



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2020 00731

(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) APĂ DE GURĂ CONCENTRATĂ CU EXTRACT ÎMBOGĂȚIT
ÎN PRINCIPII ACTIVE OBȚINUT DIN TESCOVINE, FRUNZE
ȘI CÂRCEI DE VIȚĂ DE VIE

(57) Rezumat:

Invenția se referă la compoziția unei ape de gură destinată menținerii sănătății gingiilor și ameliorării simptomelor incipiente ale bolii parodontale și la procedeul de obținere a acesteia. Compoziția, conform invenției, constă într-o dispersie de gumă xantan în apă în care s-au adăugat o soluție apoasă de benzoat de sodiu, sorbitol, xilitol și alantoină și un amestec de uleiuri volatile de fenicul și mentă cu lauril glucozidă, iar în final

extractul îmbogățit în principii active obținut din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cărcei de viță de vie, cu un conținut determinat de polifenoli totali dintre care resveratrol, izoquercitin și rutozid și omogenizare în sistem închis, la temperatura camerei, la 600...1800 rpm, timp de 15...50 min.

Revendicări: 2



OFICIUL DE STAT PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI	
Cerere de brevet de invenție	
Nr.	a 2020 00731
Data depozit ...	16.11.2020

APĂ DE GURĂ CONCENTRATĂ CU EXTRACT ÎMBOGĂȚIT ÎN PRINCIPII ACTIVE OBTINUT DIN TESCOVINE, FRUNZE ȘI CÂRCEI DE VIȚĂ DE VIE

Domeniul de aplicare al invenției. Invenția se referă la o apă de gură concentrată care conține un extract îmbogățit în substanțe active antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatoare obținut din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cărcei de viță de vie (*Vitis vinifera* L.), destinată ameliorării simptomelor incipiente ale bolii parodontale: sângerarea gingiilor, inflamația, inhibarea microorganismelor din placa dentară și reducerea halenei.

Extractele obținute din produsele secundare rezultate în industria vinului sunt surse importante de principii active, dintre care cei mai importanți sunt compușii polifenolici. Aceștia grupează un număr mare de compuși, cu structuri chimice diverse, pentru care au fost demonstrate efecte citoprotectoare, antioxidante și antiinflamatoare¹. În extractele de tescovină albă și tescovină roșie au fost identificate concentrații de catechină, epicatechină, în jurul valorii de 500 $\mu\text{g/g}$ de produs vegetal uscat și acid galic, în jurul valorii de 130 $\mu\text{g/g}$ de produs vegetal uscat și concentrații mai reduse de quercitrină și izoquercitrină, în jurul valorii de 20 $\mu\text{g/g}$ de produs vegetal uscat. Extractele din frunze completează acest profil cu concentrații de 3 ori mai mari de izoquercitrin, iar extractele de cărcei conțin de peste 20 de ori mai mult rutozidă.^{2,3,4} Pe lângă rolul astringent al rutozidei, eficient pentru reducerea sângerărilor gingivale, s-a evidențiat un posibil rol în ameliorarea proprietăților osteogenice ale celulelor stem din țesuturile parodontale.⁵ Extractele de frunze și cărcei de viță de vie conțin și hiperozidă, substanță prezentă în extractele din tescovine în concentrații sub limita de detecție, pentru care s-a demonstrat capacitatea de ameliorare a parodontitei prin promovarea diferențierii osteogenice, într-un studiu efectuat pe șobolani.⁶ Extractele din frunze și în special cele obținute din cărcei de viță de vie sunt mai puțin studiate. Studii recente au demonstrat efectul de reducere a nivelului de radicali liberi atât în condiții de stimulare cât și în absența acestora, efect antiinflamator și citoprotector al extractelor din frunze și cărcei de *Vitis vinifera* față de toxicitatea celulară indusă de nicotină.⁷

Principala cauză care stă la originea bolii parodontale este placa bacteriană, mai precis microorganismelor care sunt prezente în acest biofilm, cum sunt cum sunt: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* etc. Lipopolizaharidele și ADN-ul acestor microorganisme determină atât activarea căilor proteinei activatoare-1 și a factorilor nucleari kappa beta în fibroblastul gingival prin intermediul clusterului de diferențiere 14 (CD14) și a receptorilor toll like-4 (TLR-4), cât și producerea de citokine inflamatoare. Celulele bacteriene și citokinele inflamatoare determină recrutarea și activarea leucocitelor polimorfonucleare și astfel accelerează producerea de specii reactive de oxigen. Stresul oxidativ are un rol important în afectarea țesutului periodontal care este rezultatul interacțiunii celulă gazdă-microorganism, fie ca rezultat direct al excesului de SRO sau deficitului de antioxidanți interni, fie indirect care rezultat al activării factorilor de transcripție redox-sensibili și apariția unei stări pro-inflamatoare.⁸ Inflamația nu afectează doar țesuturile învecinate din cavitatea bucală ci și alte

organe ale corpului, deoarece leziunile ulcerative expuse facilitează transferul direct al bacteriilor și al toxinelor lor în circulația sanguină în timpul masticației și al periajului dentar determinând producerea de mediatori ai inflamației cum sunt: TNF- α , interleukine-1 β , prostaglandine E2 și interferon- γ .^{9,10} Studii recente au relevat o posibilă asociere între BPD și alte boli sistemice cum sunt: bolile cardiovasculare, boala cardiacă ischemică, maladia Buerger, maladiile arteriale periferice determinate de arterioscleroză deoarece BPD crește nivelul inflamației sistemice, dovedit prin măsurarea nivelelor proteinei C-reactive și a altor bio-markeri.¹¹ Aceste aspecte subliniază importanța utilizării produselor destinate igienei orale, inclusiv apă de gură, pentru a preveni și/sau ameliora simptomele bolii parodontale, precum și a complicațiilor pe care aceasta le poate determina.

Apele de gură reprezintă soluții apoase sau hidroalcoolice, utilizate pentru a completa igiena cavității orale, realizată cu ajutorul pastelor de dinți. Apele de gură se utilizează în scop cosmetic pentru efect deodorant, de reîmprospătare a respirației, dar se pot utiliza și pentru obținerea unui efect terapeutic. O igienă orală corespunzătoare, reprezentată de pierirea dinților cu pastă de dinți, urmată de clătirea cavității orale cu apă de gură, reduce cu aproximativ 2 – 5 ori riscul de apariție a bolii parodontale.¹¹ Cel mai frecvent se urmărește obținerea unui efect antiseptic, fiind formulate și ape de gură cu un efect antiinflamator sau anestezic. Formulele apelor de gură conțin substanțe active, la care se adaugă tensioactivi, umectanți, conservanți și substanțe care ameliorează palatabilitatea, cum sunt aromatizanții și edulcoranții. În unele cazuri, pentru a crește remanența la nivelul mucoasei cavității orale se pot asocia și substanțe care cresc vâscozitatea soluțiilor.¹² Modul lor de utilizare permite pe de o parte îndepărtarea particulelor de alimente rămase în cavitatea orală, iar pe de altă parte principiile active conținute în apele de gură nu mai sunt îndepărtate prin clătire, cum este cazul pastelor de dinți.

Sunt cunoscute o serie de principii active cu efect antimicrobian, antiinflamator sau antioxidant, care pot fi încorporate în apele de gură. Numeroase ape de gură conțin principii active medicamentoase care, la utilizare îndelungată, prezintă efecte nedorite, cum este cazul iritației gingivale și a colorării dinților și citotoxicității produse de clorhexidină¹³, activitatea estrogenică a triclosanului, instalarea rezistenței bacteriene la triclosan și a rezistenței încrucișate la antibiotice și reducerea contractilității musculare.¹⁴ Avantajul utilizării principiilor active provenite din extracte vegetale, în special cele provenite din *Vitis vinifera* este că se pot obține mai multe efecte (antimicrobian, antiinflamator, antioxidant), fără a avea efectele nedorite ale substanțelor menționate mai sus, putând avea și rol citoprotector.

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

Invenția WO 2010/148464 A1 prezintă un procedeu de obținere a unei paste de dinți cu principii active natural obținute din plante bogate în polifenoli: fructele de *Euterpe oleracea* și vinurile roșii obținut din struguri din speciile *Vitis vinifera* sau *Vitis labrusca*, utilizate în tratamentul bolii parodontale.

Invenția JP 2016 188262 A prezintă o compoziție destinată îngrijirii cavității orale cu acțiune bactericidă împotriva bacteriilor care formează placa dentară, prevenirea bolii parodontale și a halitozei. Această compoziție conține clorură de cetilpiridiniu, la care s-au asociat două extracte din plante: *Cinnamomum casia* și *Syzygium aromaticum*.

Invenția KR 100414548 B1 prezintă o compoziție destinată utilizării la nivelul cavității orale, alcătuită din extracte din următoarele plante: *Baeckea frutescens*, *Kaempferia pandurata Roxb.*, *Boesenbergia rotunda (L.) Mansf.*, *Morus alba L.*, *Physalis angulata L.*, *Quercus infectoria*.

Invenția CA 2683880 A1 prezintă o asociere a unui extract apos din semințe de *Vitis vinifera* și o sare de fluor destinată asigurării igienei orale și prevenirea și/sau reducerea formării și acumulării plăcii dentare la suprafața dinților sau a țesutului epitelial gingival.

Invenția CN 105395389 A prezintă o compoziție de apă de gură cu efect antimicrobian, care conține soluții extractive din flori de caprifoi (*Lonicera japonica flos*), din rădăcină de lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra radix*), din frunze de dud (*Mori folium*), din rădăcină de angelică (*Angelicae sinensis radix*) și pericarpul de mandarine (*Citri reticulatae pericarpium*).

Dezavantajele compozițiilor de ape de gură cunoscute constau în:

- extractul îmbogățit în polifenoli este obținut din vinuri roșii, o materie primă cu costuri ridicate. În plus, în momentul încorporării în apele de gură, reziduul uscat poate să nu se dizolve complet în apa de gură, reducând eficiența acestuia;
- apa de gură cu efect bactericid conține clorură de cetilpiridiniu ca principiu activ antimicrobian și poate fi iritantă pentru mucoasa orală;
- apa de gură care conține extractele din *Baeckea frutescens*, *Kaempferia pandurata Roxb.*, *Boesenbergia rotunda (L.) Mansf.*, *Morus alba L.*, *Physalis angulata L.*, *Quercus infectoria* prezintă dezavantajul că extractele au fost preparate în metanol, existând riscul ca produsul finit să conțină urme ale acestui solvent cu toxicitate ridicată;
- utilizarea extractelor apoase din semințele de struguri nu permite extracția principiilor active care sunt solubile doar în solvenți organici, reducând spectrul de activitate al acestora; de asemenea, asocierea cu o sare de fluor poate contribui la apariția fluoroziei în cazul utilizării îndelungate.
- apa de gură care conține extracte din flori de caprifoi, rădăcină de lemn dulce, frunze de dud, rădăcină de angelică și pericarpul de mandarine implică costuri mai mari de fabricație față de utilizarea unor materii prime vegetale care constituie produse secundare de procesare, cum este cazul tescovinelor obținute în urma prelucrării strugurilor în vederea obținerii vinurilor.

Situația în domeniul invenției pe plan național.

Căutarea în baza de brevete românești înregistrate la OSIM nu a returnat nici un rezultat la utilizarea cuvintelor cheie „igienă orală”, „apă de gură”, „viță de vie”. S-a identificat o cerere de brevet cu titlul „Produse complexe extrase din plante, cu aplicabilitate în igiena orală”. Cererea de invenție se referă la un produs complex extras din plante, care conține extract de mentă, extract de cimbru, extract de lemn dulce, extract de salvie, echinacea, pentru încorporare într-o compoziție de pastă de dinți pe bază de carbonat de calciu și argilă și într-o compoziție de apă de

gură pe bază de sorbitol, fructoză, glicozină și lauril glicozidă, precum și salicilat de metil și timol. Un dezavantaj al acestui preparat este dat de gustul neplăcut conferit de salicilatul de metil și de riscul de alergie la salicilatul de metil și timol.

Problema pe care o rezolvă această invenție.

Problema pe care o rezolvă această invenție este obținerea unei ape de gură cu conținut de substanțe biocompatibile și cu principii active naturale cu proprietăți antioxidante, astringente, antimicrobiene și antiinflamatoare provenite dintr-un extract îmbogățit în principii active obținut din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cârcei din soiuri variate de *Vitis vinifera*, asigurând astfel o valorificare superioară a produselor secundare rezultate în industria vinului.

Extractul îmbogățit propus de această invenție pentru a fi încorporat în apa de gură conține cel puțin 4,5 mg polifenoli totali, dintre care cel puțin 3,5 mg de resveratrol, cel puțin 0,25 mg de izoquercitrin și cel puțin 0,12 mg rutozid. Extractul îmbogățit conferă apei de gură o culoare brun-roșcată, agreabilă, nefiind necesar adaosul de coloranți. Aroma apei de gură este caracteristică uleiurilor volatile adăugate (de mentă și de fenicul), care maschează și mirosul extractului vegetal care poate fi mai puțin agreat de unele persoane. Gustul ușor dulce este asigurat de glicerolul și sorbitolul din compoziția pastei. Apa de gură se obține prin dizolvarea substanțelor conținute în fazele apei de gură, în funcție de solubilitatea acestora și omogenizare mecanică.

Combinarea extractelor obținute din tescovina albă, tescovina roșie, frunze și cârcei lărgeste spectrul de acțiune al apei de gură. 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 izoquercitrin, determinat în concentrația cea mai mare în extractul din frunze, dar și hiperozidă și rutozidă, extractul din cârcei completând conținutul în rutozidă, fiind compusul care în cârcei s-a determinat în cea mai mare cantitate.^{3,4} Rutozida contribuie, pe lângă efectul antiinflamator și antiseptic, la reducerea sângerărilor care pot apărea la nivelul mucoasei gingivale. Extractele obținute din tescovine prezintă activitate antioxidantă, contribuind la reducerea radicalilor liberi, o cauză a distrucției tisulare care apare în boala parodontală,¹⁵ inhibă dezvoltarea bacteriei *Streptococcus mutans*, implicată în apariția cariilor și inhibă dezvoltarea bacteriei *Porphyromonas gingivalis*, principalul factor etiologic în patogeneza și progresia bolii parodontale. Toate cele patru tipuri de extracte prezintă și o acțiune de inhibare a *Enterococcus faecalis*, microorganism implicat în apariția halenei, un simptom frecvent întâlnit la pacienții cu boală parodontală.

Efectul antimicrobian este completat și de uleiurile volatile adăugate în compoziția apei de gură: uleiul de fenicul (*Foeniculum vulgare*) și uleiul de mentă (*Menta piperita*). Uleiul volatil de fenicul prezintă un efect de inhibare a stafilococului auriu (*Staphylococcus aureus*), implicat numeroase afecțiuni ale cavității orale, precum și un efect de inhibare a *Enterococcus faecalis* și *Escherichia coli*.¹⁶ Uleiurile volatile adăugate în compoziția apei de gură prezintă și efect de inhibare a microorganismului *Streptococcus mutans*, contribuind la efectul antiplacă al apei de gură.¹⁷

Este cunoscut faptul că fumatul este un factor de risc atât pentru inițierea cât și pentru severitatea bolii parodontale, reducând în același timp eficiența tratamentului acestei boli.¹⁸ Extractele de frunze și de cărcei prezintă un efect citoprotector față de efectele toxice induse de nicotină, apa de gură care le conține poate contribui la întârzierea instalării bolii parodontale și la reușita tratamentului la pacienții fumători.⁴

Apa de gură mai conține umectanți – xilitol, glicerol, sorbitol, lauril glucozida un tensioactiv de origine naturală, neionic cu acțiune blândă, foarte bine tolerat la nivelul mucoasei cavității orale, care nu produce nici iritație, nici sensibilizare.¹⁹ O toleranță crescută la nivelul cavității orale este asigurată și de asocierea alantoinii, un principiu activ care stimulează proliferarea celulară și vindecarea rănilor. Pentru a crește vâscozitatea apei de gură și asigurarea unei remanențe mai bune în cavitatea orală, în apa de gură s-a asociat guma xanthan. Alantoina este un principiu activ care proliferarea celulelor și vindecarea rănilor și ajută la protejarea dinților împotriva eroziunii produse de aciditatea din cavitatea orală.²⁰ Pe lângă efectele antimicrobiene, uleiurile volatile din compoziția apei de gură asigură o aromă plăcută și contribuie la reîmprospătarea respirației.

Avantajele apei de gură propuse în această invenție sunt următoarele: (1) conține principii active naturale, citoprotectoare, biocompatibile și biodegradabile; (2) conține un extract îmbogățit în principii active, obținut din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cărcei de *Vitis vinifera*; (3) conține o cantitate declarată de principii active care asigură obținerea următoarelor acțiuni: antioxidantă, antiinflamatoare, astringentă și antimicrobiană; (3) asocierea alantoinii pentru acțiune protectoare asupra mucoasei cavității orale; (4) asocierea lauril glucozidei ca agent tensioactiv, cu toleranță foarte bună la nivelul mucoasei cavității orale; (5) asocierea uleiului volatil de fenicul, un produs natural acțiune antiinflamatoare și antimicrobiană (6) extractul îmbogățit și uleiurile volatile din compoziția apei de gură au acțiune de inhibare a microorganismului *Streptococcus mutans*, putând preveni apariția cariilor; (7) extractul îmbogățit are acțiune de inhibare a microorganismului *Porphyromonas gingivalis*, putând preveni apariția și agravarea afecțiunilor parodontale; (8) extractul îmbogățit are acțiune de inhibare a microorganismului *Enterococcus faecalis*, putând preveni apariția halenei; (9) 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 apa de gură, care conține ca principiu activ un extract îmbogățit în principii active obținut din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cărcei de viță de vie.

Procedeul de preparare a apei de gură cu extract îmbogățit de viță de vie, conform invenției, va cuprinde următoarele etape:

1. Prepararea extractului îmbogățit din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cărcei de viță de vie, conform următoarelor etape: (1) uscarea produselor vegetale: tescovină albă, tescovină roșie, frunze, cărcei la temperatură de maxim 40°C; (2) mărunțirea produselor

vegetale uscate: tescovină albă, tescovină roșie și frunze, la gradul de finețe cuprins între 50...200 μm ; (3) extracția la reflux a 5...25 părți din fiecare produs vegetal pulverizat, la 50...90°C, timp de 20...50 minute, cu o soluție hidroalcoolică cu concentrația de etanol cuprinsă între 40...80% (V/V), filtrarea soluțiilor extractive obținute, centrifugarea filtratelor la 1000 x g...3000 x g timp de 10 - 50 minute apoi reunirea extractelor individuale.

2. Determinarea conținutului de resveratrol, izoquercitrin și rutozid și asigurarea conținutului declarat în principiile active menționate;
3. Prepararea apei de gură cu extractul îmbogățit menționat, conform următoarelor etape: (1) se prepară gelul de gumă xantan, la 40...60°C, cu o parte din apă și glicerol; (2) se dizolvă benzoatul de sodiu, sorbitolul, xilitolul și alantoina în cantitatea de apă rămasă, la 40-60°C, și se aduce peste amestecul obținut în etapa 1; (3) Uleiurile volatile de fenicul și mentă se adaugă treptat peste lauril glucozidă, apoi se adaugă extractul de viță de vie îmbogățit în principii active; (4) se adaugă treptat soluția obținută în faza 2 peste soluția obținută în faza 3, sub agitare continuă. Se omogenizează utilizând un omogenizator în sistem închis (600...1800 rpm) timp de 15...50 minute.

Apa de gură obținută este un produs stabil, omogen, de culoare brun-roșcat cu aromă caracteristică componentelor și pH corespunzător produselor utilizate la nivelul cavității orale.²¹ Pentru utilizare, apa de gură se va dilua cu apă fiartă și răcită, în proporție de 1:1.

Prezentarea elementelor de noutate și a avantajelor invenției revendicate, în raport cu stadiul tehnicii. Elementele de noutate ale invenției se referă la compoziția produsului și constau în următoarele aspecte: apa de gură conține un extract îmbogățit în principii active, obținut din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cărcei de *Vitis vinifera*; conține principii active cu acțiune antiinflamatoare, astringentă, antioxidantă și antimicrobiană; conține principii active cu rol citoprotector – extractul de cărcei și frunze; conține alantoină care promovează vindecarea leziunilor gingivale; apa de gură prezintă palatabilitate satisfăcătoare, importantă 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 4 produse care reprezintă produse secundare în industria vinului: tescovină albă, tescovină roșie, frunze, cărcei.

Prezentarea unui exemplu concret de realizare a invenției. Pentru obținerea a 100 de părți de apă de gură, conform invenției, se utilizează extract de viță de vie îmbogățit în principii active o cantitate cuprinsă între 5...40 părți, guma xantan pentru a crește vâscozitatea preparatului, o cantitate cuprinsă între 0,01...1 părți, umectanți reprezentați de glicerol, sorbitol și xilitol, primii doi având și rol de edulcoranți, o cantitate cuprinsă între 2...30 părți, lauril glucozida, un tensioactiv cu rol spumant și de curățare, o cantitate cuprinsă între 0,01...1,5 părți, alantoină o cantitate cuprinsă între 0,01...3 părți, o combinație de uleiuri volatile cu rol aromatizant, reprezentată de ulei volatil de fenicul și ulei volatil de mentă, o cantitate cuprinsă între 0,01...2 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 triturează guma xantan cu o parte din apă și glicerol, la temperatura de 40 - 60°C. Se lasă în repaus 5 minute.
- (2) În restul cantității de apă încălzită la temperatura de 40 - 60°C se dizolvă benzoatul de sodiu, sorbitolul, xilitolul și alantoina; soluția obținută se reunește cu faza 1.
- (3) Uleiurile volatile de fenicul și mentă se adaugă treptat peste lauril glucozidă, apoi se adaugă extractul de viță de vie îmbogățit în principii active.
- (4) Se adaugă treptat soluția obținută în faza 2 peste soluția obținută în faza 3, treptat, sub agitare continuă. Se omogenizează utilizând un omogenizator cu paletă, în sistem închis, la temperatura camerei, la viteze variabile, cuprinse între 600 – 1800 rpm, timpul total de 15...50 minute.

Referințe bibliografice

1. Moldovan M.L., Carpa R., Fizeșan 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.
2. 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.
3. 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.
4. Moldovan ML, Carpa R, Fizeșan I, Vlase L, Bogdan C, Iurian SM, 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.
5. Zhao B, Zhang Y, Xiong Y, Xu X. Rutin promotes the formation and osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cell sheets in vitro. *Int. J. Mol. Med*. 2019; 44: 2289-2297.
6. Xu T, Wu X, Zhou Z, Ye Y, Yan C, Zhuge N, Yu J. Hyperozide ameliorates periodontitis in rats by promoting osteogenic differentiation of BMSCs via activation of the NF-kB pathway.
7. Moldovan M.L., Carpa R., Fizeșan 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.
8. Bhardwaj R, Chaudhary K, Dahiya P, Gupta R, Kamal R, Kaur S. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol*. 2013; 17(4): 411-416.
9. Igari K, Kudo T, Toyofuku T, Inoue Y, Iwai T. Association between periodontitis and the development of systemic diseases. *Oral Biol Dent*. 2014; 2:4.

10. Taylor J. Protein Biomarkers of Periodontitis in Saliva. ISRN Inflammation. 2014; 14:1-18.
11. Lertpimonchai A, Rattanasiri S, Vallibhakara SA, Attia J, Thakkinstian A. The association between oral hygiene and periodontitis: a systematic review and meta-analysis. Int. Dent. J. 2017; 67: 332-343.
12. Araujo DB, Campos EJ, Bastos ISA, Paula DM, Tenorio ER, Araujo RPC. Mouthrinses: active ingredients, pharmacological properties and indications. Rev Gaucha Odontol. 2012; 60(3): 349-357.
13. Coelho AS, Laranjo M, Gonçalves AC, Paula A, Paulo S, Abrantes A, Caramelo F, Ferreira MM, Silva MJ, Carrilho E, Botelho MF. Cytotoxic effects of a chlorhexidine mouthwash and of an enzymatic mouthwash on human gingival fibroblasts. Odontology. 2019; 108 (1): 260-270.
14. ***Opinion on triclosan. ADDENDUM to the SCCP Opinion on Triclosan, 2011, disponibilă la https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_054.pdf, consultat 25.10.2020.
15. Talmaç AC, Çalışır M. Antioxidants and periodontal diseases. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.81815.
16. Mota AS, Martins MR, Arantes S, Lopes VR, Bettencourt E, Pombal S, Gomes AC, Silva LA. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of the Essential Oils of Portuguese *Foeniculum vulgare* Fruits. Nat. Prod. Commun. 2015; 10(4): 673-6.
17. Golestan-Nejad Z, Gavanji S, Mohammadi E, Motamedi A, Bahrani M, Rezaei F, Larki B, Mojori A, Bakhtari A. Comparison of antibacterial activity of essential oils of *Foeniculum vulgare* Mill, *Mentha arvensis* and *Mentha piperita* against *Streptococcus mutans*.
18. Borojevic T. Smoking and periodontal disease. MAter sociomed. 2012; 24(4):274-6.
19. 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.
20. Generlich A. Stop gingivitis before it starts. Vital, 2008, 6:36-37. <https://doi.org/10.1038/vital895>.
21. ***Dentistry – Oral care products – Oral rinses. ISO 16408.2015.

REVENDICĂRI

1. Apă de gură concentrată cu extract îmbogățit în principii active obținut din tescovine frunze și cărcei 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 care cresc vâscozitatea soluției, o cantitate între 0,1...1 părți; umectanți, o cantitate între 2...30 părți, un agent de spumare de origine naturală, o cantitate între 0,01...1,5 părți, alantoină, o cantitate între 0,01...3 părți; aromatizant reprezentat de o combinație de două uleiuri volatile, o cantitate între 0,01-3 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, frunze și cărcei de *Vitis vinifera*, conține cel puțin 4.5 mg polifenoli totali, dintre care cel puțin 3,5 mg de resveratrol, cel puțin 0,25 mg izoquercitrin și cel puțin 0,12 mg rutozid, iar vâscozitatea soluției este asigurată de gumă xantan și agentul de curățare este lauril glucozida, un compus de origine naturală și aromatizării sunt reprezentați de asocierea a două uleiuri volatile: uleiul de mentă și ulei de fenicul, astfel că poate preveni apariția cariilor prin efectul de inhibare a microorganismului implicat în apariția cariilor: *Streptococcus mutans* și efectul de prevenire a formării plăcii dentare realizat de uleiul volatil de fenicul pasta obținută poate preveni și reduce halena, prin inhibarea microorganismului *Enterococcus faecalis*, implicat în apariția halenei, de către extractului îmbogățit standardizat și poate ameliora simptomele incipiente ale bolii parodontale prin reducerea sângerărilor gingivale prin conținutul de rutozidă, prin reducerea radicalilor liberi și a inflamației din cavitatea orală, prin inhibarea microorganismului *Porphyromonas gingivalis*, implicat în apariția și agravarea bolii parodontale, de către extractul îmbogățit standardizat și se diluează în momentul utilizării în raport de 1: 1 cu apă fiartă și răcită.
2. Extract îmbogățit în principii active obținut din tescovine, frunze și cărcei de viță de vie, subordonat revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se obține din tescovină albă, tescovină roșie, frunze și cărcei de *Vitis vinifera* prin extracția cu etanol la reflux, a 5...25 părți de material vegetal uscat adus la finețea de 50...200 μm, la 50...90°C, timp de 20...50 min, cu o soluție hidroalcoolică cu concentrația cuprinsă între 40...80% (V/V) etanol, filtrarea soluțiilor extractive obținute, centrifugarea filtratelor la 1000 x g...3000 x g timp de 10 - 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 izoquercitrin și 0,12 mg rutozid.