



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00680

(22) Data de depozit: 25/10/2022

(41) Data publicării cererii:
28/02/2023 BOPI nr. 2/2023

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN
BUCUREȘTI, STR.DIONISIE LUPU NR.37,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO

(72) Inventatori:
• MITITELU MAGDALENA,
STR. MUSCELULUI NR. 84B, CÂMPINA,
PH, RO;
• STANCU ALINA IONELA,
STR.PRINCIPALĂ, NR.136, SAT FRASIN
DEAL, COMUNA COBIA, DB, RO;
• OPREA ELIZA, STR.BREBU, NR.4,
BL.T11, SC.1, ET.1, AP.9, SECTOR 2,
BUCUREȘTI, B, RO;
• DIȚU LIA-MARA, BD.REPUBLICII NR.183,
BL.8C1, AP.31, PLOIEȘTI, PH, RO;

• BULEANDRĂ MIHAELA,
STR.DUMBRAVA NOUĂ, NR.31, BL.P47,
SC.3, ET.1, AP.69, SECTOR 5,
BUCUREȘTI, B, RO;
• BADEA IRINEL ADRIANA,
STR.PRIVIGHETORILOR, NR.30,
DOMNEȘTI, IF, RO;
• DINU-PÎRVU CRISTINA ELENA,
STR.GHEORGHE LAZĂR NR.10, ET.1,
SECTOR 1, BUCUREȘTI, B, RO;
• DRĂGĂNESCU DOINA,
STR.ANASTASIE PANU, NR.30, BL.A16,
SC.B, ET.2, AP.45, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• GHICA MIHAELA VIOLETA,
CALEA CRÂNGAȘI NR.26-28, BL.48-49,
SC.A, ET.2, AP.4, SECTOR 6, BUCUREȘTI,
B, RO;
• JINGA VIOREL, BD.DECEBAL, NR.13,
BL.S15, SC.2, ET.4, AP.31, SECTOR 3,
BUCUREȘTI, B, RO;
• FICAI ANTON, STR. RAHOVEI NR. 30-32,
SC. 2, ET. 1, AP. 11, BRAGADIRU, IF, RO

(54) COMPOZIȚIE PENTRU PASTĂ DE DINȚI PLURIVALENTĂ
CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL β -CICLODEXTRINEI
CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE

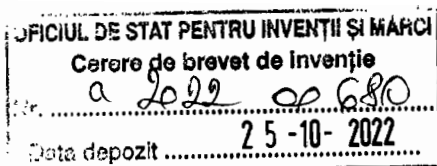
(57) Rezumat:

Invenția se referă la o compoziție pentru pastă de dinți cu principii active naturale destinată igienei cavității bucale, având acțiune remineralizantă, antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, imunomodulatoare, calmantă, cicatrizantă, de reducere a tartrului cu xilitol și de albire a smalțului dentar cu bicarbonat de sodiu. Compoziția de pastă de dinți conform invenției este constituită prin asocierea glicerinei 96% cu carboximetilceluloză sodică, propilenglicol, apă deionizată, bicarbonat de sodiu, carbonat de calciu, tensidă de cocos,

xilitol, complex de incluziune al β - ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai, în următorul raport de asociere exprimat în părți în greutate: 16...18: 0,9...1,1: 5...10: 23.5...28,5: 0,4...0,5: 37...39: 0,5...0,6: 3...3,5: 0,8...1: 0,8...1: 0,8...1: 0,8...1: 0,8...1.

Revendicări: 1
Figuri: 8





COMPOZIȚIE PENTRU PASTĂ DE DINȚI PLURIVALENTĂ CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL β -CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE

20

Invenția de față se referă la o compoziție pentru pastă de dinți cu principii active naturale (tensidă de cocos, xilitol, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai) destinată igienei cavității bucale, cu acțiune remineralizantă, antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, imunomodulatoare, calmantă, cicatrizantă, reducerea tartrului (xilitol) și de albire a smalțului dentar (bicarbonat de sodiu).

Sunt cunoscute diverse paste de dinți cu extracte naturale utilizate pentru prevenirea sau tratarea diverselor afecțiuni dentare și gingivale: PASTĂ DE DINȚI CU EXTRACT DE MUȘEȚEL BIO LIFE CARE®, PELL-AMAR, PASTĂ DE DINȚI PENTRU ALBIREA DINTILOR CU EXTRACTE NATURALE DE PLANTE ȘI LĂMÂIE RIZES, ECODENTA PASTĂ DE DINȚI CU EXTRACT DE GALBENELE PENTRU DINȚI SENSIBILI, PASTĂ DE DINȚI FĂRĂ FLUOR CU CEAI VERDE ȘI MENTĂ URTEKRAM, etc.

Descriere: Invenția se referă la o compoziție pentru pastă de dinți destinată igienei cavității bucale, ce constă în aceea că este constituită din asocierea glicerinei 96% cu carboximetilceluloză sodică, propilenglicol, apă deionizată, bicarbonat de sodiu, carbonat de calciu, tensidă, xilitol, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 16...18 : 0,9...1,1 : 5...10 : 23,5...28,5 : 0,4...0,5 : 37...39 : 0,5...0,6 : 3...3,5 : 0,8...1 : 0,8...1 : 0,8...1 : 0,8...1 : 0,8...1.

Principalele avantaje ale compoziției pentru pasta de dinți plurivalentă cu uleiuri volatile, conform invenției, sunt următoarele:

- prin asocierea principiilor naturale se obține o acțiune antibacteriană și antifungică eficientă pentru igiena cavității bucale (complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai);

- un efect antiinflamator și cicatrizant semnificativ (complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai);

- efect imunomodulator prin mecanisme nespecifice (complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai);

- o acțiune calmantă și anestezică evidentă de la prima utilizare (complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin);

- o senzație de prospețime și un miros plăcut al respirației (complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai);

- o acțiune remineralizantă a smalțului dentar și neutralizantă a acidității din cavitatea bucală (xilitol, carbonat de calciu);

- o acțiune de albire a smalțului dentar și neutralizantă a acidității din cavitatea bucală (bicarbonat de sodiu);

- o toleranță și o capacitate de curățare bună (tensida de cocos), efect antitartru (xilitol).

Această formulă pentru pastă de dinți îmbogățește gama produselor farmaceutice cu principii active (majoritar, as zice, nu?) naturale utilizate în tratamentul afecțiunilor dentare și gingivale, precum și pentru întreținerea igienei cavității bucale, prin aceea că se obține prin asocierea unor produse naturale, fiecare cu efecte cunoscute asupra organismului uman: tensidă de cocos, xilitol, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai.

Acțiunea compoziției pentru pasta de dinți cu uleiuri volatile este determinată în principal de principiile naturale care intră în compoziția sa:

Tensida de cocos este o tensidă blândă, cu potențial iritativ foarte scăzut, derivată în principal din ulei de cocos și face parte din familia betainelor. Nu irită mucoasa și membranele, este potrivită în aplicații atât pentru adulți cât și pentru copii sau bebeluși. Tensida de cocos din oferta Elemental are un grad de maximă puritate. Proprietăți organoleptice: pudră albă inodoră, ușoară, pH diluat la 10% în apă 4,5 - 5,5. Ingrediente (INCI): cocamidopropyl betaine. Ingredient aprobat pentru produsele de igienă și îngrijire bio certificate. Dozaj indicativ pentru pastă de dinți 0,3 - 0,7% (m/m). Ajută la procesul de curățare a cavității bucale. S-a utilizat la preparare produsul natural Tensida de cocos de la firma Elemental.

19

Xilitolul este o substanță albă cristalină, are gustul foarte asemănător cu cel al zahărului. Se regăsește în natură, în fibrele multor fructe, legume, cereale sau scoarța unor copaci. Studii clinice au evidențiat faptul că xilitolul este potrivit ca îndulcitor din punct de vedere al sănătății dinților deoarece este un ingredient activ anticarie și antitartru. Este un produs ce poate fi utilizat în siguranță de adulți și copii deopotrivă. Structura chimică a xilitolului împiedică metabolizarea unor bacterii. Xilitolul reduce aciditatea din cavitatea bucală, împiedică procesele de fermentare, reduce formarea plăcii dentare, ameliorează uscăciunea cavității bucale, ajută în eliminarea bacteriilor din cavitatea bucală, ajută la remineralizarea dinților. Este recomandat ca îndulcitor în produsele de igienă dentară, reduce formarea plăcii dentare, reduce aciditatea în cavitatea bucală, încurajează remineralizarea smalțului. Studiile pe animale au arătat că xilitolul poate crește absorbția calciului în sistemul digestiv, poate oferi protecție împotriva osteoporozei și întărește dinții. Xilitolul are și un rol important în apariția cariilor dentare.

S-a folosit la prepararea pastei de dinți plurivalente Xilitol de la firma Elemental, un produs de origine vegetală, cu gust similar cu cel al zahărului. Dozaj indicativ: 3-7% (m/m) în pastă de dinți.

Uleiul volatil de cuișoare a fost obținut prin antrenare cu vapori de apă timp de 4 ore, utilizându-se o instalație standard de tip Neo – Clevenger. Uleiul volatil a fost colectat și menținut la frigider (aprox. 4°C). Inflorescențele uscate de *Eugenia caryophyllata* din care a fost extras uleiul au fost achiziționate de la firma Solaris Plant S.R.L.

Complexul de incluziune al β - ciclodextrinei cu uleiul volatil de cuișoare: este de culoare albă cu miros de cuișoare (anexa 2, fig.8), solubil în apă și alcool.

Au fost testate inițial mai multe metode de încapsulare a uleiului volatil de cuișoare și-am aplicat-o pentru realizarea acestei forme farmaceutice pe cea care utilizează triturarea la mojar, iar eficiența la încapsulare în β - ciclodextrină a fost determinată spectrofotometric în conformitate cu datele de literatură. Eficiența încapsulării uleiului de cuișoare în β -ciclodextrină prin această metodă (triturare la mojar) a fost de 99,40%.

Determinarea compoziției chimice a uleiului volatil de *Eugenia caryophyllata* și a complexului cu β -ciclodextrină s-a realizat prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă (CG-MS). Aceeași metodă a fost aplicată și pentru celelalte uleiuri volatile utilizate. Se poate observa că diferențele obținute în ceea ce privește compoziția uleiului volatil de *Eugenia caryophyllata* și a complexului de incluziune al acestuia cu β -ciclodextrină sunt ne semnificative (anexa 2, tabel 2, figura 2 și 3).

18

Componentul majoritar al uleiului volatil de cuișoare, este eugenolul alături de β -cariofilen și acetatul de eugenil (anexa 2, tabel 2) care-i conferă proprietăți antiseptice, antimicrobiene, antivirale, antiinflamatoare, antioxidante, astringente, analgezice și anestezice recunoscute ceea ce face ca utilizarea sa în stomatologie să fie eficientă în tratarea unor afecțiuni ale cavității bucale precum și la calmarea durerilor dentare. Este cunoscută utilizarea uleiului volatil de cuișoare la prepararea unguentului gingival DENTOCALM folosit cu succes în stomatologie la tratarea durerilor dentare și gingivale, dar și la aromatizarea unor gume de mestecat datorită proprietăților antiseptice și de înlăturare a mirosurilor neplăcute din cavitatea bucală. Uleiul volatil de cuișoare este folosit în unele intervenții chirurgicale din cavitatea bucală (tratarea abceselor) datorită efectului său antiseptic și antimicrobian foarte intens.

Formarea complexului de incluziune (β -ciclodextrină și uleiul volatil de cuișoare) prezintă câteva avantaje: permite eliberarea controlată a componentelor sale, creșterea solubilitatea unor componente ale uleiului volatil în apă, previne volatilizarea și degradarea principiilor active din ulei.

Uleiul volatil de smirna (*Commiphora myrrha*) se remarcă prin proprietățile cicatrizante, antiinfecțioase și antiinflamatorii asupra pielii. Din cele mai vechi timpuri rășina de smirna a fost utilizată atât pentru aroma sa cât și pentru proprietățile remarcabile asupra corpului și spiritului. Foarte apreciată în lumea antică, folosită ca medicament de către chinezi, greci și egipteni, este menționată în Vechiul Testament (Exodul 30: 22-27) ca fiind utilizată în celebrările liturgice creștine. Smirna este un arbust nativ în Somalia și Etiopia ce crește până la 5 metri înălțime. Când scoarța este tăiată, arborele emană o rășină vâscoasă gălbuie, care odată uscată se distilă cu vapori de apă, astfel obținându-se uleiul volatil. Compușii principali din compoziția uleiului volatil (furanoeudesma-1,3-dienă, curzerena, eudesma-4(15),7-dien-1 β -ol, lindestren) (Anexa 2, tabel 3, fig. 4) determină o acțiune antiinfecțioasă, antimicotică, antivirală, parazitocidă intensă foarte importantă pentru unguentul cicatrizant. Uleiul volatil de smirna stimulează regenerarea pielii conform rezultatelor studiilor clinice, fiind indicat în tratarea infecțiilor gingivale, eczemelor, infecțiilor fungice, infecțiilor virale. Este un bun imunostimulator. În același timp, câteva studii clinice au arătat deja că uleiul volatil de smirna ar putea să amelioreze și unele forme ale cancerului de piele.

14

Atta

În prezent, smirna este utilizată în medicina tradițională Chineză, în Ayurveda, medicina Unani și medicina alopatică deopotrivă.

La prepararea compoziției pentru pasta de dinți plurivalentă s-a folosit uleiul volatil de smirnă bio, MAYAM, obținut prin distilare cu vapori de apă din oleorășina uscată de smirnă, produs cosmetic natural și organic, certificat Ecocert Greenlife în concordanță cu standardul ECOCERT disponibil la <http://cosmetics.ecocert.com>. Descriere: lichid de vâscozitate medie, culoare galben-marونیu, miros pregnant, cald și ușor dulceag, cu note lemnoase și de rășinoase.

Uleiul volatil de dafin (*Laurus nobilis*) este recunoscut pentru proprietățile sale antiseptice, antiinflamatoare și analgice, fiind folosit în aplicații topice în caz de micoze și infecții cutanate, dureri reumatismale și musculare. În cosmetică este utilizat pentru îngrijirea și igiena pielii și a părului, fiind tonifiant, antioxidant și purifiant. Componentii principali identificați prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă din uleiul volatil sunt: monoterpene (α -pinen, β -pinen, sabinen,), monoterpeneoli (terpinen-4-ol, α -terpineol, linalool), eugenol, metileugenol și β -cariofilen, (Anexa 2, tabel 4, fig. 5).

Numeroase studii clinice au demonstrat capacitatea excelentă a uleiului volatil de dafin de a acționa ca un antiseptic, antibacterian, antiviral, antifungic, dar și ca agent antiinflamator.

S-a folosit la prepararea compoziției pastei de dinți plurivalente uleiul esențial de dafin bio de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert Greenlife, obținut prin distilare cu vapori de apă din frunze de dafin. Descriere: lichid clar, galben pal, cu vâscozitate redusă și miros pregnant specific, erbaceu, condimentat, ușor camforos și dulceag.

Uleiul volatil de rozmarin (*Rosmarinus officinalis*) este cunoscut pentru activitatea antiinflamatorie, antifungică, în special pe tulpini de *Candida albicans* care adesea colonizează mucoasa orală și pot genera infecții virulente, dificil de tratat, antibacteriană.

Studii *in vivo* pe șoareci de laborator au dovedit un efect analgezic periferic și antiinflamator.

Componentii principali identificați prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă din uleiul volatil sunt: α -pinen, eucaliptol, camfor (compușii majoritari), camfen, sabinen, borneol, α -terpineol (Anexa 2, tabel 5, fig. 6).

16

15

Uleiul volatil de rozmarin este un antiseptic, antioxidant și antimicrobian natural puternic, activează microcirculația, are efect tonic și revitalizant, reduce congestiile. Studiile clinice au evidențiat un efect antibacterian și antifungic semnificativ.

La prepararea compoziției pentru pasta de dinți plurivalente s-a folosit uleiul volatil de rozmarin bio, MAYAM, obținut prin distilare cu vapori de apă a ramurilor tinere, proaspete ale plantei *Rosmarinus officinalis*, produs cosmetic natural și organic, certificat Ecocert Greenlife în concordanță cu standardul ECOCERT disponibil la <http://cosmetics.ecocert.com>. Descriere: lichid clar de culoare gălbuie, vâscozitate redusă, miros puternic, proaspăt, aromatic și ușor camforat, cu note lemnoase.

Uleiul volatil de arbore de ceai este un produs terapeutic cu o popularitate crescută în ultimii ani deoarece nu este iritant la nivel topic și prezintă acțiune antimicrobiană semnificativă inclusiv asupra unor tulpini cu rezistență crescută la terapia medicamentoasă.

Numeroase studii clinice de-a lungul timpului au demonstrat capacitatea excelentă a uleiului de arbore de ceai de a acționa ca un antiseptic, antibacterian, antiviral, antifungic, dar și ca agent antiinflamator. Terpenele din uleiul de arbore de ceai dau acestuia proprietăți antiseptice remarcabile de unde rezultă recomandarea acestuia pentru vindecarea rănilor și combaterea infecțiilor. Adăugat în apa de gură sau în pasta de dinți, îmbărsătează respirația, previne placa bacteriană și menține sănătatea gingiilor. Deoarece uleiul de arbore de ceai are capacitatea de a distruge bacteriile în timp ce calmează pielea inflamată, este ingredientul ideal pentru utilizarea într-o apă de gură sau pastă de dinți. S-a descoperit, de asemenea, reducerea sângerării gingiilor și a cariilor dentare. Australian Tea Tree Oil Industry Association a efectuat multe dintre studiile asupra uleiului de arbore de ceai, inclusiv unul în care dr. Kate Hammer a constatat că o gamă de bacterii orale, responsabile de cariile dentare, au fost eliminate de uleiul de arbore de ceai chiar și la o diluție scăzută.

Dintre principiile active prezente în uleiul de arbore de ceai sunt de menționat 1,8-cineol și terpinen-4-ol cu proprietăți insecticide, ultimul compus având și un puternic efect anihistaminic. Uleiul volatil de arbore de ceai (*Melaleuca alternifolia*) se obține prin distilarea cu vapori de apă a frunzelor și ramurilor tinerele arborelui de ceai. Uleiul de arbore de ceai este un ulei esențial, de culoare galben pal, cu un miros proaspăt de camfor.

S-a folosit la realizarea compoziției pentru pasta de dinți plurivalente uleiul esențial de arbore de ceai de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert Greenlife. Compuși principali identificați prin cromatografie de gaze cuplată cu

spectrometrie de masă sunt: α - și γ -terpinen, α -terpinolene, α -terpineol, terpinen-4-ol, p-cimen, γ -elemen, 1,8-cineol (eucaliptol), aromadendrene, (Anexa 2, tabel 6, fig. 7).

Asocierea tuturor acestor extracte naturale din formula pastei de dinți duce la obținerea unui efect remineralizant, regenerativ, calmant, antiinflamator și antimicrobian.

Avantajul formulei de obținere a pastei de dinți cu uleiuri volatile constă în aceea că acoperă toată gama de probleme legată de asigurarea unei igiene eficiente a cavității bucale având în același timp și proprietăți terapeutice: înlătură durerile dentare și gingivale, reduce sângerările gingivale prin efectul hemostatic al carbonatului de calciu care intră în compoziția bazei. Carbonatul de calciu și xilitolul conferă pastei de dinți și acțiune remineralizantă a smalțului. De asemenea, pasta de dinți are și o puternică acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană și cicatrizantă datorită asocierii uleiurilor volatile din formulă. În plus, xilitolul conferă și o acțiune antitartru.

Se prezintă în continuare mai multe exemple de realizare a invenției.

Exemplul 1. Compoziția pentru 100g pastă este următoarea: 17 g glicerină 96%, 1 g carboximetilceluloză sodică, 10 g propilenglicol, 23,5 g apă deionizată, 0,4g bicarbonat de sodiu, 39 g carbonat de calciu, 0,6 g tensidă de cocos, 3,5 g xilitol, 1 g complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 1 g ulei volatil de smirnă, 1 g ulei volatil de dafin, 1 g ulei volatil de rozmarin, 1 g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeul de obținere a invenției constă în aceea că, într-un recipient adecvat prevăzut cu sistem de agitare sub vid se dispersează carboximetilceluloza sodică în glicerină sub agitare, propilenglicolul, apoi o mare parte din apa deionizată în care s-au dizolvat bicarbonatul de sodiu, xilitolul și complexul de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare. Se închide recipientul și se omogenizează sub vid la o presiune de 27-29 mmHg, timp de 10-25 min. Se adaugă apoi carbonatul și se omogenizează sub vid timp de 30 min. În final se adaugă tensida de cocos dizolvată în restul de apă și uleiurile volatile (ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai). Se omogenizează sub vid timp de 5 min.

Tensida de cocos se dizolvă separat și se adaugă la final pentru a nu afecta stabilitatea complexului de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare.

Exemplul 2. Pentru a obține 100g compoziție se asociază: 18 g glicerină 96%, 1 g carboximetilceluloză sodică, 5 g propilenglicol, 28,5 g apă deionizată, 0,5 g bicarbonat de sodiu, 38 g carbonat de calciu, 0,5 g tensidă de cocos, 3,5 g xilitol, 1 g complex de incluziune

14

Atita

al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 1 g ulei volatil de smirnă, 1 g ulei volatil de dafin, 1 g ulei volatil de rozmarin, 1 g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

Exemplul 3. Pentru a obține 100g compoziție se asociază: 16 g glicerină 96%, 1,1 g carboximetilceluloză sodică, 10 g propilenglicol, 28 g apă deionizată, 0,4g bicarbonat de sodiu, 37 g carbonat de calciu, 0,5 g tensidă de cocos, 3 g xilitol, 0,8 g complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 0,8 g ulei volatil de smirnă, 0,8 g ulei volatil de dafin, 0,8 g ulei volatil de rozmarin, 0,8 g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeeul de obținere este cel descris la exemplul 1.

Principalele componente active ale pastei de dinți plurivalente sunt complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de tea tree prin acțiune lor bactericidă, fungicidă, antivirală, antiinflamatoare, imunomodulatoare, cicatrizantă, astringentă, anestezică și analgezică.

Bicarbonatul de sodiu are rol de agent de albire a dinților, carbonatul de calciu are rol de agent abraziv dar imprimă și o acțiune hemostatică și remineralizantă a smalțului dentar, tensida de cocos este agent de spumare, iar xilitolul edulcorant natural și remineralizant al smalțului.

Caracteristicile compoziției pastei de dinți plurivalentă preparată:

- aspect omogen;
- culoare alb-gălbui;
- miros aromat-caracteristic;
- gust dulce-aromat;
- pH 6,8-7,4;
- vâscozitate (mcPs) 240-260;
- R.D.A (Radio Dentine Abrasio) 112-116.

Testele întreprinse pe voluntari au evidențiat o bună toleranță și eficiență în igiena cavității bucale, o senzație plăcută la utilizare, însă pentru o mai bună siguranță se recomandă testarea toleranței individuale la prima utilizare a preparatului.

13

În Anexa 1 sunt prezentate rezultatele testării activității antimicrobiene a preparatului pe medii de cultură prin metoda difuzimetrică.

În Anexa 2 sunt prezentate rezultatele analizei realizate prin cromatografie de gaze pentru caracterizarea compoziției principalelor ingrediente active folosite la prepararea compoziției pentru pasta de dinți.

12

Altera

ANEXA 1

//

**TESTAREA ACȚIUNII ANTIMICROBIERE A COMPOZIȚIEI PENTRU PASTA DE
DINȚI PLURIVALENTĂ CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL β -
CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

Testarea activității antimicrobiene a preparatului a fost realizată pe medii de cultură solide, prin măsurarea diametrelor de inhibiție pe patru tulpini Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Enterococcus faecalis*), o tulpină Gram-negativă (*Escherichia coli*) și o levură (*Candida albicans*), în comparație cu două produse cu aceeași destinație, existente pe piață. Pentru efectuarea testelor, probele au fost diluate în apă fiziologică sterilă (100 mg preparat/1 mL apă). În figura 1 sunt scanate cutiile Petri pentru pasta de dinți plurivalentă comparativ cu două produse cu aceeași destinație existente pe piață (Pastă de dinți Dabur Herbal, Pasta My Magic Mud) și cu baza de pastă pentru două tulpini (*Staphylococcus aureus* și *Escherichia coli*), iar în tabelul 1 sunt listate diametrele zonelor de inhibiție a creșterii microbiene pentru toate tulpinile testate.

Tabel 1. Diametrele de inhibiție ale creșterii microbiene obținute pentru pasta de dinți plurivalentă comparativ cu două produse existente pe piață (Pastă de dinți Dabur Herbal Toothpaste – Clove, producător Naturelle LLC, United Arab Emirates sub licență Dabur

Probe testate	Diametre de inhibiție (cm)			
	Pastă de dinți plurivalentă	Baza	Pastă Dabur Herbal	Pasta My Magic Mud
<i>Staphylococcus aureus</i>	1,2	0	0	0
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1,4	0	0,8	0
<i>Bacillus subtilis</i>	1,0	0	1,0	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1,1	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	1,2	0	0	0
<i>Candida albicans</i>	0,8	0	0	0

International Limited, UK, și Pasta My Magic Mud, producător Natural Cosmetics)

ANEXA 2

10

**ANALIZA INGREDIENTELOR ACTIVE DIN COMPOZIȚIA PENTRU PASTĂ DE
DINȚI PLURIVALENTĂ CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL β -
CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

Analiza principalelor componente din compoziția uleiurilor volatile folosite la prepararea pastei de dinți plurivalente s-a realizat prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă (CG-MS) iar rezultatele sunt prezentate în tabelele 2-6 și figurile 2-7. Sistemul CG-SM a constat într-un cromatograf de gaze Focus GC cuplat cu un spectrometru de masă cu trapă ionică Polaris Q.

Tabel 2. Componentele principale ale uleiului volatil de cuișoare ca atare și sub formă de complex de incluziune cu β -ciclodextrină obținut prin mojarare (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

Nr. Crt.	Compus	RI ¹	Aria relativă %	
			UV ²	CIM ³
1	Eugenol	1358	90,67	94,71
2	β -Cariofilen	1417	3,98	0,33
3	Humulen	1449	0,41	0,06
4	Acetat de eugenil	1513	4,77	4,66
5	Oxid de cariofilen	1582	0,17	0,04

Legendă: ¹ Indici Kovats; ² Ulei volatil de cuișoare (*Eugenia caryophyllata*) neîncapsulat; ³

Tabel 3. Componentele principale al uleiului volatil de smirnă (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

Nr. Crt.	Compus	RI ¹	Aria relativă %
1	β -Elemen	1379	2,63
2	Curzeren	1492	24,76
3	Furanoedesma-1,3-diena	1620	40,35
4	Lindestren	1624	9,74
5	Eudesma-4(15),7-dien-1 β -ol	1669	9,97

Legendă: ¹ Indici Kovats

Tabel 4. Componentele principale ale uleiului volatil de dafin, (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

Nr. Crt.	Compus	RI ¹	Aria relativă %
1	α -Pinen	932	3,95
2	Sabinen	968	8,07
3	β -pinen	982	0,44

Stitu

4	Eucaliptol	1023	56,61
5	Linalool	1087	0,65
6	Terpinen-4-ol	1170	2,71
7	α -Terpineol	1182	1,69
8	Acetat de α -terpinil	1337	10,43
9	Eugenol	1344	0,59
10	Metileugenol	1385	1,05
11	β -cariofilen	1409	0,44

Legendă: ¹ Indici Kovats

Tabel 5. Componentele principale ale uleiului volatil de rozmarin (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

Nr. Crt.	Compus	RI ¹	Aria relativă %
1	α -Pinen	932	11,83
2	Camfen	946	3,93
3	Sabinen (β -Tuien)	973	4,10
4	Eucaliptol	1030	49,70
5	Camfor	1143	14,12
6	Borneol	1161	3,40
7	α -Terpineol	1183	2,00

Legendă: ¹ Indici Kovats

Tabel 6. Componentele principale ale uleiului volatil de arbore de ceai (rezultate obținute prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă)

Nr. Crt.	Compus	RI ¹	Aria relativă %
1	α -Terpinen	1009	10,85
2	p-Cimen	1017	2,63
3	Eucaliptol	1026	3,76
4	γ -Terpinen	1051	18,77
5	α -Terpinolen	1078	3,43
6	Terpinen-4-ol	1175	36,32
7	α -Terpineol	1183	2,63
8	γ -Elemen	1430	1,95
9	Aromadendrene	1454	0,75
10	α -Muurolen	1490	3,88
11	γ -Cadinene	1512	3,48

Legendă: ¹ Indici Kovats

Handwritten signature

BIBLIOGRAFIE

1. Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V. The effect of xylitol on dental caries and oral flora. *Clin Cosmet Investig Dent.* 2014 Nov 10;6:89-94. doi: 10.2147/CCIDE.S55761.
2. Babaoglu, H. C., Bayrak, A., Ozdemir, N., Ozgun, N., Encapsulation of clove essential oil in hydroxypropyl beta-cyclodextrin for characterization, controlled release and antioxidant activity. *J. Food. Process. Preserv.*, 41 (2017) 1-8;
3. Hill, E., L., Gomes, C., Taylor, M.T., Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing essential oils (trans-cinnamadehyde, eugenol, cinnamon bark, and clove bud extracts) for antimicrobial delivery applications, *Food Sci. Tech.*, 51 (2013) 86: 93;
4. David, V., Medvedovici, A., Metode De Separare Și Analiză Cromatografică, Editura Universității din București, 2007, Capitolul 9. Separarea cromatografică- aspecte generale, pgs. 130:132, Capitolul 13. Spectrometria de masă utilizată ca tehnică de detecție în cromatografie, pgs. 225-226;
5. Kratz, P.D., H. van Den, D., A Generalization of the retention index system including linear temperature programmed gas-liquid partition chromatography. *J. Chromatogr.*, 11 (1963) 463:467;
6. Shalaby M, Hammouda A. Analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic activities of *Commiphora molmol* extract (Myrrh) *J Intercult Ethnopharmacol.* 2014;3(2):56–62
7. Rahman MM, Garvey M, Piddock LJ, Gibbons S. Antibacterial terpenes from the oleo-resin of *Commiphora molmol* (Engl.) *Phytother Res.* 2008;22(10):1356–1360
8. Perveen K, Bokhari N, Siddique I, Al-Rashid S. Antifungal activity of essential oil of *Commiphora molmol* Oleo Gum Resin. *J Essent Oil Bear Plants.* 2018;21(3):667–673
9. Djilani, A. and Dicko, A. The therapeutic benefits of essential oils. *Nutrition, well-being and health*, 7, 2012, 155-179;
10. Patrakar, R., Mansuriya, M., & Patil, P. (2012). Phytochemical and pharmacological review on *Laurus nobilis*. *International journal of pharmaceutical and chemical sciences*, 1(2), 595-602;
11. Sayyah, M., Saroukhani, G., Peirovi, A., & Kamalinejad, M. (2003). Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of *Laurus nobilis* Linn. *Phytotherapy Research*, 17(7), 733-736;
12. Baratta, M. T., Dorman, H. D., Deans, S. G., Biondi, D. M., & Ruberto, G. (1998). Chemical composition, antimicrobial and antioxidative activity of laurel, sage, rosemary, oregano and coriander essential oils. *Journal of Essential Oil Research*, 10(6), 618-627;
13. Gitaari, N., Kareru, P. and Githua, M., 2019. Antimicrobial Potential of *Pelargonium citrosum* and *Rosmarinus officinalis* Essential Oils. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, pp.1-5;
14. Raphaelle Sousa Borges, Brenda Lorena Sánchez Ortiz, Arlindo César Matias Pereira, Hady Keita, José Carlos Tavares Carvalho, *Rosmarinus officinalis* essential oil: A review of its phytochemistry, anti-inflammatory activity, and mechanisms of action involved, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 229, 2019, p. 29-45;
15. de Oliveira JR, Camargo SEA, de Oliveira LD. *Rosmarinus officinalis* L. (rosemary) as therapeutic and prophylactic agent. *J Biomed Sci.* 2019 Jan 9;26(1):5;
16. Bernardes WA, Lucarini R, Tozatti MG, Flauzino LG, Souza MG, Turatti IC, et al. Antibacterial activity of the essential oil from *Rosmarinus officinalis* and its major components against oral pathogens. *Z Naturforsch C.* 2010;65:588–93;
17. Takaki I, Bersani-Amado LE, Vendruscolo A, Sartoretto SM, Diniz SP, Bersani-Amado CA, Cuman RK. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *J Med Food.* 2008 Dec;11(4):741-6;

18. Miguel, M.G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*, 2010, 15(12), 9252-9287;
19. Ånséhn, S. 1990. The effect of tea tree oil on human pathogenic bacteria and fungi in a laboratory study. *Swed. J. Biol. Med.* 2:5-8;
20. Arweiler, N. B., N. Donos, L. Netuschil, E. Reich, and A. Sculean. 2000. Clinical and antibacterial effect of tea tree oil—a pilot study. *Clin. Oral Investig.* 4:70-73.

4

Jüttler

**COMPOZIȚIE PENTRU PASTĂ DE DINȚI PLURIVALENTĂ CU COMPLEX DE
INCLUZIUNE AL β -CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

Revendicare

Compoziție pentru pastă de dinți plurivalentă destinată igienei cavității bucale, caracterizată prin aceea că este constituită din asocierea glicerinei 96% cu carboximetilceluloză sodică, propilenglicol, apă deionizată, bicarbonat de sodiu, carbonat de calciu, tensidă de cocos, xilitol, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de dafin, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 16...18 : 0,9...1,1 : 5...10 : 23,5...28,5 : 0,4...0,5 : 37...39 : 0,5...0,6 : 3...3,5 : 0,8...1 : 0,8...1 : 0,8...1 : 0,8...1 : 0,8...1.



5

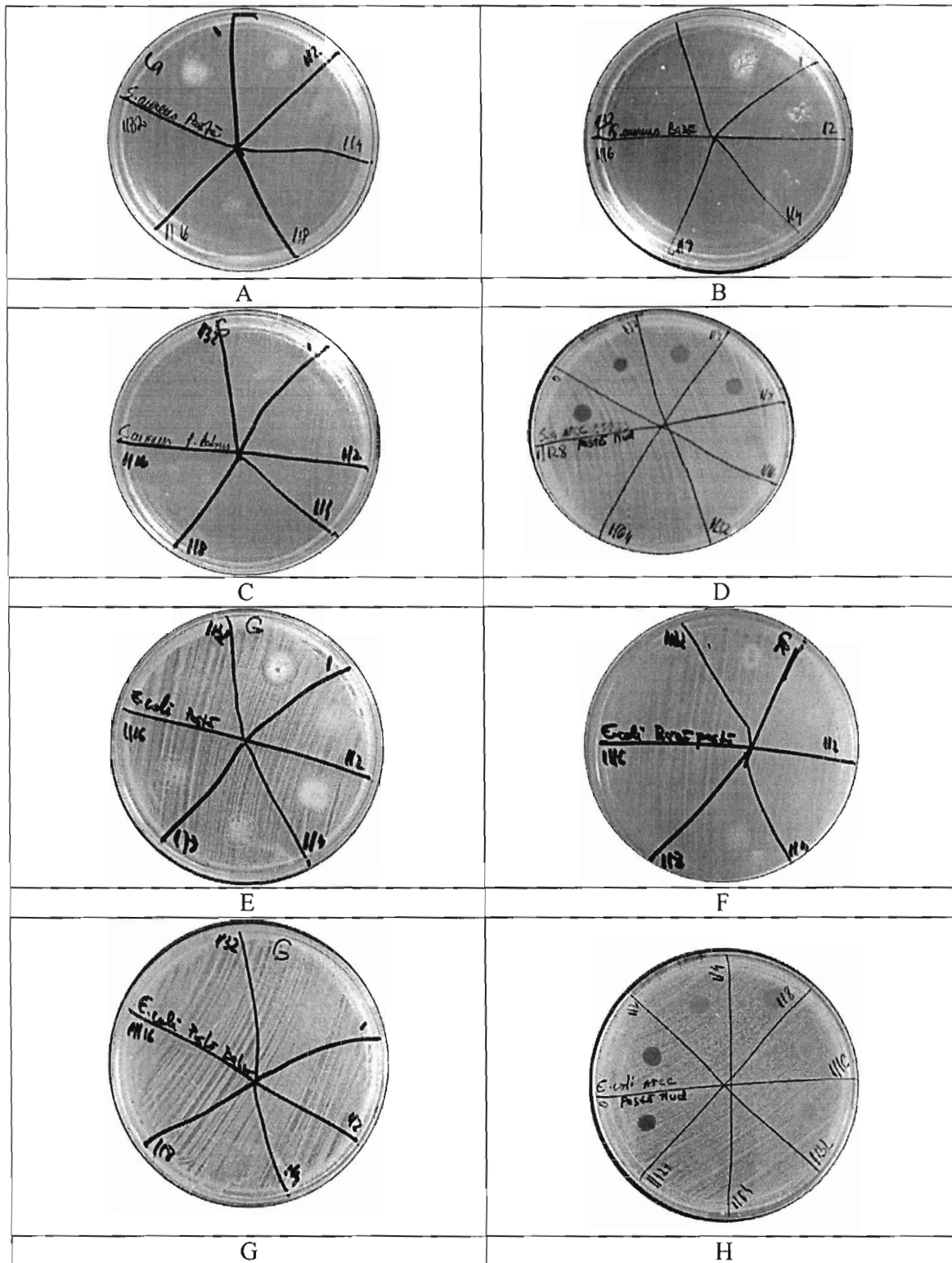


Figura 1. Activitatea antimicrobiană a pastei de dinți plurivalente comparativ cu două produse existente pe piață (Pastă de dinți Dabur Herbal, Pasta My Magic Mud) pe *Staphylococcus aureus* (A-D) și pe *Escherichia coli* (E-H).

Legendă: A și E – pasta plurivalentă, B și F – baza, C și G – pasta de dinți Dabur Herba, D și H – Pasta My Magic Mud

Handwritten signature or mark.

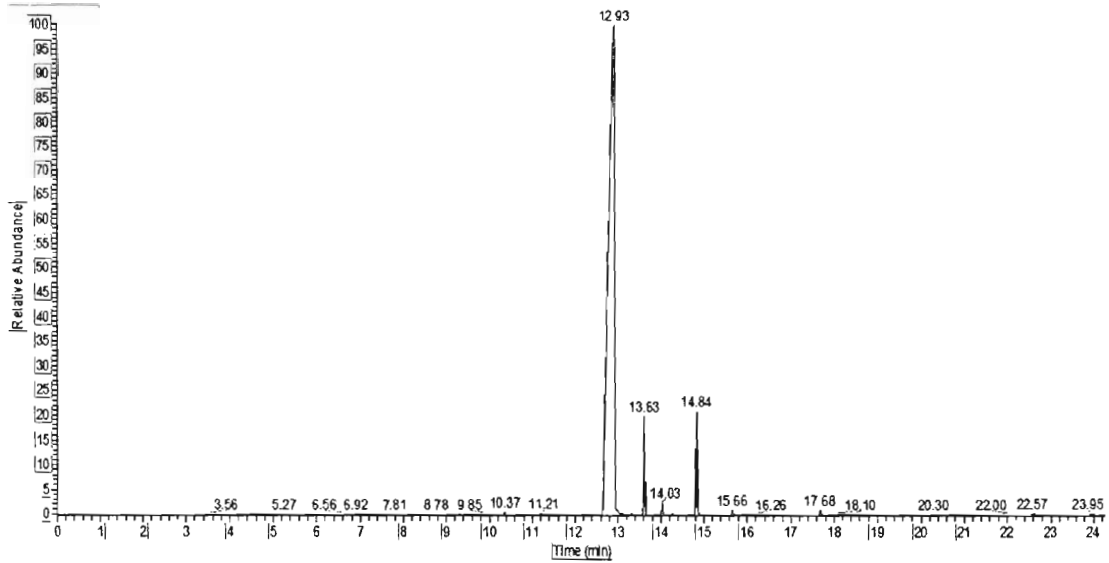


Figura 2. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de cuișoare liber (aș zice neîncapsulat, măcar în paranteză)

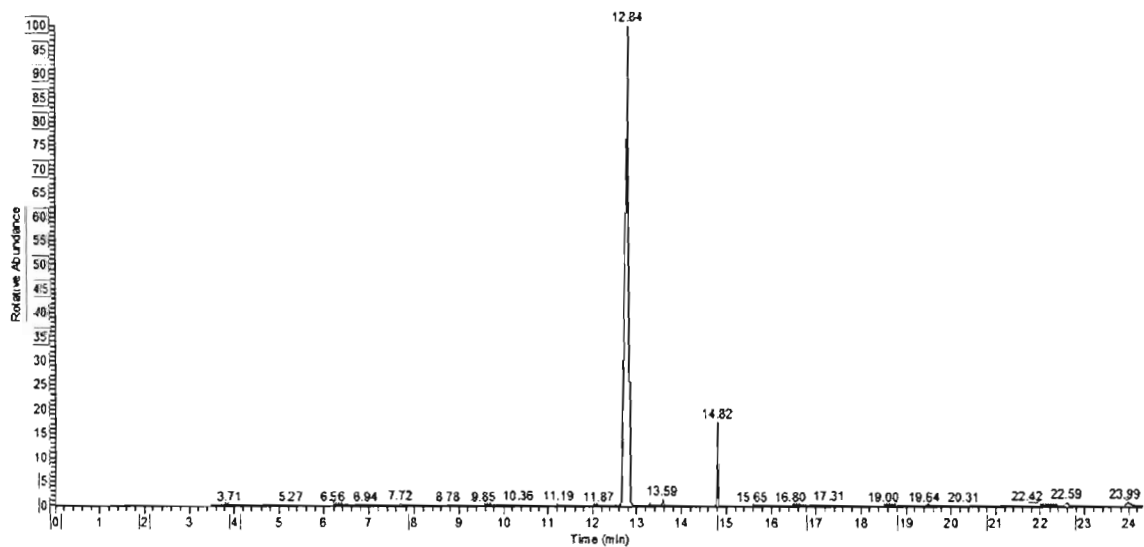


Figura 3. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de cuișoare din complexul de incluziune cu β -ciclodextrină obținut prin triturare la mojar

Atte

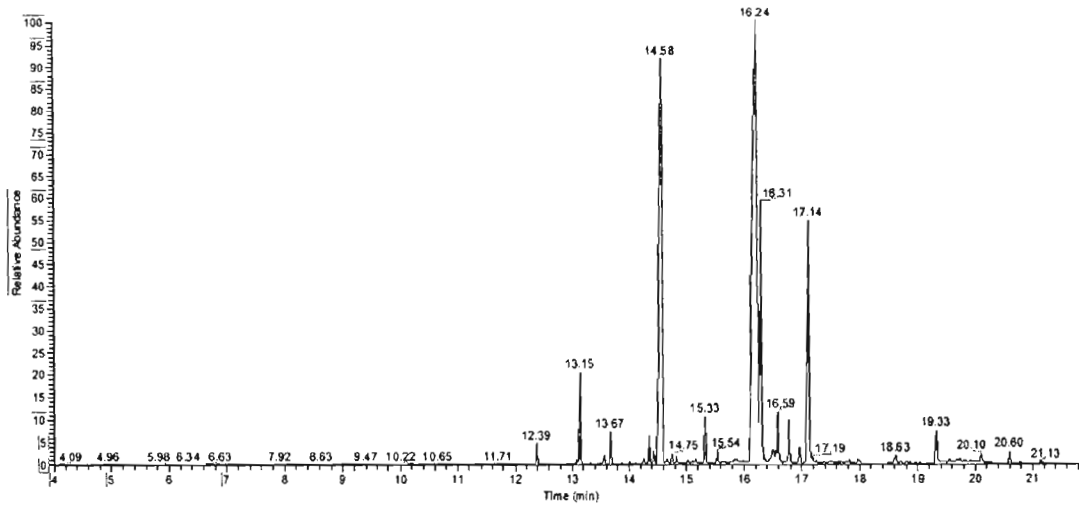


Figura 4. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de smirnă

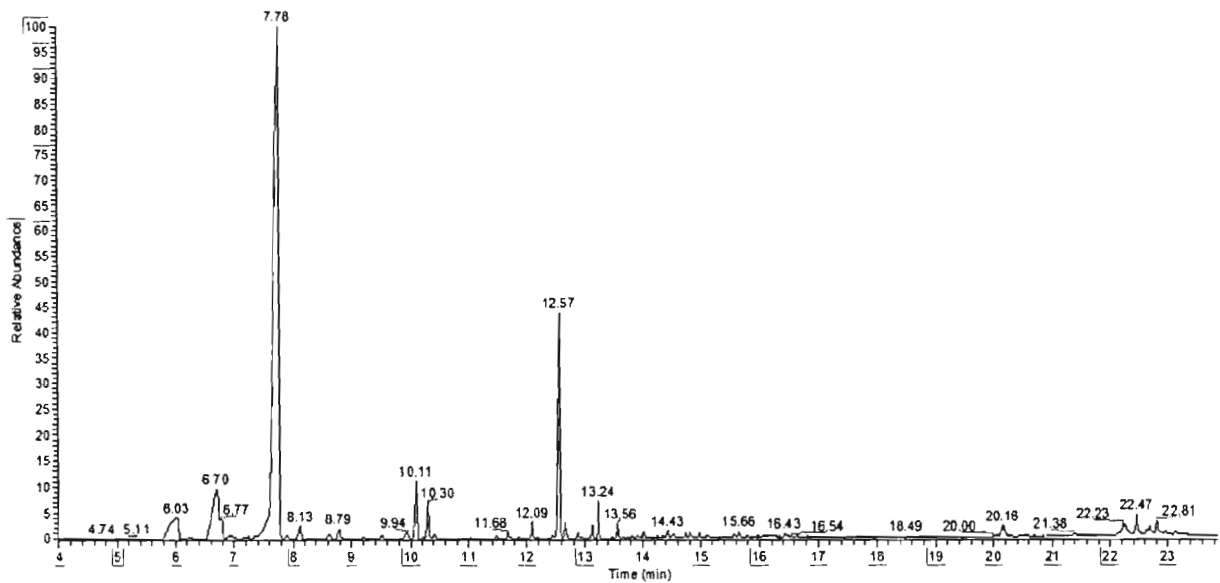


Figura 5. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de dafin

Antutu

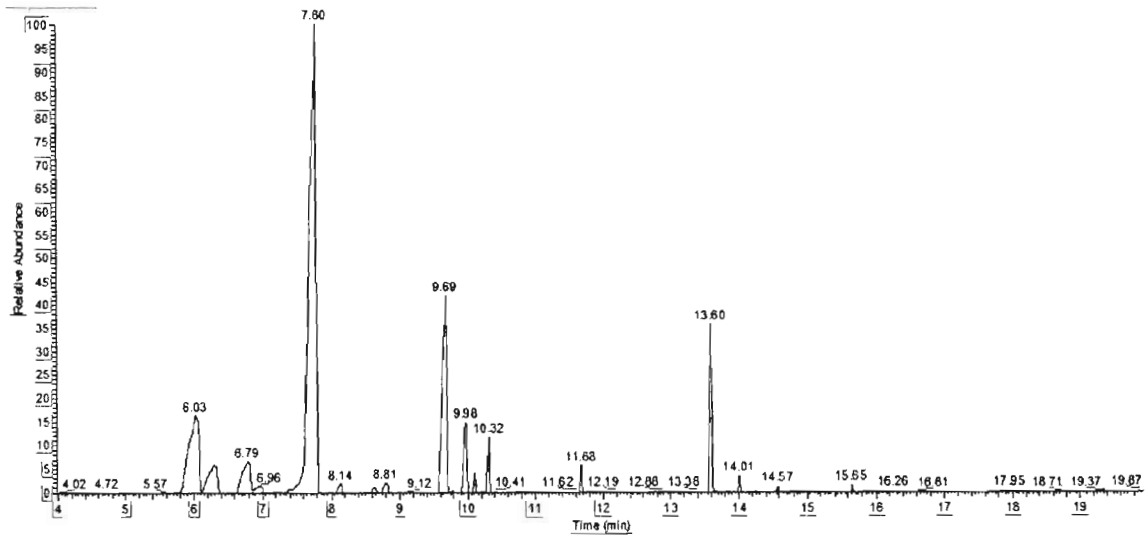


Figura 6. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de rozmarin

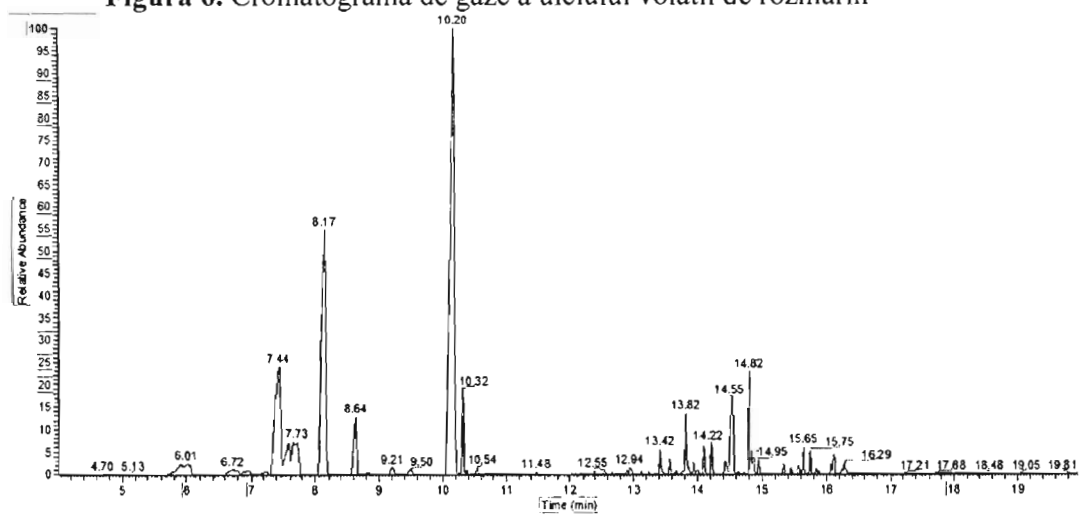


Figura 7. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de arbore de ceai



Figura 8. Complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare

Atita