



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2022 00681

(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, SAȚ 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-PIRVU 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;
• NEACȘU SORINEL MARIUS,
STR.MUSCELULUI, NR.84B, CÂMPINA, PH,
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) APĂ DE GURĂ CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL
β-CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la o apă de gură cu principii active naturale de xilitol, complex de incluziune al β - ciclo-dextrinei cu uleiuri volatile de cuișoare, scorțișoară, smirnă și arbore de ceai, destinată igienei cavității bucale, apa de gură având o acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, imunomodulatoare, calmantă, odorizantă și cicratizantă. Apa de gură conform invenției este constituită prin asocierea apei distilate cu bicarbonat de sodiu, xilitol, complex de incluziune al

β - ciclo-dextrinei cu ulei volatil de cuișoare, solubilizant pentru uleiuri esențiale, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de smirnă și ulei volatil de arbore de ceai, în următorul raport de asociere exprimat în părți în greutate: 90...92,5: 0,4...0,5: 3...3,5: 1...1,5: 1...1,5: 0,5...1: 0,5...1: 0,5...1.

Revendicări: 1
Figuri: 7



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENTII SI MARCI	
Cerere de brevet de inventie	
Nr.	a 2022 00 681
Data depozit	25-10-2022

**APĂ DE GURĂ CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL β -
CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

20

Invenția de față se referă la o apă de gură cu principii active naturale (xilitol, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, solubilizant pentru uleiuri esențiale, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de arbore de ceai) destinată igienei cavității bucale, cu acțiune antimicrobiană, antifungică, antiinflamatoare, imunomodulatoare, calmantă, odorizantă și cicatrizantă.

Sunt cunoscute diverse ape de gură cu extracte naturale utilizate pentru prevenirea sau tratarea diverselor afecțiuni orale și gingivale: OSSIDENTA, ROMAZULAN, LISTERINE, ECO DENTA, etc.

Descriere: Invenția se referă la o apă de gură destinată igienei cavității bucale, ce constă în aceea că este constituită din asocierea apei distilate cu bicarbonat de sodiu, xilitol, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, solubilizant pentru uleiuri esențiale, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de arbore de ceai, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 90...92,5 : 0,4...0,5 : 3...3,5 : 1...1,5 : 1...1,5 : 0,5...1 : 0,5...1 : 0,5...1.

Principalele avantaje ale apei de gură, 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 scorțișoară, ulei volatil de smirnă, 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 scorțișoară, ulei volatil de smirnă, 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 scorțișoară, ulei volatil de smirnă, 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 scorțișoară, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de arbore de ceai);

Atu

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

- o toleranță și o capacitate de curățare bună a cavității bucale (xilitolul recunoscut pentru efectul antitartru, solubilizantul pentru uleiuri esențiale cu capacitate de spumare și efect tensioactiv).

Această apă de gură îmbogățește gama produselor farmaceutice cu principii active 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: xilitol, ulei volatil de cuișoare, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de rozmarin, ulei volatil de arbore de ceai.

Acțiunea apei de gură este determinată în principal de principiile naturale care intră în compoziția sa:

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 apei de gură Xilitol de la firma Elemental, un produs de origine vegetală, cu gust similar cu cel al zahărului. Dozaj indicativ: 3-7% (m/m) în apa de gură.

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

19

Atita

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:

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 mojararea. Eficiența la încapsulare în β - ciclodextrină a uleiului de cuișoare a fost determinată spectrofotometric în conformitate cu datele de literatură și 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 1, tabel 1 și anexa 2, figuri 2 și 3).

Componentul majoritar al uleiului volatil de cuișoare, este eugenolul alături de β -cariofilen și acetatul de eugenil (anexa 1, tabel 1) 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 între ciclodextrină și uleiul volatil de cuișoare prezintă câteva avantaje (figura 7): permite eliberarea controlată a componentelor sale, creșterea solubilitatea unor componente ale uleiului în apă, previne volatilizarea și degradarea principiilor active din ulei.

Solubilizantul pentru uleiuri volatile este o soluție formată din ingrediente de origine vegetală ce permite încorporarea uleiurilor esențiale, a parfumantelor și

18

Atita

14

diferitelor ingrediente uleioase în medii apoase cum ar fi: ape de gură, ape de toaletă, deodorante fluide, sprayuri de ten, corp sau păr, ape micelare.

Produsul permite dispersarea uleiurilor esențiale, a parfumantelor și a altor ingrediente uleioase în mediile apoase. Este un amestec formulat cu materii prime vegetale provenite din surse sustenabile, un solubilizant cu bune rezultate.

În comparație cu alți solubilizanți PEG-free naturale și, de asemenea, cu standardul de aur din industrie (PEG-40), uleiul de ricin hidrogenat în calitate de solubilizant a arătat o performanță foarte bună.

Uleiurile volatile nu pot fi amestecate cu apa. Pentru a putea fi încorporate în medii apoase în scopul preparării diverselor formule cosmetice pe bază de apă, este nevoie de un astfel de ingredient solubilizant.

Produsul este aprobat pentru utilizarea în produsele cosmetice bio.

Ingrediente (INCI): Caprylyl/Capryl Glucoside, Aqua, Sodium Cocoyl Glutamate, Glyceryl Caprylate; Citric Acid, Polyglyceryl-6 Oleate, Sodium Surfactin

Proprietățile solubilizantului:

- PEG-free, PPG-free
- origine vegetală
- furnizează soluții transparente în anumite combinații și dozaje
- are capacitatea de a lega apa și lasă o senzație plăcută de piele, fără a se simți lipicios
- este puternic spumant dacă se dozează în exces
- domeniul de pH recomandat: 4,5 – 7,5.

Recomandări, explicații

- dozajul variază ușor în funcție de ingredientul ce trebuie solubilizat și în funcție de preparatul formulat
- raport tipic (solubilizant : ulei, m/m): 0.5 : 1 până la 4 : 1
- cu cât raportul este mai mare, adică se folosește mai mult solubilizant, cu atât soluția rezultată va fi mai clară sau chiar transparentă, dar și cu atât mai spumantă
- dozaj recomandat pentru ingredientele uleioase de solubilizat: de la 0.1% până la 5% din greutatea totală a preparatului formulat (m/m)
- ape de gură - dozat până la 2% (m/m) se poate folosi în igiena orală.

Mod de utilizare

Stella

- procedura este simplă: se amestecă manual temeinic solubilizantul cu ingredientul uleios. Peste soluția rezultată se adaugă apa și restul ingredientelor prevăzute în formulă sau precum este indicat în rețetă
- se poate întâmpla ca uleiul esențial sau o combinație de uleiuri volatile, ingrediente uleioase ori parfumante să se dovedească mai dificil de solubilizat și nu este posibilă anticiparea fără teste, soluția rezultată poate tinde către a fi bifazică. Problema este doar una estetică și nu este afectată stabilitatea microbiologică sau funcțională a soluției. Printr-o simplă agitare a flaconului soluția se va omogeniza pentru un timp și se poate aplica.

La prepararea apei de gură s-a folosit solubilizantul pentru uleiuri volatile natural de la firma MAYAM pentru dispersarea uleiurilor volatile în apă.

Uleiul volatil de scorțișoară ocupă un loc cu totul aparte în domeniul terapeutic, datorită intensității deosebite a efectelor sale terapeutice, dintre uleiurile volatile, cel de scorțișoară are printre cele mai puternice efecte antioxidante și antimicrobiene. Scorțișoara este o mirodenie foarte apreciată de mii de ani și a reprezentat o marfă comercială importantă în Orient. În Egipt, *Cinnamomum zeylanicum* era utilizată în procesul de îmbălsămare. De asemenea, era adăugată în alimente pentru a le conserva. Scorțișoara a fost cel mai căutat condiment în timpul explorărilor din secolele XV-XVI, iar în China este utilizată în medicina tradițională. În culturi intensive există în prezent două specii: scorțișoara de Ceylon (*Cinnamomum zeylanicum*) și scorțișoara de China (*Cinnamomum cassia*). Prima este originară din India și din insula Ceylon și extinsă în cultură în Malaezia, insulele africane Madagascar și Seychelles, iar a doua este originară din sudul Chinei și preluată în cultură în Vietnam și India. În prezent, scorțișoara este folosită preponderent în arta culinară, dar are un lung istoric și în medicina tradițională fiind inclusă în preparate topice, în produsele de masaj terapeutic, cât și în administrare sistemică ca analgezic și antimicrobian.

Rezultatele studiilor preclinice susțin faptul că uleiul și extractul de scorțișoară au proprietăți antifungice, antibacteriene și antiparazitare, fiind remarcabil potențialul de combatere al tulpinii *Candida albicans*, agentul etiologic al unor infecții rezistente cu localizare vaginală și orală.

Încă din anii 1970 a fost demonstrat potențialul antifungic al scorțișoarei și studiile au indicat-o ca alternativă la conservanții de sinteză. Cercetările au fost realizate pe diferite produse de panificație inoculate cu tulpini producătoare de

15

micotoxine toxice (cunoscute pentru acțiunea cancerigenă, atât la om cât și la animale). De exemplu, unul dintre studii a arătat că în absența conservanților la pâinea suplimentată cu 20 mg de scorțișoară s-a înregistrat o inhibiție în dezvoltarea mucegaiurilor de până la 97-99%.

Uleiul de scorțișoară stimulează circulația și reduce inflamațiile, ameliorând durerea și dificultățile de mișcare provocate de aceste afecțiuni.

Datorită prezenței unor principii active volatile, cum este aldehida cinamică, anumite studii susțin faptul că aroma și parfumul scorțișoarei acționează ca stimulenți cognitivi, ce ar putea îmbunătăți memoria și capacitatea vizual-motorie. Studiile preclinice efectuate asupra rozătoarelor cărora li s-a administrat aldehida cinamică au înregistrat ameliorări ale comportamentelor de tip depresiv, induse de stres. Astfel, aldehida cinamică poate fi administrată oral în tratamentul tulburărilor comportamentale și psihice.

Uleiul esențial de scorțișoară se poate obține prin distilare cu vapori de apă din scoarța ramurilor tinere sau din frunzele arborelui de scorțișoară. Toate uleiurile volatile de scorțișoară conțin aldehida cinamică în procente variabile (65-80%). Constituții principale ai uleiului utilizat sunt: aldehidă cinamică (60-65%), cariofilen, cimen, eugenol, linalool, metilaminocetonă care conferă aroma caracteristică, felandren, pinen (Anexa 2 tabelul 3, figura 4).

Uleiul esențial de scorțișoară se poate obține prin distilare cu vapori de apă din scoarța ramurilor tinere sau din frunzele arborelui de scorțișoară. De aceea uleiurile volatile de scorțișoară pot conține aldehida cinamică în procente variabile (65-80%) drept component majoritar, dacă este extras din scoarță (și atunci este folosit drept condiment), sau predomină eugenolul dacă este extras din frunze (când se utilizează în scop medicinal). Constituții principale ai uleiului utilizat sunt: eugenol (80,29%), β -cariofilen (3,21%), acetat de eugenol (3,91%), benzoat de benzil (3,44%), acetat de cinamil (1,19%), linalool (1,06%), safrol (1,03%), aldehidă cinamică (0,89%) (Anexa 2 tabelul 3, figura 4).

Uleiul volatil de scorțișoară este cunoscut pentru efectele antimicrobiene (antibacterian cu spectru larg, antiviral, antifungic, antiparazitar), dar și pentru proprietățile de stimulent digestiv și carminativ. Absorbția acestuia se realizează ușor la nivel topic, motiv pentru care este folosit pentru activarea circulației locale dar și pentru combaterea unor infecții dermatologice.

Atite

În dermato-cosmetică, uleiul de scorțișoară intră în compoziția unor ape de gură, rujuri, paste de dinți, produse de masaj, unguente și loțiuni pentru mâini și picioare, având rol de a stimula circulația sângelui și efect antiseptic contra micozelor la unghii.

La prepararea apei de gură s-a folosit uleiul volatil de scorțișoară de la firma MAYAM, obținut prin distilare cu vapori de apă din frunzele copacului de scorțișoară (*Cinnamomum zeylanicum*), care se prezintă sub formă de lichid slab-gălbui limpede, cu miros caracteristic, puternic și pregnant.

Uleiul volatil de smirnă (*Commiphora myrrha*) se remarcă prin proprietățile cicatrizante, antiinfecțioase și antiinflamatorii asupra pielii. Din cele mai vechi timpuri rășina de smirnă a fost utilizată atât pentru aroma sa cât și pentru remarcabilele proprietăți terapeutice. Smirna este un arbore nativ în Somalia și Etiopia ce crește până la aproximativ 5 metri înălțime. Rășina vâscoasă, de culoare gălbuie, se obține prin incizii realizate la nivelul scoarței. Prin distilarea cu vapori de apă a rășinii se obține uleiul volatil a cărei compoziție este: furanoeudesma-1,3-diena (40,35%), curzerena (24,76%), eudesma-4(15),7-dien-1- β -ol (9,97%), lindestren (9,74%)(Anexa 2, tabel 4 și figura 5) și care determină acțiunea antiinfecțioasă, antimicrobică, antivirală, parazitocidă intensă foarte importantă pentru unguentul cicatrizant. Uleiul volatil de smirnă stimulează regenerarea pielii conform rezultatelor studiilor clinice, fiind indicat în tratarea infecțiilor gingivale, eczemelor, infecțiilor fungice și virale. Se consideră de asemenea ca are activitate imunostimulatoare. În același timp, câteva studii clinice au arătat că uleiul volatil de smirnă ar putea să amelioreze și unele forme ale cancerului de piele.

La prepararea compoziției pentru apa de gură s-a folosit uleiul volatil de smirnă bio, MAYAM, obținut prin distilare cu vapori de apă din oleo-rășina 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 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 rezistente.

Numeroase studii 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. Un studiu publicat în Journal of Investigative Dermatology din 2006 susține eficiența uleiului de arbore de ceai în combaterea unor specii comune de *Staphylococcus aureus*, dar și MRSA (stafilococ auriu meticilino-rezistent, tulpină rezistentă la multe dintre antibioticele actuale). Din acest motiv, este adesea folosit ca un remediu natural pentru a preveni infecția rănilor mici, tăieturilor și arsurilor.

Dintre principiile active prezente în uleiul de arbore de ceai sunt de menționat 1,8-cineol și terpinen-4-ol cu proprietăți insecticide, ultimul fiind cunoscut și pentru proprietățile antialergice. 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 apa de gură uleiul esențial de arbore de ceai de la firma MAYAM, produs cosmetic natural și organic certificat de Ecocert Greenlife. Compușii 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 5 fig. 6).

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

Avantajul formulei de obținere a apei de gură 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. Xilitolul are acțiune remineralizantă a smalțului. De asemenea, apa de gură are și o puternică acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană și cicatrizantă datorită asocierii uleiurilor volatile din formulă. În plus xilitolul conferă și o acțiune antitartru. Această formulă de apă de gură fiind lipsită de alcool poate fi utilizată și pentru igiena cavității bucale la copii. Bicarbonatul de sodiu din formulă are rol în ajustarea pH-ului preparatului final.

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

Exemplul 1. Compoziția pentru 100g apă de gură este următoarea: 91 g apă distilată, 0,5 g bicarbonat de sodiu, 3 g xilitol, 1 g complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 1,5 g solubilizant pentru uleiuri esențiale, 1 g ulei volatil de scorțișoară, 1 g ulei volatil de smirnă, 1 g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeeul de obținere a invenției constă în aceea că, într-un pahar cu Berzelius se transferă cantitatea exactă de solubilizant pentru uleiuri volatile peste care se adaugă uleiurile (ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de arbore de ceai). Se amestecă bine cu o baghetă și se adaugă apoi apa în care s-au dizolvat bicarbonatul de sodiu, xilitolul, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare și se amestecă bine. Soluția se transferă în flaconul de condiționare, se închide etanș și se păstrează la întuneric și la rece.

Exemplul 2. Compoziția pentru 100g apă de gură este următoarea: 92,5 g apă distilată, 0,4 g bicarbonat de sodiu, 3,5 g xilitol, 1,1 g complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 1 g solubilizant pentru uleiuri esențiale, 0,5 g ulei volatil de scorțișoară, 0,5 g ulei volatil de smirnă, 0,5 g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeeul de obținere este cel prezentat la exemplul 1.

Exemplul 3. Compoziția pentru 100g apă de gură este următoarea: 90 g apă distilată, 0,5 g bicarbonat de sodiu, 3,5 g xilitol, 1,5 g complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, 1,5 g solubilizant pentru uleiuri esențiale, 1 g ulei volatil de scorțișoară, 1 g ulei volatil de smirnă, 1 g ulei volatil de arbore de ceai.

Procedeeul de obținere este cel prezentat la exemplul 1.

Caracteristicile apei de gură preparată:

- aspect omogen, transparent;
- culoare slab gălbuie;
- miros aromat-caracteristic;
- gust dulceag-aromat;
- pH 6,8-7.

12

Atta

Se condiționează în flacoane de sticlă brună și se păstrează la loc răcoros și ferit de lumină. 11

Administrare: se agită flaconul înainte de administrare, apoi se clătește gura.

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.

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

În Anexa 2 sunt prezentate pentru toate uleiurile volatile folosite la prepararea apei de gură compozițiile chimice stabilite prin analiza cromatografică de gaze.

Stetic

ANEXA I

**STUDIUL ACȚIUNII ANTIMICROBIENE A APEI DE GURĂ CU COMPLEX
DE INCLUZIUNE AL β -CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE
CUIȘOARE**

Testarea activității antimicrobiene a apei de gură a fost realizată calitativ, prin metoda difuzimetrică: 10 μ L de preparat au fost spotați pe suprafața plăcilor însămânțate. Pentru însămânțare au fost utilizate suspensiile ajustate la 0,5McFarland a patru specii din genul *Candida*, dintre care două tulpini ATCC: *Candida albicans* ATCC10231 și *Candida kefir* ATCC, și două tulpini izolate din probe biologice: *Candida albicans* 5328, *Candida parapsilopsis* S14. În figura 1 sunt scanate cutiile Petri cu zonele de inhibiție obținute, iar în tabelul 1 sunt listate diametrele de inhibiție ale creșterii microbiene pentru tulpinile testate.

Tabel 1. Diametrele de inhibiție ale creșterii microbiene obținute pentru apa de gură îmbogățită cu complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare (AGco) și al apei de gură fără complex (AG)

Probe testate	Diametre de inhibiție (cm)	
	AGco	AG
Tulpini microbiene		
<i>Candida albicans</i> ATCC10231	1,5	1,5
<i>Candida kefir</i> ATCC	1,5	0
<i>Candida albicans</i> 5328	1,0	±
<i>Candida parapsilopsis</i> S14	±	0

ANEXA 2

g

**ANALIZA INGREDIENTELOR ACTIVE DIN APA DE GURĂ CU COMPLEX
DE INCLUZIUNE AL β -CICLODEXTRINEI CU ULEI VOLATIL DE
CUIȘOARE**

Analiza principalelor componente din compoziția uleiurilor volatile folosite la prepararea apei de gură s-a realizat prin cromatografie de gaze cuplată cu spectrometrie de masă cu ajutorul unui 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 (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 Complex de incluziune obținut prin triturare la mojar.

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

Nr. Crt.	Compus	RI ¹	Aria relativă %
1	Linalool	1088	1,06
2	Aldehida cinamică	1262	0,89
3	Safrol	1279	1,03
4	Eugenol	1362	80,29
5	Acetat de cinamil	1431	1,19
6	β -cariofilen	1414	3,21
7	Acetat de eugenol	1512	3,91
8	Benzoat de benzil	1702	3,44

Atita

Tabel 4. 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	Furanoeudesma-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 5. 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

C

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. Unlu M, Ergene E, Unlu GV, Zeytinoglu HS, Vural N. Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Lauraceae) *Food Chem Toxicol.* 2010, 48, 3274–80.
7. Singh G, Maurya S, DeLampasona MP, Catalan CA. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food Chem Toxicol.* 2007, 45, 1650–61.
8. Cheng SS, Liu JY, Hsui YR, Chang ST. Chemical polymorphism and antifungal activity of essential oils from leaves of different provenances of indigenous cinnamon (*Cinnamomum osmophloeum*) *Bioresour Technol.* 2006;97:306–12.
9. Ranasinghe L, Jayawardena B, Abeywickrama K. Fungicidal activity of essential oils of *Cinnamomum zeylanicum* (L.) and *Syzygium aromaticum* (L.) Merr et L.M. Perry against crown rot and anthracnose pathogens isolated from banana. *Lett Appl Microbiol*, 2002, 35: 208–211.
10. Sartorius T, Peter A, Schulz N, et al. Cinnamon extract improves insulin sensitivity in the brain and lowers liver fat in mouse models of obesity. *PLoS One* 2014, 9: e92358.
11. Yang XQ, Zheng H, Ye Q, Li RY, Chen Y. Essential oil of cinnamon exerts anti-cancer activity against head and neck squamous cell carcinoma via attenuating epidermal growth factor receptor – tyrosine kinase. *J BUON*, 2015, 20, 1518–1525.
12. Shalaby M, Hammouda A. Analgesic, anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic activities of *Commiphora molmol* extract (Myrrh) *J Intercult Ethnopharmacol.* 2014;3(2):56–62
13. 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
14. 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
15. Djilani, A. and Dicko, A. The therapeutic benefits of essential oils. *Nutrition, well-being and health*, 7, 2012, 155-179;
16. Miguel, M.G. Antioxidant and anti-inflammatory activities of essential oils: a short review. *Molecules*, 2010, 15(12), 9252-9287;
17. 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;
18. 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.

Atter

19. Chakraborty, V. Sankaran, M. Ramar, D.R. Chellappan, Chemical analysis of leaf essential oil of *Cinnamomum verum* from Palni hills, Tamil Nadu, Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences 8(3) 2015.
20. Jayaprakasha GK, Rao LJ. Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum*. Crit Rev Food Sci Nutr. 2011 Jul;51(6):547-62. doi: 10.1080/10408391003699550.

6

Attila

5

**APĂ DE GURĂ CU COMPLEX DE INCLUZIUNE AL β -CICLODEXTRINEI
CU ULEI VOLATIL DE CUIȘOARE**

Revendicare

Apă de gură destinată igienei cavității bucale, caracterizată prin aceea că este constituită din asocierea apei distilate cu bicarbonat de sodiu, xilitol, complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare, solubilizant pentru uleiuri esențiale, ulei volatil de scorțișoară, ulei volatil de smirnă, ulei volatil de arbore de ceai, într-un raport de asociere, părți în greutate de: 90...92,5 : 0,4...0,5 : 3...3,5 : 1...1,5 : 1...1,5 : 0,5...1 : 0,5...1 : 0,5...1.

Atta

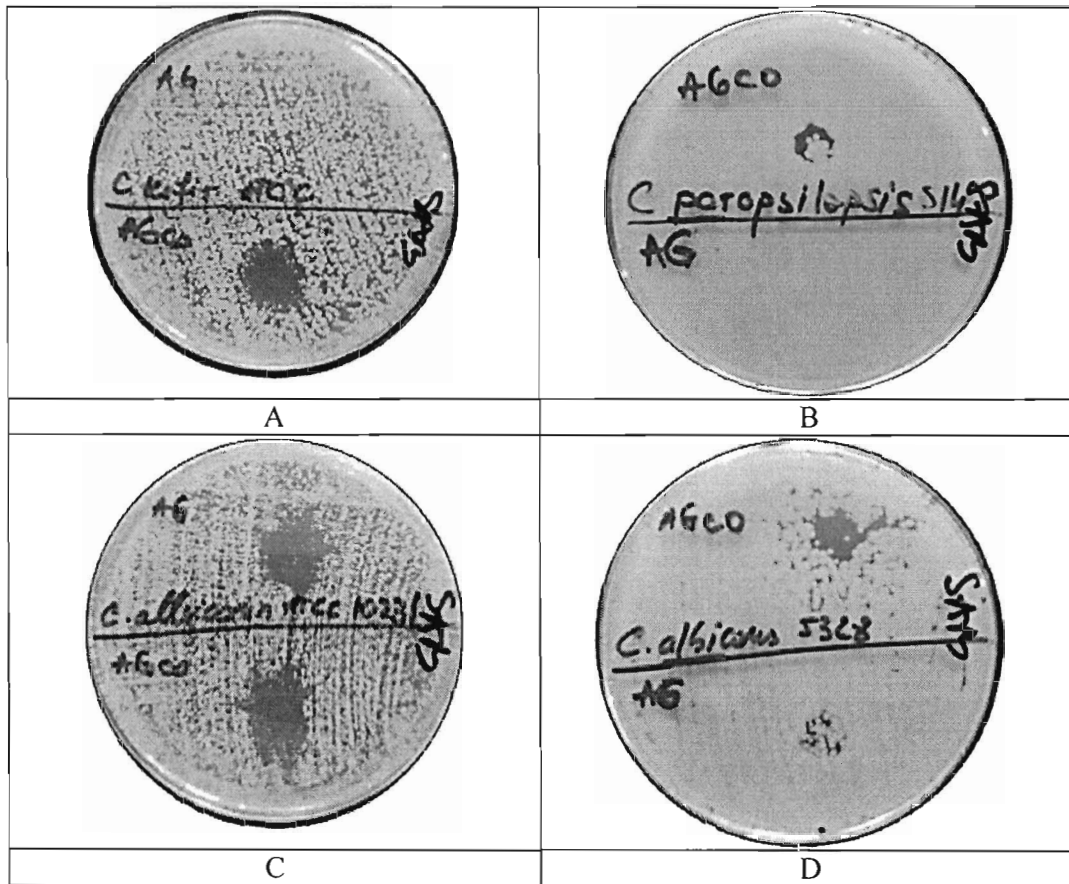


Figura 1. Activitatea antimicrobiană a apei de gură

Legendă: A- *Candida kefyr* ATCC; B- *Candida parapsilopsis* S14; C- *Candida albicans* ATCC 10231; D- *Candida albicans* 5328

Alina

3

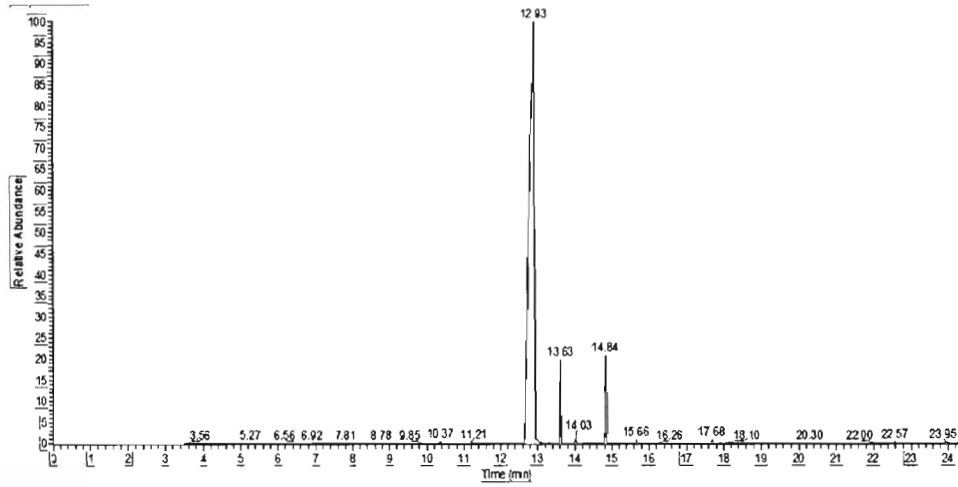


Figura 2. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de cuișoare liber

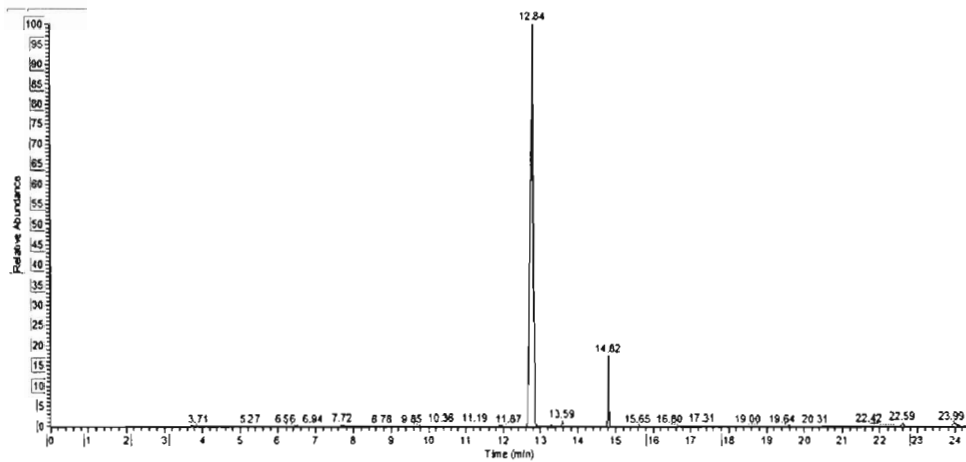


Figura 3. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de cuișoare din complexul de incluziune cu β -ciclodextrină obținut prin mojarare

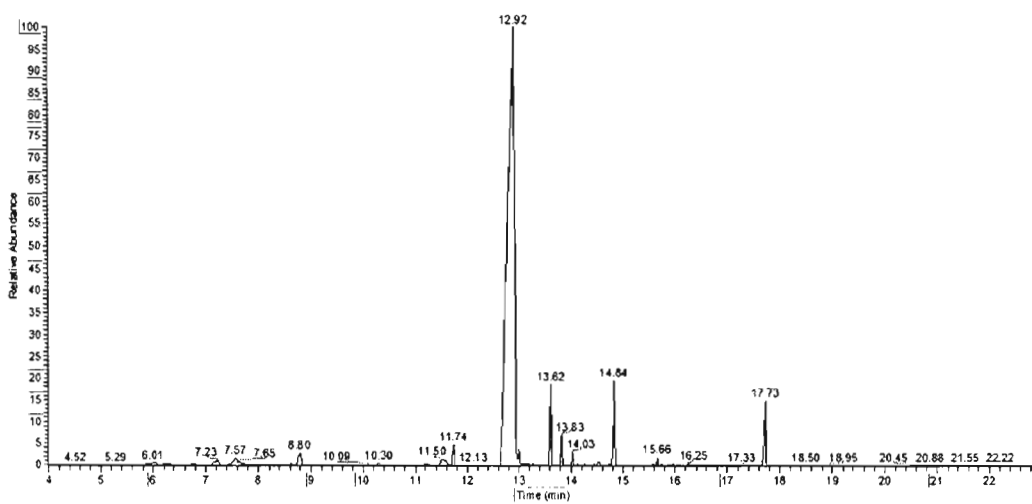


Figura 4. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de scorțișoară

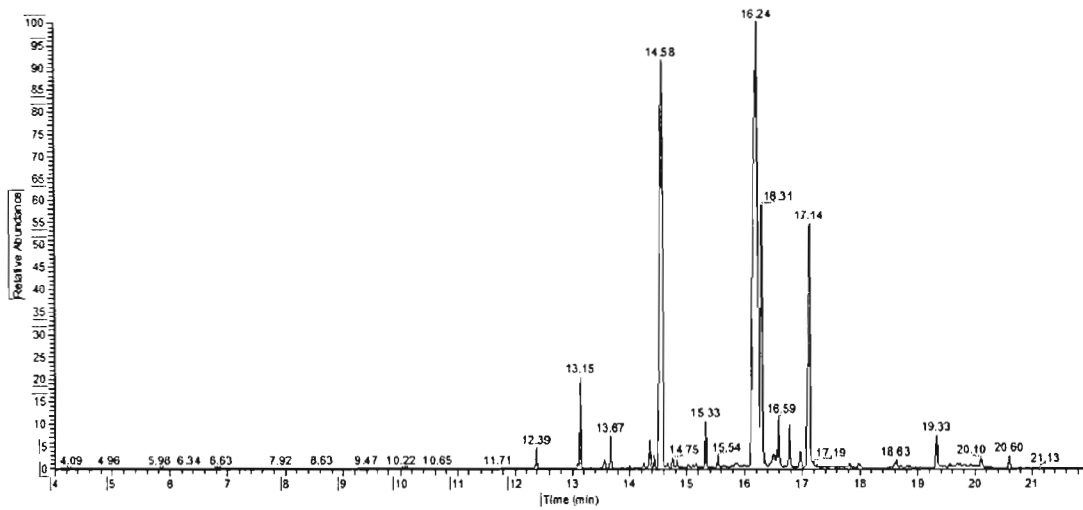


Figura 5. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de smirnă

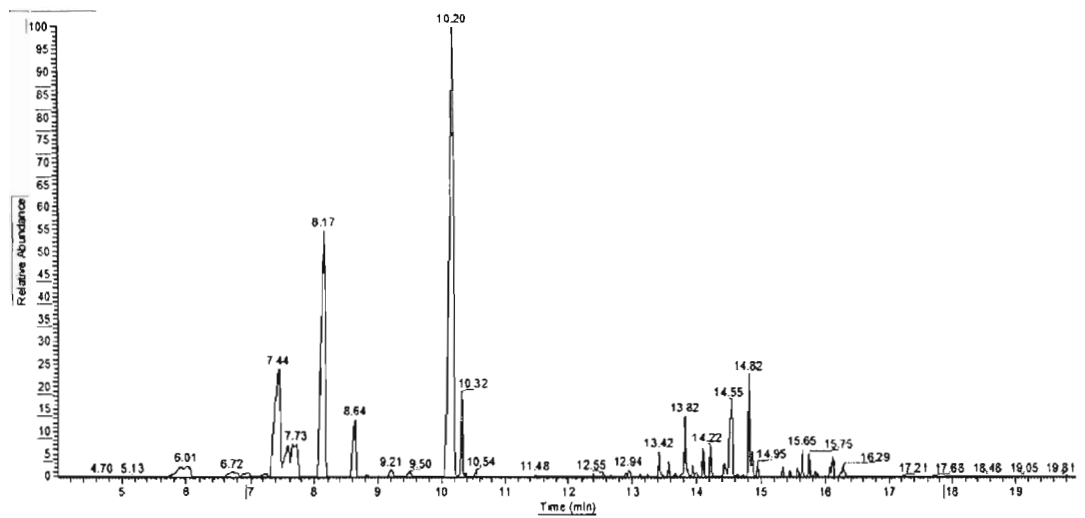


Figura 6. Cromatograma de gaze a uleiului volatil de arbore de ceai



Figura 7. Complex de incluziune al β -ciclodextrinei cu ulei volatil de cuișoare

Stela