



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00730

(22) Data de depozit: 16/11/2020

(41) Data publicării cererii:
30/05/2022 BOPI nr. 5/2022

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE "IULIU HAȚIEGANU" DIN
CLUJ-NAPOCA (UMF-IH),
STR. VICTOR BABEȘ NR. 8,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:

• MOLDOVAN MIRELA-LILIANA,
STR.LUNII, NR.26, AP.21, CLUJ-NAPOCA,
CJ, RO;
• BENEDEC DANIELA, STR. FABRICII
NR.9, BL.F4, AP.14, CLUJ-NAPOCA, CJ,
RO;
• BOGDAN CĂȚĂLINA,
ALEEA MESTECENILOR, NR.5, BL.IXM,
SC.2, AP.20, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• IURIAN SONIA-MEDA,
ALEEA VALERIU BOLOGA, NR.3, AP.27,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) PASTĂ DE DINȚI CU EXTRACT ÎMBOGĂȚIT ÎN PRINCIPII
ACTIVE OBȚINUT DIN TESCOVINE ȘI FRUNZE DE VIȚĂ
DE VIE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compoziția unei paste de dinți pentru menținerea sănătății mucoasei cavității orale și la procedeul de obținere a acesteia. Compoziția, conform invenției, constă într-un sistem de gelifiere format din gumă xantan și carboximetilceluloză sodică dispersate într-o parte de apă și glicerol și ulterior amestecate cu restul de apă în care s-au dizolvat pe rând benzoatul de sodiu, alantoina, sorbitolul și xilitolul, rezultând un produs în care s-au suspendat pulberile abrazive: dioxid de siliciu, extractul de sevă de bambus, pulberea de

orez și dioxidul de titan, produs intermediar în care a fost încorporat un amestec de lauril glicozidă și uleiuri volatile și un extract îmbogățit obținut din tescovină albă, tescovină roșie și viță de vie, cu un conținut determinat de resveratrol, catechină și epicatechină prin omogenizare în sistem închis la 500...1500 rpm timp de 20...60 min.

Revendicări: 2



36

OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2020 00130
Data depozit ...	16.11.2020

PASTĂ DE DINȚI CU EXTRACT ÎMBOGĂȚIT ÎN PRINCIPII ACTIVE OBȚINUT DIN TESCOVINE ȘI FRUNZE DE VIȚĂ DE VIE

Domeniul de aplicare al invenției. Invenția se referă la o pastă de dinți cu extract îmbogățit în principii active obținut din tescovine și frunze de viță de vie. Extractul utilizat este îmbogățit în substanțe antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatoare provenite din tescovină albă, tescovină roșie și frunze de viță de vie (*Vitis vinifera L.*), alături de o combinație de ingrediente cu toleranță crescută la nivelul cavității orale și anume substanțe abrazive naturale reprezentate de pulberea de orez și de extractul de sevă de bambus, un tensioactiv de origine naturală - lauril glucozida și aantoină. Pasta de dinți este destinată menținerii sănătății cavității orale și ameliorării simptomelor incipiente ale bolii parodontale.

Stadiul tehnicii în domeniul obiectului invenției, cu menționarea dezavantajelor soluțiilor tehnice cunoscute. Interesul pentru menținerea sănătății orale a crescut considerabil în ultimii ani deoarece, potrivit Organizației mondiale a sănătății (OMS), starea de sănătate a cavității orale este un indicator important al stării generale de sănătate¹. Sănătatea cavității orale are impact și asupra stării generale de sănătate, întrucât infecțiile și inflamația de la nivelul cavității orale reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea și accentuarea severității a numeroase afecțiuni, nu numai locale ci și sistemice, dintre care cel mai frecvent menționate în literatură sunt afecțiunile cardiovasculare². De asemenea stresul oxidativ prezent în unele afecțiuni ale cavității orale cum este parodontita, este corelat cu afecțiuni sistemice: cardiovasculare, pancreatice, hepatice sau gastrice³. Conform OMS, majoritatea problemelor de sănătate orală: cariile dentare, boala parodontală, edentulismul, traumele oro-dentale, cancerul oral, recunoscute la nivel mondial ca probleme importante de sănătate publică, pot fi prevenite și tratate în stadiile lor incipiente¹. Cel mai important mod prin care se realizează prevenția afecțiunilor cavității orale este asigurarea unei igiene orale corespunzătoare. În categoria produselor de bază care asigură igiena cavității orale se menționează în primul rând pastele de dinți. O componentă a prevenției afecțiunilor cavității orale este utilizarea de produse cu ingrediente cât mai bine tolerate, care să conțină extracte naturale care să prevină sau să reducă semnele incipiente ale afectării țesutului gingival: infecțiile, inflamațiile și stresul oxidativ. Vița de vie, *Vitis vinifera L.*, este o plantă lemnoasă, perenă, din genul *Vitis*, familia *Vitaceae*, care este cunoscută încă din antichitate pentru utilizarea sa în alimentație, enologie sau în medicina populară datorită principiilor active pe care le conține. Preocuparea actuală pentru implementarea unei economii sustenabile a crescut interesul pentru valorificarea superioară a subproduselor obținute în urma procesului de vinificație, cum sunt tescovinele și coardele. Tescovina reprezintă resturile solide, alcătuite din pielțe, semințe, urme de pulpă de struguri, uneori și resturi de ciorchini. Este unul dintre cele mai abundente produse secundare ale procesului de vinificație, reprezentând până la 60% din subprodusele de vinificație. Compoziția chimică a tescovinelor depinde, printre altele, de soiurile din care s-au obținut, de zona geografică, de condițiile climatice, de momentul recoltării⁴, fiind alcătuită din compuși polifenolici 10,4-64,8 g echivalenți de acid galic/kg de tescovină uscată,

zaharuri solubile 7-79-108g/kg, lipide 4,62-12,5% (acidul linoleic fiind principalul acid gras identificat, în procente variind între 59,0%-70,9%), lignină (8,04%-12,7%) și proteine (~ 4%).

În extracte etanolice de tescovină roșie obținută în urma prelucrării strugurilor din soiuri roșii și negre cultivate în România, au fost determinate următoarele nivele ale principiilor active cu interes terapeutic și cosmetic: conținutul polifenolic total 32,00±0,76 mg echivalenți de acid galic/g de produs vegetal uscat, conținutul flavonoidic total 0,54±0,07 mg echivalenți de rutin/g de produs vegetal uscat, 9,11±1,38 mg echivalenți de acid cafeic/g de produs vegetal uscat și taninuri 18,26±1,73 mg echivalenți de acid galic/g de produs vegetal uscat. Raportat la tescovina roșie, în extractele etanolice de tescovina albă, obținută în urma prelucrării strugurilor din soiuri albi, se găsesc cantități mai mari de polifenoli totali (37,80±0,19 mg echivalenți de acid galic/g de produs vegetal uscat), flavonoide totale (1,89±0,10 mg echivalenți de rutin/g de produs vegetal uscat) și derivați ai acidului cafeic (17,64±1,35 mg echivalenți de acid cafeic/g de produs vegetal uscat) și concentrații mai reduse de taninuri (12,56±1,43 mg echivalenți de acid galic/g de produs vegetal uscat). La analiza cromatografică a extractelor de tescovină roșie/albă au fost identificați următorii compuși: concentrații importante de resveratrol (~800 μg/ml, respectiv ~650μg/ml) de catechină (561,93±4,07μg/g/539,14±1,86 μg/g), epicatechină (425,78±4,22 μg/g /513,52±2,48 μg/g) și acid galic (146,87±1,13μg/g /128,19±0,93 μg/g). Acidul siringic a fost determinat în concentrații mai mari în tescovina roșie față de tescovina albă (72,22±0,62 μg/g, respectiv 4,38±0,12μg/g), iar în tescovina albă s-au identificat concentrații mai mari de acid procatechuic (57,17±0,24μg/g, respectiv 34,88±0,12μg/g), izoquercitrin (29,7±0,30 μg/g , respectiv 6,59±0,09 μg/g), iar luteolin, quercitrin și rutin au fost identificați doar în tescovina albă (3,50±0,04μg/g, 26,08±0,37μg/g, respectiv 2,63±0,07μg/g). Alte substanțe identificate: vitamina C, minerale (fier, potasiu, zinc, mangan și calciu), lipide, proteine, glucide (fructoza, glucoza), pectine.⁵⁻⁷

Frunzele de viță de vie au fost mult utilizate în scop alimentar, compoziția lor chimică fiind mai puțin studiată în literatura de specialitate. Studiile efectuate au raportat prezența în frunze a polifenolilor totali (3338.7 mg echivalenți de acid galic/L), (87.3 mg epicatechină/L) cu acțiune antioxidantă de 70,32% (determinată prin metoda DPPH) și 10,05 mmol echivalenți trolox/L (determinată prin metoda FRAP). Din categoria polifenolilor s-au separat următorii compuși: antocianine (cyanidin-3-O-glucoside and peonidin-3-Oglucoside); acizi fenolici (acid 3-hidroxibenzoic, acid cafeic, acid procatechuic, acid galic, acid vanilinic, acid siringic, acid elagic, acid caftaric); catechine (717.9 mg catechina echivalenți/L: catechina; epicatechina; galocatechina; epigalocatechina); flavonoide (1579.9 mg AG/L: quercitrina, quercetina, kempferol, rutozida, O-quercitrina, luteolina, quercetin-glucozidă, apigenină, miricetină, quercetin-3-O-galactoside, quercetin-3-O-glucoside, quercetin-3-Oglucuronide); tanin elagic (brevilagin-1; vitilagina; izovitolagina) și stilbeni (trans-resveratrol sau formele glicozidate-piceida, izorapontina și astringina). În compoziția frunzelor s-a mai detectat prezența de: acizi organici (acizi tartric, malic, oxalic, fumaric, succinic, citric, glicerici), vitamine (C, PP, B, acid folic), carotenoide, ceruri, proteine, săruri (5-7%): bitartrat de calciu și potasiu, maleat de calciu.⁸

Pastele de dinți sunt produsele utilizate pe scară largă pentru a asigura igiena cavității orale, având rolul de a curăța dinții prin acțiune mecanică, de a îndepărta placa dentară și de a asigura

reîmprospătarea respirației. Aceste produse sunt amestecuri complexe de ingrediente: substanțe abrazive care sunt suspendate în amestecuri formate din apă și umectanți, stabilizate prin intermediul unui hidrocoloid, la care se adaugă tensioactivi, substanțe cu rol conservant, edulcoranți, precum și diferite ingrediente active, dacă se dorește. Factorii cheie pentru formularea pastelor fiind alegerea excipienților utilizați, care să asigure obținerea unei forme de pastă, să aibă caracteristici organoleptice adecvate, împreună cu altă condiție esențială: să fie bine tolerate la nivelul mucoasei orale și să aibă un profil de siguranță bun.⁹ Efectul antimicrobian care este necesar în pastele de dinți este obținut în principal prin încorporare de substanțe chimice cum sunt triclosanul sau clorhexidina și derivații săi, substanțe care prezintă numeroase efecte nedorite. Astfel, pentru triclosan au fost puse în evidență perturbarea funcției endocrine, a homeostaziei hormonilor tiroidieni, promovarea rezistenței la antibiotice, toxicitate hepatică după ingerare și promovarea formării de tumori la nivel hepatic.^{10,11} Efectul de colorare a smalțului dentar după utilizarea clorhexidinei este bine cunoscut, fiind evidențiată și citotoxicitatea derivatului său gluconat pentru și celulele odontoblast-like MDPC-23, sugerând că ar putea reduce procesul de vindecare a pulpei dentare și de formare a țesutului mineralizat cu rol de barieră.¹²

Situația din străinătate în domeniul invenției. În străinătate au fost publicate o serie de brevete în care sunt obținute paste de dinți care conțin extracte din diferite specii de produse vegetale, destinate utilizării ca adjuvante în tratamentul bolii parodontale.

Invenția JP 2009019010A prezintă diferite compoziții de produse destinate îngrijirii cavității orale, printre care și o pastă de dinți care conține extract de struguri și acid ascorbic. Extractul s-a obținut din pericarpul, pulpa și semințele fructului de *Vitis vinifera*, cu ajutorul unui solvent organic hidrofil: alcool metilic, alcool etilic, propilenglicol, 1,3 butilenglicol și amestecuri.

Invenția CN 110946772A prezintă o pastă de dinți pentru prevenirea afecțiunilor cavității orale care conține un amestec de extract din hamei și extract din frunze de viță de vie ca sursă de compuși activi pentru prevenirea afecțiunilor cavității orale, iar pasta conține oxizi de fier, sulfură de zinc și fier, hidrogen fosfat de calciu și pulbere din coji de nucă, doi agenți spumanti; lauroil glutamat de sodiu, dodecilsulfonat de sodiu.

Invenția TW 201141496A descrie produse destinate cavității orale care conțin extracte din plante. Au fost utilizate cel puțin trei dintre următoarele plante: *Punica granatum*, *Myristica fragrans*, *Zingiber officinale* și *Zizyphus joazeiro*.

Dezavantajele compozițiilor de pastă de dinți cunoscute constau în:

- (1) utilizarea alcoolului metilic pentru extracția principiilor active din fructele de viță de vie, cu riscul potențial de a nu fi complet îndepărtat din produsul finit, aceasta substanță având o toxicitate cunoscută, chiar la doze mici;
- (2) numeroase paste de dinți conțin tensioactivi anionici ca agent spumant, foarte frecvent laurilsulfat de sodiu, cu potențial iritant important pentru mucoasa cavității orale, fiind evidențiat faptul că poate crește incidența ulcerelor aftoase recurente. Cercetări recente efectuate *in vitro* au evidențiat că laurilsulfatul de sodiu poate avea și efecte de inhibare a fibroblaștilor gingivali umani și de întârziere a vindecării leziunilor;¹³

- (3) majoritatea extractelor obținute nu sunt caracterizate din punct de vedere fitochimic, de asemenea nu sunt precizate domeniile de concentrații pentru principii active din extractul obținut;
- (4) utilizarea ca agent abraziv a pulberii obținută prin pulverizarea cojilor de nucă duce la obținerea unor particule aciculare care pot leza smalțul dentar;
- (5) costurile mari de fabricație derivate din prețurile mari ale unor plante cum este cazul *Punica granatum*, fiind mult mai avantajoasă utilizarea unor materii prime vegetale care constituie produse secundare de procesare, cum este cazul tescovinelor obținute în urma prelucrării strugurilor în vederea obținerii vinurilor. Utilizarea acestora nu numai că este necostisitoare, ci poate genera câștiguri pentru podgorii care pot valorifica un produs care poate fi considerat un deșeu.
- (6) disponibilitatea pe scară redusă a altor plante cum este *Zizyphus joazeiro*, *Myristica fragrans* sau *Zingiber officinale*, care cresc doar în anumite regiuni ale globului, spre deosebire de *Vitis vinifera*, care se poate cultiva pe scară largă pe mai multe continente.

Situația în domeniul invenției pe plan național.

În România există o pastă de dinți care conține extracte din produse vegetale, inclusiv un extract din viță de vie, alături de extracte din fructe de ananas (*Ananas sativum*), extract din seminte de neem (*Melia azadirachta*), extract din frunze de mesteacăn argintiu (*Betula verucosa*), extract din frunze de pătlăgină (*Plantago major*), extract din scoarță de stejar (*Quercus alba*). Aceasta mai conține gelifianți (gumă xantan), umectanți (extract din ardei iute, capsantină, capsorubicină, un colorant: carmin și limonen, eugenol, linalool, componente ale aromatizanților. Dezavantajul acestui produs se referă la numărul mare de extracte de plante conținut și perioadele diferite de recoltare a părților de plantă utilizate, precum și riscul de reacții alergice care pot apărea la indivizi susceptibili la colorantul carmin din compoziția pastei, precum și la limonen, eugenol, linalool.

Invenția RO 127805 B1 se referă la o pastă de dinți care conține ca agenți de lustruire substanțe cu particule micro și nanometrice, un sistem de gelifiere alcătuit dintr-un amestec de carboximetilceluloză-walocell, ceruri naturale din colofoniu și sarea de sodiu a acidului abietic, cea din urmă având și rol de tensioactiv. Dezavantajul acestui produs constă în prezența particulelor cu dimensiuni nanometrice și potențialul risc pentru sănătate în urma absorbției acestora la nivelul mucoasei cavității orale, precum și prezența colofoniului, recunoscut ca un alergen care poate cauza dermatită alergică de contact.

Problema pe care o rezolvă această invenție. Problema pe care o rezolvă această invenție este obținerea unei paste de dinți cu o toleranță mai bună la nivelul cavității orale prin conținutul de substanțe biocompatibile și cu principii active naturale cu proprietăți antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatoare provenite dintr-un extractul îmbogățit în principii active obținut din tescovină albă, tescovină roșie și frunze din soiuri variate de *Vitis vinifera*, asigurând astfel și o valorificare superioară a produselor secundare rezultate în industria vinului. Extractul îmbogățit din compoziția pastei de dinți menține sănătatea dinților și a mucoasei cavității orale

prin reducerea procesului inflamator, reducerea afectării tisulare caracteristice parodontozei prin reducerea radicalilor liberi formați în cavitatea orală, inhibarea dezvoltării microorganismelor implicate în dezvoltarea procesului carios, inițierea și agravarea parodontozei, precum și cele responsabile de apariția halenei.

Extractul îmbogățit propus de această invenție pentru a fi încorporat în pasta de dinți conține cel puțin 4,5 mg polifenoli totali, dintre care cel puțin 3,5 mg de resveratrol și cel puțin 0,25 mg de catechină și epicatechină. Extractul îmbogățit conferă pastei de dinți o colorație uniformă, bej, agreabilă, fără adaos de coloranți. Aroma pastei de dinți este caracteristică uleiurilor volatile adăugate (de mentă și de dafin), care maschează și mirosul extractului vegetal care poate fi mai puțin plăcut pentru unele persoane. Gustul ușor dulce este asigurat de glicerolul și sorbitolul din compoziția pastei. Pasta de dinți se obține prin suspendarea substanțelor abrazive, cu ajutorul agenților gelifianti și omogenizare mecanică.

Combinarea extractelor obținute din tescovina albă, tescovina roșie și frunze lărgeste spectrul de proprietăți pe care pasta de dinți le va realiza. Astfel, cea mai importantă sursă de compuși polifenolici a fost reprezentată de tescovine, cu conținut important de resveratrol, catechină, epicatechină și acid galic. Extractele din frunze completează complexul de principii active cu hiperozidă, quercitrin, izoquercitrin și rutozidă, substanțe care au fost identificate doar în frunze.^{14,15} Pe lângă efectul antiinflamator și antiseptic, rutozida are și proprietăți astringente și cicatrizante, contribuind la reducerea sângerărilor care pot apărea la nivelul mucoasei gingivale. Extractele obținute din tescovine prezintă activitate antioxidantă remarcabilă, care permite reducerea statusului oxidativ asociat cu bolile parodontale, acțiune antimicrobiană asupra *Streptococcus mutans*, principala bacterie implicată în apariția cariilor, dar și asupra *Porphyromonas gingivalis*, microorganismul care reprezintă principalul factor etiologic în patogeniza și progresia bolii parodontale și asupra *Enterococcus faecalis*, microorganism care este implicat în apariția halenei, prezentă în mod constant la pacienții cu boală parodontală. Polifenolii obținuți din *Vitis vinifera* au capacitatea de a reduce inflamația atât prin modularea căilor inflamatoare cât și prin reducerea nivelelor de radicali liberi, prin stimularea angiogenezei se promovează vindecarea leziunilor, iar prin efectul antimicrobian se reduce formarea plăcii bacteriene. Acest efect este completat și de uleiul volatil de dafin (*Laurus nobilis*) care a fost adăugat în pasta de dinți, pentru care s-a demonstrat efectul de inhibare a stafilococului auriu (*Staphylococcus aureus*), implicat în patologia cavității orale, precum și o capacitatea de a inhiba formarea plăcii dentare, cu rol important nu numai în formarea cariilor dentare ci și în apariția și agravarea bolii parodontale și a bolilor peri-implantare. De asemenea, infecțiile bacteriene din cavitatea orală stimulează răspunsul imun al gazdei și întârzie procesul de vindecare prin up-reglarea mediatorilor inflamației, determinând afectarea semnificativă a țesuturilor.^{16,17} Extractele încorporate prezintă acțiune antioxidantă, cu efecte citoprotectoare și de reducere a inflamației prezentă în bolile parodontale.

De asemenea, pasta de dinți propune asocierea agentului abraziv frecvent utilizat în pastele de dinți, cu un profil de siguranță foarte bun - dioxidul de siliciu precipitat, cu alți doi agenți abrazivi naturali: pulberea din tulpini de bambus (*Bambusa arundinacea*) și pulbere de orez (*Oryza*

sativa starch). Dioxidul de siliciu precipitat are cu particule de aproximativ 10 μm , și cu abraziivitate medie (valori ale abraziivității relative a dentinei (RDA) cuprinse între 60 – 120), în funcție de concentrație. Pentru reducerea abraziivității, dar menținerea puterii de curățare s-a asociat pulberea din tulpini de bambus, o pulbere foarte fină, cu dimensiunea particulelor cuprinsă între 15 și 25 μm , și cu o abraziivitate redusă. Acest ingredient are și rol cu rol texturizant, ameliorând textura pastelor în care este încorporat. De asemenea, asigură un pH alcalin în paste, reducând riscul de dizolvare acidă a smalțului dentar, fiindu-i atribuit astfel un rol indirect de remineralizare. Pulberea de orez este un alt agent abraziv de origine naturală, fiind alcătuită din particule micronizate, rotunde, cu o abraziivitate de patru ori mai redusă decât a dioxidului de siliciu. Această asociere de agenți abrazivi va modula abraziivitatea pastei, asigurând o curățare corespunzătoare la o abraziivitate mai redusă pentru a nu leza gingiile și smaltul dentar.¹⁸⁻²⁰ Produsul are calități superioare și datorită utilizării lauril glucozidei ca agent tensioactiv, un produs de origine naturală, un tensioactiv neionic cu acțiune blândă, foarte bine tolerat la nivelul mucoasei cavității orale, care nu produce nici iritație, nici sensibilizare.^{21,22} Guma xanthan și carboximetilceluloza sodică sunt utilizate ca hidrocoloizi, agenți de suspendare pentru asigurarea stabilității pastei. Alantoina este un principiu activ care stimulează proliferarea celulelor și vindecarea rănilor și ajută la protejarea dinților împotriva eroziunii produse de aciditatea din cavitatea orală.^{23,24} Uleiul volatil de mentă prezent în pastă conferă o aromă plăcută pastei și contribuie la reîmprospătarea respirației.

Avantajele pastei de dinți propuse în această invenție sunt următoarele: (1) conține principii active naturale și ingrediente cu toleranță foarte bună la nivelul mucoasei cavității orale, biocompatibile și biodegradabile; (2) conține un extract îmbogățit în principii active, obținut din tescovină albă, tescovină roșie și frunze de *Vitis vinifera*; (3) conține o cantitate declarată de principii active cu acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană, antioxidantă, necesară pentru manifestarea efectelor declarate ale acestora; (4) asocierea a trei substanțe abrazive pentru modularea acțiunii de curățare: dioxidul de siliciu, pulberea din tulpini de bambus (*Bambusa arundinacea*) și pulbere de orez (*Oryza sativa* starch), dintre care ultimele două sunt de origine naturală; (5) asocierea în pastă a pulberii de tulpini de bambus cu efect remineralizant; (6) asocierea alantoinii pentru acțiune protectoare asupra mucoasei cavității orale; (7) asocierea lauril glucozidei ca agent tensioactiv, cu toleranță foarte bună la nivelul mucoasei cavității orale; (8) asocierea uleiului volatil de dafin, un produs natural pentru prevenirea formării plăcii dentare; (9) extractul îmbogățit are acțiune de inhibare a microorganismului *Streptococcus mutans*, putând preveni apariția cariilor; (10) extractul îmbogățit are acțiune de inhibare a microorganismului *Porphyromonas gingivalis*, putând preveni apariția și agravarea afecțiunilor parodontale; (11) extractul îmbogățit are acțiune de inhibare a microorganismului *Enterococcus faecalis*, putând preveni apariția halenei; (12) extractul îmbogățit are acțiune antiinflamatoare și antioxidantă, putând ameliora simptomele incipiente ale bolii parodontale.

Expunerea invenției, așa cum este ea revendicată. Invenția se caracterizează printr-o nouă asociere de ingrediente care formează pasta de dinți, asocierea de substanțe de origine

naturală cu rol abraziv și de spumare, precum și a unui extract îmbogățit în principii active obținut din tescovină albă, tescovină roșie și frunze de viță de vie.

Procedul de preparare a pastei de dinți cu extract îmbogățit de viță de vie, conform invenției, va cuprinde următoarele etape:

1. Prepararea extractului îmbogățit din tescovină albă, tescovină roșie și frunze de viță de vie, conform următoarelor etape: (1) uscarea produselor vegetale: tescovină albă, tescovină roșie, frunze, la temperatură cuprinsă între 25...40°C; (2) mărunțirea produselor vegetale uscate: tescovină albă, tescovină roșie și frunze, la gradul de finețe cuprins între 100...200 μm; (3) extracția la reflux a 5...25 părți din fiecare produs vegetal pulverizat, la 50...90°C, timp de 20...60 minute, cu o soluție hidroalcoolică cu concentrația cuprinsă între 40...70% (V/V) etanol, filtrarea soluțiilor extractive obținute, centrifugarea filtratelor la 1500 x g...3000 x g timp de 15 - 50 minute apoi reunirea extractelor individuale;
2. Determinarea conținutului de resveratrol, catechină și epicatechină și asigurarea conținutului declarat în principiile active menționate;
3. Prepararea pastei de dinți cu extractul îmbogățit menționat, conform următoarelor etape: (1) prepararea sistemului gelifiant alcătuit din gumă xantan și carboximetilceluloză sodică, la 40...60°C, cu o parte din apă și glicerol; (2) se dizolvă în cantitatea de apă rămasă rând benzoatul de sodiu, alantoina, sorbitolul și xilitolul, la 40...60°C, și se aduce peste amestecul obținut în etapa 1; (3) se triturează pulberile din compoziție (dioxidul de siliciu, extractul de sevă de bambus, pulberea de orez și dioxidul de titan), peste care se adaugă amestecul obținut în etapa 2 și se omogenizează; (4) se prepară un amestec din lauril glucozidă și uleiurile volatile, peste care se adaugă extractul de viță de vie îmbogățit în principii active; (5) se adaugă treptat amestecul obținut în etapa 4 peste amestecul obținut în etapa 3. Se omogenizează utilizând un omogenizator în sistem închis (500...1500 rpm) timp de 20...60 minute.

Produsul obținut este omogen, stabil, cu pH corespunzător produselor destinate utilizării la nivelul cavității orale²⁵, cu textură adecvată pentru extrudarea pastei din tub și păstrarea formei sale pe peria de dinți.

Prezentarea elementelor de noutate și a avantajelor invenției revendicate, în raport cu stadiul tehnicii. Elementele de noutate se referă la compoziția produsului și constau în următoarele elemente: conține un extract îmbogățit în principii active, obținut din tescovină albă, tescovină roșie și frunze de *Vitis vinifera*; conține un sistem complex de abrazivi format din asocierea dioxidului de siliciu cu două substanțe abrazive naturale, foarte blânde: pulberea din tulpini de bambus și pulberea de orez; conține pulbere de tulpini de bambus care conferă pastei un pH alcalin, care reduce demineralizarea dinților; conține o combinație de substanțe cu toleranță foarte bună pentru mucoasa cavității orale și cu acțiune protectoare asupra mucoasei cavității orale; conține principii active cu acțiune antiinflamatoare, antioxidantă și antimicrobiană, care reduc simptomele incipiente ale bolii parodontale; prezintă proprietăți organoleptice satisfăcătoare, importante pentru produsele care se utilizează la nivelul cavității

orale; a fost dezvoltată o metodă de obținere a unui extract îmbogățit în principii active, provenit din 3 produse care reprezintă produse secundare în industria vinului.

Prezentarea unui exemplu concret de realizare a invenției.

Pentru obținerea a 100 de părți de pastă de dinți, conform invenției, se utilizează extract de viță de vie îmbogățit în principii active o cantitate cuprinsă între 5...30 părți, un complex de substanțe abrazive alcătuit din dioxid de siliciu, extract de sevă de bambus și pulbere de orez, o cantitate cuprinsă între 5...40 părți, o combinație de substanțe care cresc vâscozitatea preparatului alcătuit din gumă xantan și carboximetilceluloză sodică, o cantitate cuprinsă între 0,1...5 părți, umectanți reprezentați de glicerol, sorbitol care au și rol de edulcoranți, împreună cu xilitol, o cantitate cuprinsă între 5...40 părți, substanță tensioactivă cu rol spumant și de curățare - lauril glucozida, o cantitate cuprinsă între 0,05-3 părți, alantoină o cantitate cuprinsă între 0,01...3 părți, uleiuri volatile cu rol aromatizant, o combinație de ulei volatil de dafin și ulei volatil de mentă, o cantitate cuprinsă între 0,01-...5 părți, benzoat de sodiu o cantitate cuprinsă între 0,05...1,7 părți și apă distilată până la 100 părți, părțile fiind exprimate în greutate.

- (1) Se prepară sistemul de gelifiere; se umectează cele două gume cu glicerol și se adaugă 20...60% din apa disponibilă încălzită la temperatura de 50...60°C sub agitare (agitator magnetic, 400...800 rpm). Se lasă în repaus 5...15 minute.
- (2) Se dizolvă pe rând benzoatul de sodiu, xilitolul și alantoina în restul de apă distilată încălzită la temperatura de 50...60°C și se adaugă peste amestecul obținut în faza 1.
- (3) Se amestecă pulberile din compoziție (dioxidul de siliciu, extractul de sevă de bambus, pulberea de orez și dioxidul de titan). Peste aceste pulberi se adaugă faza 2 și se omogenizează.
- (4) Uleiurile volatile se cântăresc și se adaugă treptat peste lauril glucozidă, apoi se adaugă extractul îmbogățit de tescovină albă, tescovină roșie și frunze.
- (5) Se adaugă treptat amestecul obținut în faza 4 peste amestecul obținut în faza 3. Se omogenizează utilizând un omogenizator cu paletă, în sistem închis, la temperatura camerei, la viteze variabile, cuprinse între 500...1500 rpm, timpul de 20...60 minute.

Referințe bibliografice

1. Oral Health. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health> (accessed on September 22nd 2020).
2. Oral Infection/Inflammation as a Risk Factor for Systemic Diseases | FDI World Dental Federation. Available online: <https://www.fdiworlddental.org/resources/policy-statements-and-resolutions/oral-infectioninflammation-as-a-risk-factor-for-systemic> (accessed on September 22nd 2020).

3. Kumar J, Teoh SL, Das S, Mahakknaukrah P. O Oxidative Stress in Oral Diseases: Understanding Its Relation with Other Systemic Diseases. *Front. Physiol.* 2017; 8, <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00693>.
4. Nagarajaiah SB, Prakash J. Chemical Composition and Bioactivity of Pomace from Selected Fruits. *Int. J. Fruit Sci.* 2016. 16(4): 423-433.
5. Sousa EC. *Chemical composition and bioactive compounds of grape pomace (Vitis vinifera L.) , Benitaka variety, grown in the semiarid region of Northeast Brazil.* *Int J Toxicol.* 2014; 33(3 Suppl):48S-83S.
6. Katalinic V, Generalic I, Skroza D, Ljubenkovic I, Teskera A, Konta I, Boban M. Insight in the phenolic composition and antioxidative properties of *Vitis vinifera* leaves extracts. *Croat. J. Food Sci. Technol.* 2009.1(2):7-15.
7. Moldovan ML, Iurian S, Puscas C, Silaghi-Dumitrescu R, Hanganu D, Bogdan C, Vlase L, Oniga I, Benedec D. A Design of Experiments Strategy to Enhance the Recovery of Polyphenolic Compounds from *Vitis vinifera* By-Products through Heat Reflux Extraction. *Biomolecules.* 2019; 9(10), 529.
8. Katalinic V, Generalic I, Skroza D, Ljubenkovic I, Teskera A, Konta I, Boban M. Insight in the phenolic composition and antioxidative properties of *Vitis vinifera* leaves extracts. *Croat. J. Food Sci. Technol.* 2009.1(2):7-15.
9. Lippert F. An Introduction to Toothpaste – Its Purpose, History and Ingredients, in an Loveren C (ed): *Toothpastes. Monogr Oral Sci.* Basel, Karger, 2013, vol. 23: 1-14.
10. Lee JD, Lee JY, Kwack SJ, Shin CY, Jang HJ, Kim HY, Kim MK, Seo DW, Lee BM; Kim KB. Risk Assessment of triclosan, cosmetic preservative. *Toxicol. Res.*, 2019; 35(2): 137-154.
11. Yueh MF, Taniguchi K, Chen S, Evans RM, Hammock BD, Karin M, Tuckey RH. The commonly used antimicrobial additive triclosan is a liver tumor promoter. *PNAS*, 2014; 111(48): 17200-17205.
12. Lessa FCR, Aranha AMF, Nogueira I, Giro EMA, Hebling J, Costa CAS. Toxicity of chlorhexidine on odontoblast-like cells. *J Appl Oral Sci.* 2010; 18(1): 50-8.
13. Chuang AH, Bordlemay JB, Goodin JL, McPherson JC. Effect of Sodium Lauryl Sulfate (SLS) on Primary Human Gingival Fibroblasts in an *In Vitro* Wound Healing Model. *Mil. Med.* 2019
14. Mirela L. Moldovan, Sonia Iurian, Cristina Puscas, Radu Silaghi-Dumitrescu, Daniela Hanganu, Catalina Bogdan, Laurian Vlase, Iliora Oniga, Daniela Benedec. A Design of Experiments Strategy to Enhance the Recovery of Polyphenolic Compounds from *Vitis vinifera* By-Products through Heat Reflux Extraction. *Biomolecules*, 2019, 9, 529.
15. Moldovan M.L., Carpa R., Fizeşan I., Vlase L., Bogdan C., Iurian S.M., Benedec D., Pop A. Phytochemical Profile and Biological Activities of Tendrils and Leaves Extracts from a Variety of *Vitis vinifera* L. *Antioxidants.* 2020; 9(5): 373.
16. Merghni A, Mrzouki H, Hentati H, Aouni M, MAstouri M. Antibacterial and antibiofilm activities of *Laurus nobilis* L. essential oil against *Staphylococcus aureus* strains associated with oral infections. *Curr. Res. Transl. Med.* 2016; 64(1): 29-34.

17. Colombo APV, Tanner ACR. The Role of Bacterial Biofilms in Dental Caries and Periodontal and Peri-implant Diseases: A Historical Perspective. *J. Dent. Res.* 2019; 98(4): 373-385.
18. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth edition, Pharmaceutical Press, London, 2009.
19. Solvay. Oral care. available from <https://www.solvay.com/sites/g/files/srpend221/files/tridion/documents/ORAL%20CARE.pdf>, accessed on October 4th 2020.
20. Greensil. Datasheet, available from <https://www.ulprospector.com/en/eu/PersonalCare/Detail/1025/39771/Greensil>, accessed on October 4th 2020.
21. Fiume MM., Heldreth B, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler D, Marks JG, Shank RC, Slaga T, Snyder PW, Andresen FA. Safety Assessment of Decyl Glucoside and Other Alkyl Glucosides as Used in Cosmetics. *Int. J. Toxicol.* 2013; 32 (suppl 3): 22S-48S.
22. Tuncer-Budanur D., Yaş MC, Sepet E. Potential hazards due to food additives in oral hygiene products. *J Istanbul Univ. Fac. Dent.* 2016; 50(2): 61-69.
23. Madrazo-Jimenez M, Rodriguez-Caballero A, Serrera-Figallo MA, Garrido-Serrano R, Gutierrez-Corrales A, Gutierrez-Perez JL, et al. The effects of a topical gel containing chitosan, 0,2% chlorhexidine, allantoin and despanthenol on the wound healing process subsequent to impacted lower third molar extraction. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal.* 2016; 21(6):e696-e702.
24. Generlich A. Stop gingivitis before it starts. *Vital*, 2008, 6:36-37. <https://doi.org/10.1038/vital895>.
25. *** ISO 11609:2017, AFNOR: Dentistry — Dentifrices — Requirements, test methods and marking.

REVENDICĂRI

1. Pastă de dinți cu extract îmbogățit în principii active obținut din tescovine și frunze de viță de vie **caracterizată prin aceea că** include în compoziția sa un extract de *Vitis vinifera* îmbogățit în principii active, o cantitate între 5...30 părți, substanțe cu rol abraziv, o cantitate între 5...40 părți; substanțe care cresc vâscozitatea pastei, o cantitate între 0,1...5 părți; umectanți, o cantitate între 5...40 părți; un agent de spumare de origine naturală, o cantitate între 0,05...3 părți, alantoină, o cantitate între 0,01...3 părți; aromatizant reprezentat de o combinație de două uleiuri volatile, o cantitate între 0,01-5 părți, benzoat de sodiu, o cantitate între 0,05...1,17 părți; apă distilată până la 100 părți, părțile fiind exprimate în greutate, extractul îmbogățit în principii active este obținut din tescovină albă, tescovină roșie și frunze de *Vitis vinifera*, conține cel puțin 4,5 mg polifenoli totali, dintre care cel puțin 3,5 mg de resveratrol și cel puțin 0,25 mg de catechină și epicatechină iar abrazivii sunt formați din dioxid de siliciu asociat cu doi abrazivi blânzi, de origine naturală, pulberea de orez și pulberea din tulpină de bambus și tensioactivul este lauril glicozida, compus de origine naturală și aromatizanții sunt reprezentați de asocierea a două uleiuri volatile: uleiul de mentă și uleiul de dafin, iar pasta de dinți poate preveni apariția cariilor prin efectul remineralizant al pulberii de tulpini de bambus, efectul de inhibare a microorganismelor responsabile de apariția cariilor: *Streptococcus mutans* și efectul de prevenire a formării plăcii dentare realizat de uleiul volatil de dafin, pasta de dinți obținută putând preveni și reduce halena, prin inhibarea microorganismului *Enterococcus faecalis*, de către extractului îmbogățit standardizat și poate ameliora simptomele incipiente ale bolii parodontale prin reducerea statusului oxidativ și a inflamației din cavitatea orală, prin inhibarea microorganismului *Porphyromonas gingivalis*, implicat în apariția și agravarea bolii parodontale, de către extractul îmbogățit standardizat.
2. Extract îmbogățit în principii active obținut din tescovine și frunze de viță de vie, subordonat revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se obține din tescovină albă, tescovină roșie și frunze de *Vitis vinifera* prin extracția cu etanol la reflux, a 5...25 părți de material vegetal uscat adus la finețea de 100...200 μm , timp de 20...60 min, la temperatură de 50...90°C, cu o soluție hidroalcoolică cu concentrația cuprinsă între 40...70% (V/V) etanol, filtrarea soluțiilor extractive obținute, centrifugarea filtratelor la 1500 x g...3000 x g timp de 15 - 50 minute apoi reunirea extractelor individuale și conține cel puțin 4,5 mg polifenoli totali, dintre care cel puțin 3,5 mg de resveratrol și 0,25 mg de catechină și epicatechină.