor Gram negativi non-fermentativi (0,0039 mg/ml). Bacilii Gram pozitivi au fost sensibili la concentrații mai ridicate, de 0,31 mg/ml, în timp ce enterobacteriile la o concentrație de 0,15 mg/ml, diferențele între valorile CMI datorându-se, cel puțin parțial, structurii diferite a peretelui celular microbial la diferite microorganisme.

Valorile CMI obținute pentru apa de gură comercială cu clorhexidină (0,00005%) au indicat o eficiență crescută în cazul streptococilor. Sensibilitatea bacililor Gram pozitivi și a levurilor la această soluție a fost observată la concentrația de 0,0001%, în timp ce enterobacteriile și bacilii Gram negativi non-fermentativi au fost sensibili la o concentrație mai mare de clorhexidină, respectiv de 0,0002%.

În ceea ce privește rezultatele CMI obținute pentru amestecul de MgB₂ + clorhexidină, valorile obținute au relevat faptul că dintre toate grupurile bacteriene testate cel mai sensibil grup a fost cel al bacililor Gram pozitivi (0,0005% + 1,25 mg/ml), urmat de grupul levurilor (0,002% + 5 mg/ml), în timp ce grupurile de bacili Gram negativi non-fermentativi, enterobacterii și streptococi au fost mai rezistente la acțiunea amestecului de MgB₂ și CLH (0,0004% + 10 mg/ml).

Valorile CMEB au fost egale cu valorile CMI pentru MgB₂ în soluție și apa de gură cu clorhexidină, sau au indicat chiar valori mai mici decât cele CMI pentru amestecul dintre cele două soluții, sugerând că substanțele testate au un potențial anti-biofilm ridicat, iar prezența, în amestec, de clorhexidină+MgB₂ în apa de gură are efect sinergic antimicrobian.

Prin urmare, invenția propusă poate fi utilizată ca apă de gură, în tratamentele stomatologice, dar și ca soluție dezinfectantă pentru protezele mobile, pentru a evita colonizarea microbială și formarea biofilmelor formate de bacterii precum:

- i. bacili Gram negativi non-fermentativi din genurile *Pseudomonas* și *Acinetobacter* (predominant) *Burkholderia*, *Chryseomonas*, *Agrobacterium* și *Pseudoxanthomonas*;
- ii. bacili Gram negativi fermentativi aparținând genurilor *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Ewingella*, *Raoultella*, *Serratia*, *Pantoea*, *Pasteurella*, *Vibrio* și *Aeromonas*;
- iii. bacili Gram pozitivi aparținând genurilor *Actinomyces* și *Bacillus* (predominant), *Lysinibacillus* și *Corynebacterium*;
- iv. coci Gram pozitivi aerobi din genurile *Staphylococcus* (predominant), *Micrococcus*;
- v. coci Gram pozitivi anaerobi reprezentați de genurile *Streptococcus*, *Enterococcus* și *Aerococcus*;

- vi. alte bacterii anaerobe din genurile: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Gemella*, *Gardnerella*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* și *Leuconostoc*;
- (vii) tulpinile levurice aparținând predominant genului *Candida* și *Magnusiomyces*.

Aplicarea în diferite aplicații stomatologice/orale va ține cont de:

1. Concentrațiile minime inhibitorii ale MgB₂ față de tulpinile testate sunt cuprinse între 0,009 și 0,31 mg/ml, iar cele de eradicare ale biofilmului între 0,009 și 0,625 mg/ml.
2. Concentrațiile minime inhibitorii ale amestecului (MgB₂ : apă de gură comercială cu clorhexidină) față de tulpinile testate sunt cuprinse între (0,00005% : 1,25 mg/ml) și (0,0004% : 10 mg/ml), iar cele de eradicare ale biofilmului între (0,00000039% : 0,009 mg/ml) și (0,0004% : 10 mg/ml).

6. Modul în care invenția este susceptibilă de a fi aplicată industrial

Amestecurile (soluțiile) lichide, geluri etc., pe bază de MgB₂, care prin aplicarea acestora pe suprafețele orale scad capacitatea de colonizare microbiană și prezintă o activitate eficientă împotriva formării biofilmelor microbiene, se pot adapta la diferite aplicații în stomatologie (curățarea suprafețelor orale, dezinfectare, tratarea infecțiilor periodontale etc.) sau pentru igiena bucală personală și dezinfectarea protezelor dentare.

7. Revendicările invenției

1. Apa de gura și/sau soluție dezinfectantă pentru aplicații în stomatologie, igiena orală și dezinfectarea protezelor dentare, caracterizată prin aceea că are ca ingrediente active cu efect cumulativ / sinergic împotriva colonizării microbiene și formării plăcii dentare clorhexidina și MgB₂.
2. Metoda de obținere a produsului prezentat la punctul 1 este caracterizată prin aceea că se amestecă pulberea de MgB₂ cu apa de gură comercială (10 μg/ml) ce conține clorhexidina (0,2 % gr/vol).

București / Măgurele, 15 Octombrie, 2020

Tabelul 1. Valorile CMI și CMEB obținute pentru MgB₂ în soluție, apă de gură comercială cu clorhexidină (CHL) și pentru amestecul de apă de gură cu clorhexidină și MgB₂ (CHL + MgB₂).

Grup de microorganisme	MgB ₂ / H ₂ O		CHL		CHL + MgB ₂	
	CMI (A 600 nm)	CMEB (A 490 nm)	CMI (A 600 nm)	CMEB (A 490 nm)	CMI (A 600 nm)	CMEB (A 490 nm)
Enterobacteriaceae	0,15 mg/ml	0,078 mg/ml	0,0002 %	0,0002%	0,0004% 10 mg/ml	0,0000039% 0,009 mg/ml
Bacili Gram-negativi nonfermentativi	0,039 mg/ml	0,009 mg/ml	0,0002%	0,0002%	0,0004% 10 mg/ml	0,0000078% 0,039 mg/ml
Bacili Gram-pozitivi	0,31 mg/ml	10 mg/ml	0,0001%	0,0002%	0,00005% 1,25 mg/ml	0,0004% 10 mg/ml
Streptococi	0,009 mg/ml	10 mg/ml	0,00005%	0,0000125%	0,0004% 10 mg/ml	0,00005% 1,25 mg/ml
Levuri	0,078 mg/ml	0,31 mg/ml	0,0001%	0,0004%	0,0002% 5 mg/ml	0,0004% 10 mg/ml
Bacterii anaerobe	0,31 mg/ml	0,625 mg/ml	-	-	-	-

Notă! Identificarea de certitudine (prin tehnica MALDI TOF MS) a tulpinilor bacteriene izolate de la pacienți a evidențiat:

(i) bacili Gram negativi non-fermentativi de tip *Pseudomonas* și *Acinetobacter* (predominant) *Burkholderia*, *Chryseomonas*, *Agrobacterium* și *Pseudoxanthomonas*; bacili Gram negativi fermentativi de tip *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Ewingella*, *Raoultella*, *Serratia*, *Pantoea*, *Pasteurella*, *Vibrio* și *Aeromonas*.

(ii) bacili Gram pozitivi de tip *Actinomyces* și *Bacillus* (predominant), *Lysinibacillus* și *Corynebacterium*.

(iii) cocii Gram pozitivi aerobi de tip *Staphylococcus* (predominant), *Micrococcus*; cocii Gram pozitivi anaerobi au fost reprezentați de genurile *Streptococcus*, *Enterococcus* și *Aerococcus*.

(iv) bacterii anaerobe: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Propionibacterium*, *Gemella*, *Gardnerella*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* și *Leuconostoc*.

(v) Tulpinile levurice au aparținut predominant genului *Candida* și *Magnusiomyces*.

(vii) tulpinile levurice aparținând predominant genului *Candida* și *Magnusiomyces*.

7. Revendicările invenției

1. Apa de gura si/sau soluție dezinfectantă pentru aplicații în stomatologie, igiena orală și dezinfectarea protezelor dentare, caracterizată prin aceea că are ca ingrediente active cu efect cumulativ / sinergic împotriva colonizării microbiene și formării plăcii dentare clorhexidina și MgB_2 .
2. Metoda de obținere a produsului prezentat la punctul 1 este caracterizată prin aceea că se amestecă pulberea de MgB_2 cu apa de gura comercială (10 $\mu\text{g/ml}$) ce conține clorhexidina (0,2 % gr/vol).

București / Măgurele, 15 Octombrie, 2020

Figuri explicative pentru invenție

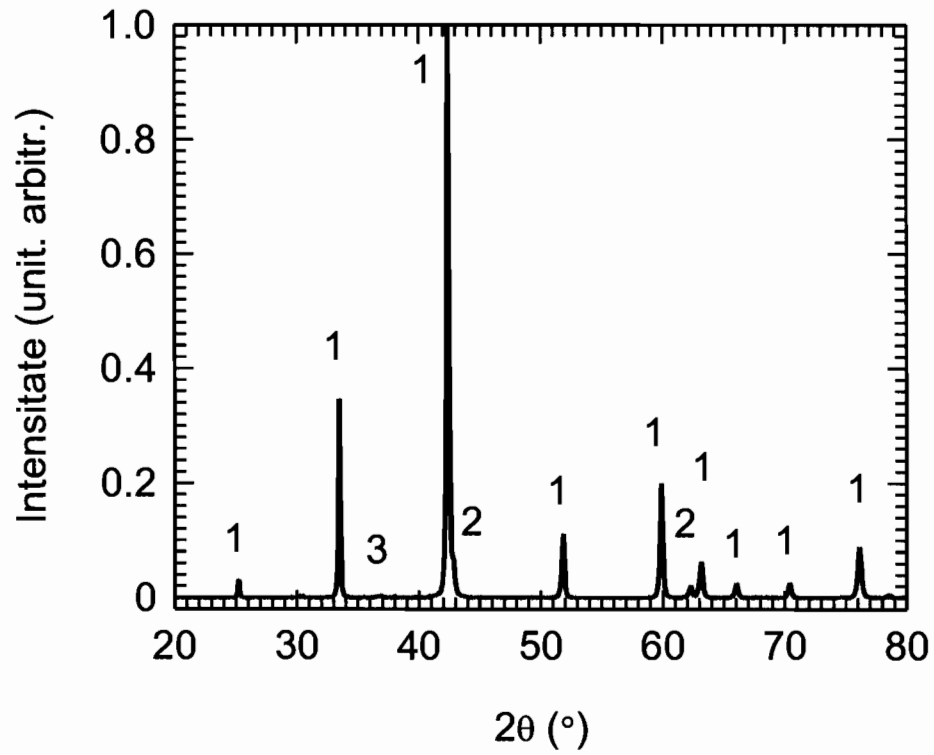


Fig. 1