



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2017 00904

(22) Data de depozit: 07/11/2017

(41) Data publicării cererii:  
27/04/2018 BOPI nr. 4/2018

(71) Solicitant:  
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI  
FARMACIE "VICTOR BABEȘ" TIMIȘOARA,  
STR. PIAȚA EFTIMIE MURGU NR.2,  
TIMIȘOARA, TM, RO

(72) Inventatori:  
• POPOVICI RAMONA AMINA,  
STR. 20 DECEMBRIE 1989 NR. 9,  
BLOCUL POȘTEI, SC.A, ET. 2, AP. 5,  
LUGOJ, TM, RO;  
• FAUR VIRGINIA, STR.C.D.LOGA NR.36,  
LUGOJ, TM, RO;  
• BORCAN FLORIN,  
STR.INTRAREA CUCULUI NR.3, SC.A,  
AP.6, TIMIȘOARA, TM, RO;

• FAUR ALIN, STR.C.D.LOGA NR.36,  
LUGOJ, TM, RO;  
• PAVEL IOANA ZINUCA, STR. ECOULUI,  
NR.18, AP.6, SAT GIROC, COM. GIROC,  
TM, RO;  
• GAJE NELA PUSA,  
SAT TOPOLOVATU MARE, NR.108,  
COM TOPOLOVATU MARE, TM, RO;  
• LEVAI MIHAELA CODRINA,  
STR.NICOLAE LABIȘ, BL.3, AP.14,  
TIMIȘOARA, TM, RO;  
• RUSU LAURA CRISTINA,  
CALEA BOGDANESTILOR, NR.32, SC.B,  
AP.28, TIMIȘOARA, TM, RO;  
• SERAFIN ANDRADA CHRISTINE,  
STR.JUPITER, NR.10, SAT GIROC, TM, RO

(54) PRODUSE COMPLEXE EXTRASE DIN PLANTE,  
CU APLICABILITATE ÎN IGIENA ORALĂ

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un produs complex extras din plante, cu aplicabilitate în igiena orală. Produsul, conform invenției, este constituit în procente masice din 2,7...3,4% extract de mentă, 2,1...2,8% extract de cimbru, 1,8...2,1% extract de lemn dulce, 1,3...1,6% extract de salvie, 0,8...1,2% echinacea, ingrediente uzuale de condiționare sub formă de pastă de dinți, de tip carbonat de calciu și argilă 28...31% și gumă xantan

2,8...3,1%, sau ingrediente uzuale de condiționare sub formă de apă de gură, de tip sorbitol 0,9...1,2%, fructoză 0,01%, glicozină 4,5...5,5%, salicilat de metil și timol 0,1...0,2%, precum și apă și lauril-glicozidă extrasă din ulei de cocos până la 100%.

Revendicări: 2



18.

**PRODUSE COMPLEXE EXTRASE DIN PLANTE CU**

**APLICABILITATE IN IGIENA ORALA**

**DESCRIEREA INVENTIEI**

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr. a 2017	904
Data depozit 07-11-2017	

Inventia se refera la produse de tip apa de gura si pasta de dinti pe baza de extracte de cimbru (recunoscut pentru rolul sau in tratarea plagilor si a afectiunilor gingivale), menta (cu rol in combaterea durerilor de dinti si a halenei), lemn dulce (util ca aromatizant si indulcitor), salvie (folosita in abcesul dentar si inflamarea cavitatii orale), echinacea (puternic antiseptic, antifungic si antiviral).

Caria dentara si boala parodontala pot fi incluse pe lista problemelor de sanatate publica, ele fiind boli infectioase, care insa ar putea fi prevenite. La fel si pentru leziunile tesuturilor orale, maligne si premaligne, prin masuri profilactice eficiente pot fi eliminate conditiile favorizante pentru instalarea lor. In ciuda progreselor in starea generala de sanatate a persoanelor care locuiesc in tarile industrializate, pentru sanatatea oro-dentara insa prevalenta cariilor dentare la copii este de pana la 90%, dar si cea mai mare parte a adultilor sunt cu probleme la nivelul cavitatii orale. In actul medical trebuie utilizate, pe langa sau in loc de medicamente de sinteza si produse naturale simple sau complexe extrase din plante. Pe masura evolutiei gandirii omenesti, efectele terapeutice ale plantelor devin realitati in momentul in care cercetatorii reusesc sa le gaseasca explicatia stiintifica, prin metodologia adecvata de investigare. Compusii naturali bioactivi sunt studiati intens pentru evaluarea efectelor lor asupra sanatatii. Competitivitatea industriei europene de produse parafarmaceutice pe baza de compusi vegetali depinde de studiul *in vitro* si ulterior *in vivo* a extractelor vegetale cu efect multi-tinta la nivel bucal, care pot fi ulterior incorporate in paste de dinti si ape de gura.

*[Handwritten signatures and initials at the bottom of the page]*

Sinteza s-a realizat intr-un microreactor confectionat din sticla de tip borosilicat, cu capacitatea de 100 ml, echipat cu un agitator magnetic cu turatie variabila, un sistem de reglare automata a temperaturii de incalzire si un dispozitiv de condensare a vaporilor.

Se prepară un gel format din 2,7... 3,4% extract de menta, 2,1... 2,8% extract de cimbru, 1,8... 2,1% extract de lemn dulce, 1,3... 1,6% extract de salvie, 0,8... 1,2% echinacea, 28... 32% carbonat de calciu si argila cu rol de componente abrazive, 2,8... 3,1% guma xandan biologica pentru gelifiere, apa si lauril-glicozida extrasa din ulei de cocos pana la 100%. Dupa dezaerare, se obtine o pasta cu stabilitate buna, fara o tendinta de segregare a fazelor si cu un nivel de fluiditate adecvat evacuării usoare din tuburile de pasta de dinti standardizate. Pe de alta parte, s-a obtinut o solutie cu acelasi continut in extracte vegetale, cu adaus de 0,9... 1,2% sorbitol, 0,01% fructoza, 4,5... 5,5% glicozina, 0,1...0,2% salicilat de metil si timol, 0,8... 1,2 % lauril-glicozida extrasa din ulei de cocos si apa pana la 100%.

Protocolul de obtinere a fost repetat de trei ori pentru ambele produse (apa de gura si pasta de dinti) astfel incat s-au obtinut probele AG\_0 (apa de gura cu extracte din plante), PD\_0 (pasta de dinti cu extracte din plante), iar pentru studiul comparativ au fost sintetizate: AG\_1 (apa de gura cu 0,03...0,2% triclosan ca agent activ), AG\_2 (apa de gura cu 0,1...0,2% clorhexidina ca agent activ), respectiv probele PD\_1 (pasta de dinti cu 0,3...0,5% triclosan ca agent activ), PD\_2 (pasta de dinti cu 0,5...1,0% clorhexidina ca agent activ). Pentru caracterizarea produselor rezultate s-au utilizat: un sistem de investigatie dermato-cosmetica pentru evaluarea caracterului iritativ asupra pielii de soarece de laborator (rasa SKH1), analiza bacteriologica prin determinarea numarului total de germeni per ml, a efectelor exercitate de produse pe membrana corioalantoida a oului embrionat si teste de viabilitate celulara pe celule A375 si B164A5.

Pentru testele pe piele de soarece, au fost utilizate 12 femele de 9 saptamani din rasa SKH1 (6 soareci pentru apele de gura, 6 soareci pentru pastele de dinti). Pe spatetele acestora s-


*[Handwritten signatures and initials at the bottom of the page]*

a aplicat timp de trei saptamani, de doua ori pe saptamana cate 50  $\mu$ l produs, iar dupa 30 minute de la fiecare aplicare au fost masurate: pierderea de apa transdermica (transepidermal water loss, TWL), eritemul si nivelul de hidratare al stratului cornos utilizand un sistem MPA5 Courage-Khazaka, dotat cu sonda Tewameter<sup>®</sup>TM300, Mexameter<sup>®</sup>MX18, respectiv Corneometer<sup>®</sup>CM825.

Determinarea efectului antimicrobian a produselor s-a realizat prin evaluarea comparativa a numarului total de germeni (NTG)/ml de la nivelul mucoasei orale, individual folosind 50 subiecti umani, recoltari realizate inainte si imediat dupa aplicarea in cavitatea orala a produselor de testat.

Membrana corioalantoida reprezinta o alternativa experimentală ieftina de studiu al mastocitelor si angiogenezei in diferitele sale etape. Urmarirea in dinamica a efectelor substantelor proangiogenice si antiangiogenice se realizeaza foarte usor datorita caracterelor imature ale membranei oului embrionat, dezvoltarii rapide a retelei vasculare si posibilitatii de cuantificare *in vivo* a rezultatelor obtinute. Metoda se utilizeaza pentru studiul angiogenezei tumorale prin aplicarea de grefe tumorale sau de materiale cu capacitate controlata de eliberare a factorilor pro- sau antiangiogenici. Dintre toate modelele de studiu ale angiogenezei, aceasta ramane modelul cel mai reproductibil si usor de realizat; astfel, am ales studiul comportamentului vaselor prin aplicarea succesiva a factorilor proangiogenici de tipul VEGF plasmidei si a anticorpilor anti-receptori VEGFR 1 si 2, biomarkeri testati retrospectiv pe 50 de biopsii gingivale prelevate de la pacienti cu leziuni inflamatorii gingivale.

Evaluarea *in vitro* a potentialului antiinflamator si antitumoral a produselor obtinute s-a realizat folosind celule de melanom uman A375 si de melanom murinic B164A5. S-a folosit protocolul de migrare a celulelor de melanom uman si murinic in produsele studiate, precum si testul de determinare a viabilitatii celulare cu ajutorul reactivului Alamar albastru.



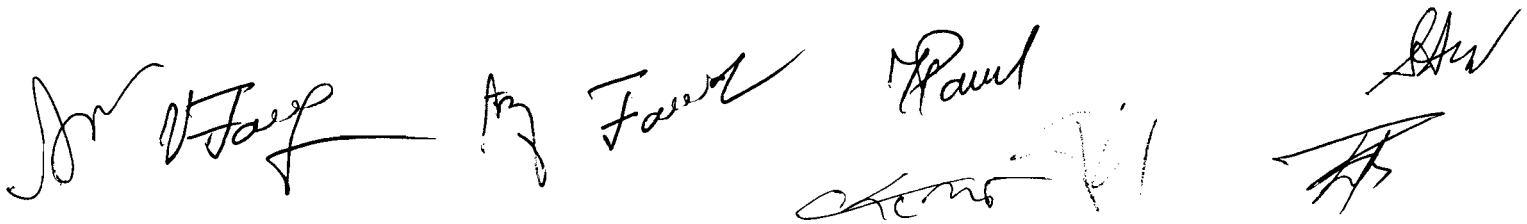
Determinarea migrării celulelor de melanom uman și murinic se inițiază prin realizarea unei zgărieturi la nivelul stratului unicelular. Proliferarea celulară este monitorizată prin fotografierea culturilor celulare la anumite momente de timp pe parcursul a 24 de ore. Testul Alamar albastru va fi utilizat pentru a decela citotoxicitatea relativă a extractelor vegetale utilizate la prepararea produselor obținute.

Dezavantajele produselor cunoscute de tip ape de gura și paste de dinți constă în conținutul bogat în compuși chimici de sinteză. Principalele substanțe constitutive a apelor de gura sunt glicerina, sorbitolul, fructoza, lactatul de sodiu, arome alimentare sintetice, sabowaxul, boraxul, lauril-glicozida, mentolul, acidul lactic, coloranți de sinteză etc. În cazul utilizării apelor de gura care conțin clorhexidina (cu rol dezinfectant, antiseptic) au fost raportate mai multe efecte secundare care limitează acceptabilitatea și utilizarea acestora pe termen lung, spre deosebire de apele de gura pe baza de plante care nu au avut efecte secundare semnificative. În majoritatea situațiilor produsele comerciale de tip ape de gura și paste de dinți urmăresc doar efectul antimicrobian, iar pentru tratarea afecțiunilor inflamatorii și/sau tumorale este necesar consumul altor produse specifice.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

1. Produsele de tip ape de gura și paste de dinți pe baza de extracte vegetale prezintă o activitate antimicrobiană apropiată de a produselor similare care conțin agenți chimici;
2. Produsele obținute se caracterizează printr-un protocol relativ simplu de sinteză, ceea ce micșorează costurile de fabricație;
3. Produsele de tip ape de gura și paste de dinți pe baza de extracte vegetale nu au un impact toxic asupra organismului;
4. Produsele obținute sunt biocompatibile cu organismul uman și biodegradabile, prezentând o degradare la compuși netoxici.

Invenția este ilustrată de următoarele exemple de realizare:

The image shows several handwritten signatures in black ink at the bottom of the page. From left to right, there are approximately six distinct signatures, some appearing to be initials or names like 'Paul' and 'Ferdinand'.

### Exemplul 1

Se prepara un gel pe baza de extracte vegetale folosind 2,7... 3,4% extract de menta, 2,1... 2,8% extract de cimbru, 1,8... 2,1% extract de lemn dulce, 1,3... 1,6% extract de salvie, 0,8... 1,2% echinacea, 28... 32% carbonat de calciu si argila cu rol de componente abrazive, 2,8... 3,1% guma xandan biologica pentru gelifiere, apa si lauril-glicozida extrasa din ulei de cocos pana la 100%.

Produsul prezinta un efect antimicrobian similar produselor folosite ca referinta (74,2% din scorul NTG/ml al gelului cu continut de clorhexidina si 73,5% din scorul NTG/ml al gelului cu triclosan), efecte antiinflamatoare si antitumorale net superioare pe culturi celulare de A375 (eficienta crescuta cu 88,1% fata de gelul cu clorhexidina si cu 91,9% fata de gelul referinta cu triclosan) si de B164A5 (eficienta crescuta cu 78,5% fata de gelul cu clorhexidina si cu 84,4% fata de gelul de referinta cu triclosan), iar pe piele de soarece s-au constatat efecte iritative mult reduse fata de gelurile de referinta (pierderea de apa transdermica a inregistrat un nivel mai redus cu 39,9% fata de gelul cu clorhexidina, respectiv 47,3% fata de gelul cu triclosan; nivelul eritemului a fost cu 56,2% mai scazut decat in cazul gelului cu clorhexidina si cu 48,8% mai scazut decat in cazul gelului cu triclosan; nivelul de hidratare al stratului cornos s-a pastrat la acelasi nivel: 98,8% fata de gelul cu clorhexidina si 94,6% fata de gelul cu triclosan). Analiza pe baza de membrana corioalantoida nu a indicat modificari specifice unor compusi nocivi.

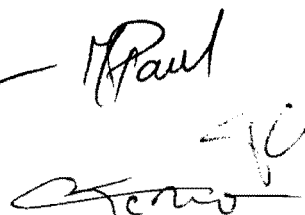
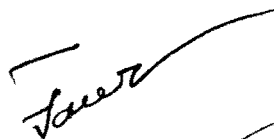
### Exemplul 2

Se prepara o solutie pe baza de extracte de cimbru, menta, lemn dulce, salvie si echinacea in cantitati similare exemplului 1 de realizare, cu adaus de 0,9... 1,2% sorbitol,

*Dr. M. Faur*     *Dr. Faur*     *Paul*     *Cher*     *Dr. Faur*

0,01% fructoza, 4,5... 5,5% glicozina, 0,1...0,2% salicilat de metil si timol, 0,8... 1,2 % lauril-glicozida extrasa din ulei de cocos si apa pana la 100%.

Produsul prezinta un efect antimicrobian apropiat produselor folosite ca referinta (70,9% din scorul NTG/ml al solutiei cu clorhexidina si 78,1% din scorul NTG/ml al solutiei cu triclosan), efecte antiinflamatoare si antitumorale superioare pe culturi celulare de A375 (eficienta crescuta cu 90,5% fata de solutia cu clorhexidina si cu 82,6% fata de solutia cu triclosan) si de B164A5 (eficienta crescuta cu 71,2% fata de solutia cu clorhexidina si cu 76,5% fata de solutia cu triclosan), iar pe piele de soarece efecte iritative observate au fost mult reduse fata de solutiile de referinta, dupa cum urmeaza: nivelul pierderii de apa transdermica a scazut cu 27,9% fata de solutia cu clorhexidina, respectiv 41,2% fata de solutia cu triclosan; nivelul eritemului a scazut cu 61,4% fata de solutia cu clorhexidina si cu 50,2% fata de solutia cu triclosan; nivelul de hidratare al stratului cornos s-a pastrat la 93,9% din valoarea inregistrata pentru solutia cu clorhexidina si la 97,1% fata de solutia cu triclosan). Analiza pe baza de membrana corioalantoida nu a indicat modificari specifice unor compusi nocivi.



**BIBLIOGRAFIE**

**US7829067B2.** *Method and composition for treating oral bacteria and inflammation.*

Publication date 2010-11-09

**US20020044977A1.** *Centipeda plant extract.* Publication date 2002-04-18

**US20110081303A1.** *Teeth cleaning compound containing menthol with reduced bitter sensation.* Publication date 2011-04-07

**US5472684A.** *Oral compositions for plaque and gingivitis.* Publication date 1995-12-05

**US6086372A.** *Dental and oral preparation.* Publication date 2000-07-11

**US6331291B1.** *Dentifrice gel/paste compositions.* Publication date 2001-12-18

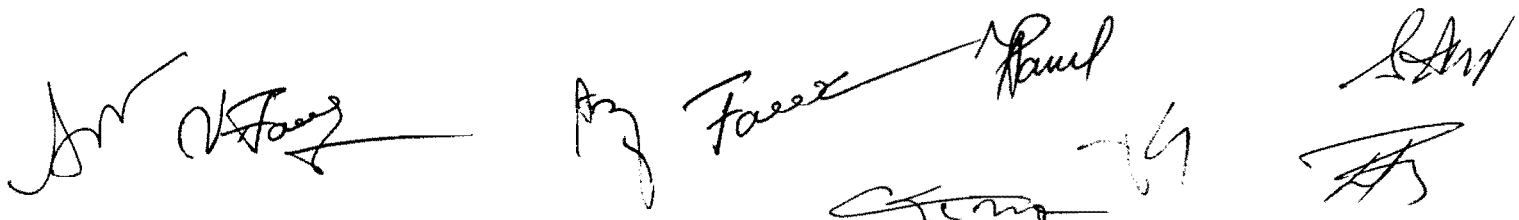
**WO2011068812A1.** *Oral compositions containing a combination of natural extracts and related methods.* Publication date 2011-06-09

**WO2011068815A1.** *Oral compositions containing extracts of zizyphus joazeiro and related methods.* Publication date 2011-06-09

**WO2011068813A1.** *Oral compositions containing extracts of myristica fragrans and related methods.* Publication date 2011-06-09

**WO2011068811A1.** *Oral compositions containing extracts of zingiber officinale and related methods.* Publication date 2011-06-09

**WO2011068814A1.** *Oral compositions containing extracts of garcinia mangostana l. and related methods.* Publication date 2011-06-09

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page, including names like 'Paul', 'Facee', and 'AS'.



**PRODUSE COMPLEXE EXTRASE DIN PLANTE CU****APLICABILITATE IN IGIENA ORALA****REVENDICARI**

1. Produs complex extras din plante cu un continut de 2,7... 3,4% extract de menta, 2,1... 2,8% extract de cimbru, 1,8... 2,1% extract de lemn dulce, 1,3... 1,6% extract de salvie, 0,8... 1,2% echinacea, 28... 32% carbonat de calciu si argila cu rol de componente abrazive, 2,8... 3,1% guma xandan biologica pentru gelifiere, apa si lauril-glicozida extrasa din ulei de cocos pana la 100%, ca agent antimicrobian, antiinflamator si antitumoral, cu un rol important in igiena orala.

2. Produs complex extras din plante cu un continut de 2,7... 3,4% extract de menta, 2,1... 2,8% extract de cimbru, 1,8... 2,1% extract de lemn dulce, 1,3... 1,6% extract de salvie, 0,8... 1,2% echinacea, 0,9... 1,2% sorbitol, 0,01% fructoza, 4,5... 5,5% glicozina, 0,1...0,2% salicilat de metil si timol, 0,8... 1,2 % lauril-glicozida extrasa din ulei de cocos si apa pana la 100%, ca agent antimicrobian, antiinflamator si antitumoral, cu un rol important in igiena orala.

