



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0806914-0 A2



(22) Data de Depósito: 17/01/2008
(43) Data da Publicação: 29/04/2014
(RPI 2260)

(51) Int.Cl.:
A61K 8/19
A61K 8/22
A61Q 11/00

(54) Título: COMPOSIÇÕES PARA CUIDADOS
PESSOAIS CONTENDO PERÓXIDO ESTÁVEL

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 18/01/2007 US 11/654,837

(73) Titular(es): The Procter & Gamble Company

(72) Inventor(es): Niranjana Ramji

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2008050182 de 17/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/087609de
24/07/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES PARA CUIDADOS PESSOAIS CONTENDO PERÓXIDO ESTÁVEL"**.
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições estáveis para cuidados pessoais, incluindo composições para tratamento bucal contendo uma fonte de peróxido. As composições são estabilizadas contra a perda e a degradação de peróxido e de outros ingredientes da composição, em particular de compostos orgânicos adicionados como agentes ativos ou estéticos, incluindo sabores, perfumes, corantes e espessantes. As fontes de peróxido são incluídas nas composições para cuidados pessoais como dentífrício e enxaguatório bucal para benefícios de clareamento/branqueamento e de ação microbicida. Entretanto, a formulação de composições contendo peróxido estável apresenta desafios significativos por várias razões decorrentes principalmente da reatividade do peróxido e da instabilidade ou suscetibilidade à degradação de muitos dos ingredientes da composição na presença de peróxido ou de espécie reativa derivada do peróxido como radicais livres. A presente invenção abrange produtos para tratamento bucal contendo peróxido que são estabilizados reduzindo-se a atividade de radicais livres na matriz de produto e, dessa forma, suprimindo-se a perda e a degradação mediada por radicais de peróxido e de componentes de compostos orgânicos incluindo ativos para tratamento bucal, flavorizantes, corantes e outros ingredientes estéticos. São fornecidos produtos contendo peróxido com apelo intensificado para o consumidor em termos de sabor, sensação bucal e aparência, incentivando, dessa maneira, a conformidade e o uso regular. Tais atributos são importantes uma vez que o uso desses produtos pode envolver um tempo razoavelmente longo de permanência na boca para fins de eficácia.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os produtos para tratamento bucal, como dentífrício e enxaguatório bucal, são rotineiramente usados pelos consumidores como parte de seus regimes higiênicos de tratamento bucal. É fato bem conhecido que os produtos para tratamento bucal podem proporcionar aos consumidores

benefícios de higiene tanto terapêuticos como cosméticos. Os benefícios terapêuticos incluem prevenção de cáries, obtida, tipicamente, mediante o uso de vários sais de fluoreto; prevenção de gengivite pelo uso de um agente microbicida como triclosano, fluoreto estânico, óleos essenciais; ou cloreto de cetilpiridínio, ou controle de hipersensibilidade pelo uso de ingredientes como cloreto de estrôncio ou nitrato de potássio. Os benefícios cosméticos oferecidos pelos produtos para tratamento bucal incluem o controle da formação de placa e cálculo, a remoção e a prevenção de manchas nos dentes, o branqueamento dos dentes, a refrescância do hálito e melhorias gerais na impressão sensorial na boca que podem ser amplamente caracterizadas como estética da impressão sensorial na boca. Cálculo e placa, juntamente com fatores comportamentais e ambientais, levam à formação de manchas nos dentes, afetando de modo significativo a aparência estética dos dentes. Os fatores comportamentais e ambientais que contribuem para propensão à produção de manchas nos dentes incluem uso regular de produtos à base de café, chá, cola ou tabaco, bem como o uso de determinados produtos bucais contendo ingredientes que promovem o manchamento, como antimicrobianos catiônicos e sais de metal.

Dessa forma, o tratamento bucal diário em casa exige produtos com vários ingredientes operando por meio de diferentes mecanismos para fornecer a gama completa de benefícios terapêuticos e estéticos, como anticáries, microbicida, antigengivite, antiplaca e anticálculo, bem como antiodor, refrescância da boca, remoção de manchas, controle do aparecimento de manchas e branqueamento dos dentes. Para que os produtos para tratamento bucal destinados ao uso diário, como dentífricos e enxaguantes, proporcionem um tratamento bucal completo, é necessário combinar ativos e aditivos, muitos dos quais têm a desvantagem de causar aspectos estéticos negativos durante o uso, em particular sabores e sensações desagradáveis, bem como promoção de manchas. O sabor e as sensações bucais desagradáveis foram descritos como sendo um ou mais dentre os aspectos de amargo, metálico, adstringente, salgado, dessensibilizante, picante, de queimadura, de alfinetadas e mesmo irritante. Os ingredientes típicos para uso

de tratamento bucal que estão associados a esses aspectos estéticos negativos incluem agentes antimicrobianos como cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, sais de estanho e de zinco; agentes de branqueamento dos dentes, como peróxido; agentes antitártaro como pirofosfato, tripolifosfato e hexametafosfato; e excipientes, como bicarbonato de sódio e tensoativos. Para mitigar as características estéticas negativas desses ingredientes, os produtos para tratamento bucal são, tipicamente, formulados com agentes flavorizantes e adoçantes, para que tenham um sabor tão bom quanto possível e para que sejam aceitáveis para o consumidor.

Embora tenha havido muitos avanços nas formulações de produtos para tratamento bucal nos últimos anos, há, ainda, uma necessidade de produtos aperfeiçoados, especialmente produtos contendo peróxido com estabilidade, estética e sabor aprimorados. A formulação de produtos contendo peróxido apresenta desafios significativos especialmente porque muitos componentes de compostos orgânicos tradicionais como ativos, flavorizantes, corantes e outros ingredientes estéticos não são suficientemente estáveis na presença de peróxido e de espécies reativas derivadas de peróxido, particularmente radicais livres.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece composições contendo peróxido que são estabilizadas contra a degradação do peróxido mediada por metais através da reação de Fenton, que resulta na formação de radicais livres de hidroxila que causam instabilidade do produto como perda e degradação do próprio peróxido e de muitos componentes de compostos orgânicos, alteração na reologia do produto, assim como degradação e perda da integridade dos materiais de embalagem. As composições contendo peróxido da presente invenção são estabilizadas eliminando-se ou minimizando-se na composição a presença de metais com potencial de formação de radicais com o peróxido. As composições são formuladas para serem essencialmente isentas desses metais, o que significa que a concentração de tais metais na composição é reduzida a zero ou não mais que um limite especificado para cada metal de 1,8 ppb de cromo (Cr), 0,6 ppb de manganês (Mn), 9 ppb de ferro

(Fe), 0,07 ppb de cobalto (Co), 10 ppb de níquel (Ni), 1 ppb de cobre (Cu), 0,3 ppb de molibdênio (Mo), 0,09 ppb de paládio (Pd), 0,06 ppb de prata (Ag) e 0,045 ppb de platina (Pt). De preferência, os metais que são eliminados ou reduzidos são cobalto, cobre, paládio, níquel e ferro. As composições são ainda mais estabilizadas pela adição de agentes com atividade de sequestrante ou supressão de radicais livres. O termo "estabilizado" na presente invenção significa que a atividade de radicais livres no produto é substancialmente eliminada ou significativamente reduzida de modo que o produto não sofra uma perda ou degradação inaceitável de peróxido e outros ingredientes da formulação, em particular de compostos orgânicos agindo como ativos, flavorizante, fragrância, corante, agente de reologia e material de embalagem. Dessa forma, o produto retém suas propriedades físicas e químicas por extensos períodos de tempo, devido à redução significativa na taxa de degradação dos componentes da formulação em relação a formulações não-estabilizadas. Nas presentes composições, o componente de peróxido mantém a maior parte de sua atividade inicial como oxidante e microbicida; os componentes ativos retêm a maior parte de sua potência e atividade e os sabores, perfumes, corantes e agentes de reologia mantêm sua capacidade de conferir os aspectos estéticos desejados à composição.

Estes e outros aspectos, bem como características e vantagens da presente invenção, ficarão aparentes aos versados na técnica a partir da leitura da presente descrição.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Embora o relatório descritivo termine com reivindicações que particularmente apontam e distintamente reivindicam a invenção, acredita-se que a presente invenção será melhor compreendida a partir da descrição a seguir.

Todas as porcentagens e razões utilizadas mais adiante neste documento são expressas em peso do total da composição, exceto onde indicado em contrário. Todas as porcentagens, razões e teores de ingredientes mencionados neste documento têm por base uma quantidade real do dito ingrediente, e não incluem solventes, cargas ou outros materiais com os

quais o ingrediente possa estar combinado sob a forma de um produto disponível comercialmente, exceto onde indicado em contrário.

Todas as medições aqui mencionadas são feitas a 25°C, salvo disposição em contrário.

5 Para uso na presente invenção, "que compreende" significa que outras etapas e outros componentes que não afetam o resultado final podem ser adicionados. Esse termo abrange os termos "que consiste em" e "que consiste essencialmente em".

10 Para uso na presente invenção, a palavra "incluem" e suas variantes destinam-se a serem não-limitadoras, de modo que a menção de itens em uma lista não implica na exclusão de outros itens similares que também possam ser úteis nos materiais, composições, dispositivos e métodos desta invenção.

15 Para uso na presente invenção, as palavras "preferencial", "de preferência" e suas variantes referem-se a modalidades da invenção que conferem determinados benefícios, sob determinadas circunstâncias. No entanto, outras modalidades também podem ser preferenciais sob circunstâncias iguais ou diferentes. Além disso, a menção de uma ou mais modalidades preferenciais não implica que outras modalidades não sejam úteis e
20 não se destina a excluir outras modalidades do escopo da invenção.

 Para uso na presente invenção, os termos "composição para tratamento bucal" ou "composição bucal" significa um produto que, em seu uso normal, não é intencionalmente engolido para propósitos de administração sistêmica de agentes terapêuticos particulares, mas sim retido na cavidade bucal durante tempo suficiente para que entre em contato com substancialmente todas as superfícies dentais e/ou tecidos bucais, para propósitos de atividade bucal. Em adição à limpeza dos dentes para remoção de placa dental, as composições para tratamento bucal funcionam para evitar a formação de cálculo dental e transtornos como cáries, periodontite e gengivite,
25 além de eliminar e evitar o aparecimento de odor desagradável na cavidade bucal, ou halitose, e manchas. Os exemplos de formas de produto para tratamento bucal incluem creme dental, dentífrico, gel dental, gel subgengi-
30

val, enxaguatório bucal, "spray" bucal, mousse, espuma, produto para dentadura, pastilha, comprimido mastigável ou goma para mascar e fitas ou películas para aplicação direta ou fixação a superfícies bucais.

O termo "dentifrício", para uso na presente invenção, significa
5 formulações sob a forma de pasta, gel ou líquido, exceto de outro modo especificado. A composição dentifrícia pode ser uma composição em fase única, ou pode ser uma combinação de duas ou mais composições dentifrícias separadas. A composição dentifrícia pode estar sob qualquer forma desejada, como com listras profundas, com listras superficiais, em múltiplas camadas,
10 das, com o gel circundando a pasta, ou qualquer combinação das mesmas. Cada composição dentifrícia em um dentifrício compreendendo duas ou mais composições dentifrícias separadas pode estar contida em um compartimento fisicamente separado em um dispensador, sendo dispensadas lado a lado.

O termo "dispensador", para uso na presente invenção, significa
15 qualquer bomba, tubo ou recipiente adequado para dispensar composições como dentifrícios e enxaguatórios bucais.

O termo "dentes", para uso na presente invenção, refere-se a dentes naturais, bem como dentes artificiais ou próteses dentárias.

Na presente invenção, os termos "tártaro" e "cálculo" são usados de maneira intercambiável e referem-se ao biofilme mineralizado da placa dental.
20

O termo "veículo aceitável para uso bucal", para uso na presente invenção, inclui quaisquer materiais seguros e eficazes para uso nas composições da presente invenção. Esses materiais incluem aditivos convencionais em composições para tratamento bucal incluindo, mas não se limitando a fontes de íon fluoreto, agentes anticálculo ou antitártaro, agentes
25 dessensibilizantes, outros agentes branqueadores dos dentes, abrasivos como sílica, agentes à base de ervas, agentes quelantes, tampões, agentes antimancha, sais de bicarbonato de metal alcalino, materiais espessantes, umectantes, água, tensoativos, dióxido de titânio, sistema de sabor, agentes
30 adoçantes, xilitol, agentes corantes, e misturas dos mesmos.

Os ingredientes ativos e outros que são úteis à presente inven-

ção podem ser categorizados ou descritos, neste documento, por seu benefício cosmético e/ou terapêutico, ou por seus postulados modos de ação ou função. No entanto, deve-se compreender que o ingrediente ativo e outros ingredientes úteis à presente invenção podem, em alguns casos, propiciar mais de uma função ou mais de um benefício cosmético e/ou terapêutico, ou podem operar por meio de mais de um modo de ação. Portanto, as classificações da presente invenção são feitas por uma questão de conveniência e não se destinam a limitar um ingrediente para a aplicação (ou aplicações) especificamente expressa.

Os ingredientes essenciais e opcionais das presentes composições são descritos nos parágrafos a seguir.

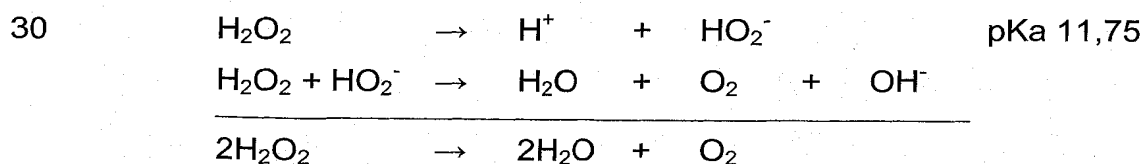
Fonte de peróxido

As presentes composições contêm uma fonte de peróxido como ingrediente essencial. As composições para tratamento bucal incluem uma fonte de peróxido devido a seus muitos benefícios à cavidade bucal. Há muito já foi reconhecido que o peróxido de hidrogênio e outros agentes contendo peroxigênio são eficazes em tratamentos curativos e/ou profiláticos de cáries, placa dental, gengivite, periodontite, odor bucal, manchas nos dentes, úlceras aftosas recorrentes, irritação da dentadura, lesões de aparelhos ortodônticos, cirurgia pós-extração e pós-periodontia, lesões bucais traumáticas e infecções da mucosa, estomatite herpética e similares. Os agentes contendo peróxido exercem na cavidade oral uma ação quimiomecânica, gerando milhares de mini bolhas de oxigênio produzidas pela interação com o tecido e as enzimas salivares. A ação de bochecho de um enxaguatório bucal melhora ou acentua esta ação quimiomecânica inerente. Esta ação é recomendada para aplicação de outros agentes na fenda gengival infectada. Os enxaguatórios bucais com peróxido evitam a colonização e multiplicação de bactérias anaeróbicas conhecidas como associadas a uma doença periodontal. Entretanto, as composições que contêm peróxido de hidrogênio ou outros compostos que liberam peróxido geralmente são de difícil formulação por razões de estabilidade. Os peróxidos ou as espécies reativas derivadas de peróxido interagem com outros excipientes comuns na composição e

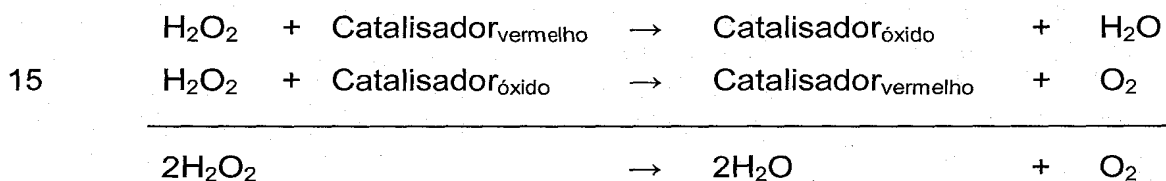
tendem a ser instáveis quando armazenados, perdendo continuamente a capacidade de liberar oxigênio ativo ou no estado nascente em períodos de tempo relativamente curtos, e diminuindo ou destruindo a função desejada dos excipientes da formulação. Entre tais excipientes estão os flavorizantes, os materiais sensoriais e os agentes corantes que são adicionados para acentuar a aceitabilidade do produto para tratamento bucal.

O peróxido de hidrogênio é uma fonte preferencial de peróxido. É fato conhecido que o peróxido de hidrogênio se decompõe pela decomposição exotérmica em oxigênio e água. As reações que ocorrem com o peróxido e que afetam a estabilidade do peróxido e da formulação são a) decomposição b) oxidação e c) redução. O peróxido de hidrogênio puro é relativamente estável, mas os problemas ocorrem quando o peróxido de hidrogênio é contaminado ou contém impurezas. O H_2O_2 de alta qualidade (90%) tem uma taxa de decomposição de $<0,0010\%/h$ ($<9\%/ano$) a cerca de 50°C . Por isso, os estabilizantes são adicionados aos suprimentos de peróxido de hidrogênio para reduzir a taxa de decomposição a níveis toleráveis. Se todas as impurezas ou contaminação puderem ser removidas do peróxido de hidrogênio, então é teoricamente possível se obter um produto que perderá menos de 0,5% de sua resistência a 30°C ao longo de 12 meses. Na realidade, entretanto, isso é muito difícil de ser conseguido. Por exemplo, há a inevitável lixiviação de metais dos recipientes utilizados durante a produção do peróxido ou durante a produção do produto final. É sabido que os contaminantes de metal de transição catalisam a degradação do peróxido.

Além da reatividade com "impurezas" como metais, outros fatores que influenciam a estabilidade do peróxido são a temperatura e o pH. Um aumento na temperatura resulta em uma decomposição mais acentuada do peróxido. Em geral, um pH mais alto resulta em uma decomposição maior do peróxido. A decomposição em um pH alto ocorre conforme mostrado abaixo.



A decomposição do peróxido também ocorre por reação com qualquer composto ou elemento que tenha potencial de ser oxidado ou reduzido. Por exemplo, a oxidação de compostos orgânicos durante as reações de alveamento resulta na redução do peróxido em água. Ou a redução de oxidantes pode resultar na oxidação do peróxido. Elementos ou complexos que podem assumir vários estados de valência, em particular metais de transição, são catalisadores de decomposição muito bons. A taxa de decomposição depende da espécie do metal de transição. A decomposição por redução de oxidação cíclica também pode ocorrer se houver uma espécie, tal como catalisadores que podem ser oxidados e reduzidos como ilustrado nas seguintes reações.

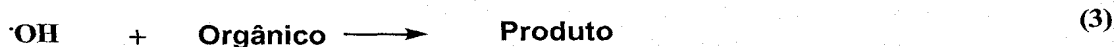


A maior parte das rotas de decomposição do peróxido ocorre sob condições alcalinas e é por essa razão que os produtos contendo peróxido são em geral formulados sob condições ácidas ou moderadamente ácidas. Entretanto, mesmo sob condições ácidas, a decomposição do peróxido pelos radicais livres mediada por metais (chamada de reação Fenton) é uma rota predominante e resulta em uma instabilidade considerável da formulação. A decomposição catalítica do peróxido pela reação Fenton é catalisada principalmente por metais pesados, especialmente metais de transição, que se inicia pela formação de radicais livres de hidroxila. O tipo de metal, seu estado de oxidação, seja quelato ou coloidal, e o pH da solução são fatores que podem afetar o grau da reação Fenton. Muitos excipientes da formulação geralmente utilizados, especialmente materiais poliméricos, contêm contaminação por metal residual que pode disparar a geração de radicais livres de hidroxila catalisada por metais. O radical livre de hidroxila é uma espécie muito reativa e as reações de radicais livres são auto-propagadoras tornando-se uma reação em cadeia que continua até que seja produzido um produ-

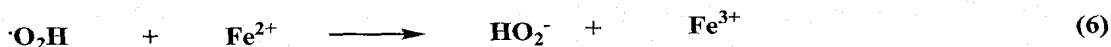
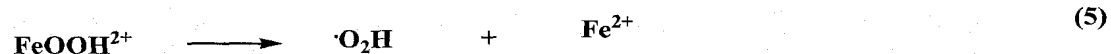
to final. Ao final de tal reação, na ausência de qualquer meio de estabilização, o peróxido e muitos componentes orgânicos podem ser destruídos. Uma vez formados, os radicais livres ficam livres para se combinarem com muitas espécies orgânicas na composição. Esses radicais livres podem ser especialmente reativos com compostos que têm ligações duplas conjugadas, por exemplo, corantes e muitos produtos químicos para sabor e aroma.

A decomposição do peróxido por radicais livres catalisados por metal sob condições ácidas pela reação Fenton geralmente envolve metais de transição, em particular cromo (Cr), manganês (Mn), ferro (Fe), cobalto (Co), níquel (Ni), cobre (Cu), molibdênio (Mo), paládio (Pd), prata (Ag) e platina (Pt). As reações Fenton envolvendo um metal de transição como ferro (Fe) são ilustradas abaixo.

Reações primárias:



15 Reações secundárias:



Na reação Fenton de metal divalente com peróxido, a reação (1) é a etapa de determinação de velocidade na qual o metal divalente é consumido rapidamente para gerar radicais livres de hidroxila, mas é reproduzida lentamente quando a taxa da reação (4) é muito menor que a reação (1).

20 A ordem relativa de reatividade dos metais de transição para o peróxido resultando na formação dos radicais livres é mostrada abaixo como valores de Potencial Relativo de Formação de Radicais (RRFP - Relative Radical Forming Potential), determinados utilizando-se um teste de quimio-

luminescência conforme descrito em detalhes a seguir. O teste mede o aumento no sinal de quimioluminescência fornecido por cada metal em relação a um controle sem o metal. O sinal de quimioluminescência representa os radicais livres de hidroxila que são formados (isto é, o aumento em % em relação ao controle = Potencial de Formação de Radicais). Os testes são conduzidos em uma faixa de concentração de 10ug/ml a 0,0001ug/ml de metal. A soma de todos os valores na faixa de concentração é definida como o Potencial Relativo de Formação de Radicais. Quanto mais alto o valor de RRFP, maior o potencial de formação de radicais do metal. O RRFP também pode ser representado como um índice (RRFPI) em relação ao Co, cujo potencial foi determinado como o mais alto e ao elemento foi atribuído um índice de 100.

Metal	Co	Cu	Pd	Ni	Fe	Au	Mn	Mo	Cr	Pt
RRFP	503,87	340,13	231,58	188,64	149,04	57,28	13,95	7,52	8,92	6,99
RRFPI	100	67,5	45,96	37,43	29,57	11,36	2,76	1,49	1,77	1,38

Os valores de RRFP acima foram obtidos utilizando-se um teste de quimioluminescência para monitorar os radicais livres, os metabólitos reativos e o peróxido de hidrogênio. O teste tem por base a medição da quimioluminescência resultando na oxidação de luminol com peróxido de hidrogênio [Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2000, 43, 183-190]. Na ausência de radicais livres a reação provavelmente continua através da ionização do peróxido no ânion hidroperóxido como a etapa de determinação de velocidade. Na presença de metal de transição, o radical livre de hidroxila gerado a partir do peróxido (reação Fenton) resulta na amplificação da intensidade da quimioluminescência. [Journal of Pharmacology and Toxicological Methods, 2000, 44, 507-512]. O luminol monodissociado (LH⁻) reage com radicais hidroxila ($\bullet$ OH) no pH básico para formar água e radical diazamiquinona (L⁻), que por sua vez reduz o O₂ em ânion superóxido (O₂⁻) e é oxidado em 5-amino-hifentalazina-1, 4- diona (LH₂). A reação entre L⁻ e O₂⁻ fornece o ânion hidroperóxido centralizado em carbono (LOO⁻), que se reorganiza em um endoperóxido temporário, que por sua vez se decompõe para fornecer a emissão de luz e os produtos finais, um aminoftalato (AP) e

N₂. Na presença de radicais livres de hidroxila a reação oxidante do luminol em aminoftalato é mais fácil, levando assim a um aumento da intensidade do sinal de quimioluminescência. Radicais centralizados em oxigênio, como radicais hidroxila e alcóxila formados pela divisão hemolítica do hidroperóxido, também causam a oxidação do luminol foto emissor.

O luminol fornece sinais intensos de quimioluminescência sob pH 9; entretanto, a intensidade dos sinais diminui sob pH 7. Para avaliações sob valores de pH mais baixo, é utilizado um derivado do luminol, L-012 (sal de sódio 8-amino-5-cloro-7-fenilpirido [3,4-dipiridazina-1,4-(2H,3H)-diona], que é uma prova de quimioluminescência altamente sensível (a intensidade do sinal é cerca de 100 vezes maior que a do luminol). O mecanismo da quimioluminescência com L-012 é provavelmente similar ao do luminol.

Para avaliar o Potencial Relativo de Formação de Radicais (RRFP) das amostras de teste como compostos de metais de transição, as amostras de teste (amostra de metal de transição + tampão + peróxido + luminol ou L-012) comparadas com um conjunto de referência (metal de transição + tampão + peróxido) e um conjunto positivo de controle (luminol ou L-012 + tampão + peróxido).

Os valores de RRFP são mostrados como aumento % do sinal de quimioluminescência versus ao controle. Utilizando o teste de quimioluminescência descrito acima, são estabelecidos os níveis permitidos de metais com potencial de formação de radicais nas composições. Nesses níveis, a capacidade do metal de facilitar a geração de radicais livres é eliminada ou suficientemente reduzida, resultando na estabilização da composição. O nível permitido varia em função da espécie metálica da seguinte forma: 1,8 ppb de cromo (Cr), 0,6 ppb de manganês (Mn), 9 ppb de ferro (Fe), 0,07 ppb de cobalto (Co), 10 ppb de níquel (Ni), 1 ppb de cobre (Cu), 0,3 ppb de molibdênio (Mo), 0,09 ppb de paládio (Pd), 0,06 ppb de prata (Ag) e 0,045 ppb de platina (Pt).

As composições contendo peróxido da presente invenção são dessa forma formuladas para serem essencialmente isentas de tais metais com potencial significativo de formação de radicais, que equivale dizer que

as concentrações de tais metais são reduzidas a valores menores que os limites acima. As composições podem ser preparadas submetendo-as a um processo de remoção de metal. A remoção de metal pode ser feita utilizando-se resinas de troca de cátions (como as resinas fornecidas pela Purolite Corporation ou pela Resin Tech), discos de filtração suportados por polímeros (discos de filtração de alto desempenho da 3M Empore), quelantes suportados por polímeros (sílica etilenodiamina modificada, fornecida pela S-trem Chemicals e sílica Triaminatetracetato suportada, QuadraPure AMPA da Aldrich Chemical Company). O processo envolve a passagem da formulação líquida ou excipientes através de um leito dos materiais mencionados acima, ou o tratamento dos materiais mencionados acima com a formulação ou os excipientes em um processo por lotes ao longo de um período de tempo e a filtração da resina/polímero transportando os metais a serem removidos.

As fontes de peróxido incluem compostos de peróxido, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos e combinações dos mesmos. Os compostos de peróxido adequados incluem peróxido de hidrogênio, peróxido de ureia, peróxido de cálcio, peróxido de sódio, peróxido de zinco e misturas dos mesmos. Um percarbonato preferencial é o percarbonato de sódio. Os persulfatos preferenciais incluem oxonas.

As fontes de peróxido preferenciais para uso em formulações de dentífrico incluem o peróxido de cálcio e o peróxido de ureia. O peróxido de hidrogênio e o peróxido de ureia são preferenciais para uso em formulações de enxaguatório bucal. As quantidades descritas a seguir representam a quantidade de matéria-prima de peróxido, embora a fonte de peróxido possa conter outros ingredientes além da matéria-prima de peróxido. A presente composição pode conter de cerca de 0,01% a cerca de 30%, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 10% e, com mais preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 5% de uma fonte de peróxido, em peso da composição.

Além de uma fonte de peróxido, as composições para tratamento bucal da presente invenção podem compreender outros componentes, descritos nos próximos parágrafos.

Sequestrantes/supressores de radicais livres

Outros componentes desejáveis das presentes composições são aditivos que agem como sequestrantes e/ou supressores de radicais livres para reduzir ainda mais a atividade de radicais livres na composição.

5 Os sequestrantes de radicais livres operam ligando quaisquer radicais livres formados inicialmente na composição. Dessa forma, a capacidade dos radicais livres de degradar os componentes orgânicos é removida ao mesmo tempo em que as reações em cascata auto-propagadoras dos radicais livres são interrompidas. Através desse mecanismo, a degradação dos ingredien-
10 tes da formulação incluindo ativos, flavorizantes, perfumes, corantes tinturas, tensoativos e espessantes é suprimida ou bastante reduzida. A adição de sequestrantes de radicais livres nas composições combinada com o processamento das composições e/ou ingredientes para reduzir o conteúdo de metal resulta nas composições altamente estáveis da presente invenção.

15 Os sequestrantes e/ou supressores de radicais livres adequados incluem polifosfatos (contendo um número médio de unidades de fosfato de 2 a 125, como tripolifosfato, $n=3$ e polifosfato Glass H, $n=21$); outros compostos de fosfato como fosfato monossódico, fosfato de cálcio, fosfato de potássio, glicerofosfato de cálcio, hipofosfito de manganês e fitatos; compos-
20 tos de estanho como estanato de sódio, óxido estanoso, óxido estânico, cloreto estanoso, tartarato estanoso, fluoreto estanoso. Outros sequestrantes de radicais adequados incluem fenólicos (mono- e poli-hidróxi benzenos) e derivados das mesmas substâncias, e carboxilatos de alquila- e arila como descrito na patente US nº 6.001.794 cedida à mesma requerente. Exemplos
25 incluem BHA (hidroxianisol butilado), BHT (hidroxitolueno butilado), TBHQ (butil hidroquinona terciária), galato de propila, ácido gálico (ácido 3,4,5-tri-hidróxi benzoico), pirogallol (1,2,3-tri-hidróxi-benzeno), ácido cinâmico, ácido cafeico (ácido 3,4-di-hidróxi cinâmico), ácido cumárico, ácido protocatéquico (ácido 3,4-dihidróxi-benzoico), ácido o-pirocatéquico (ácido 2,3-dihidróxi-
30 benzoico), ácido α -resorcílico (ácido 3,5-dihidróxi-benzoico, ácido β -resorcílico (ácido 2,4-dihidróxi-benzoico), ácido benzoico, ácido toluico, ácido ferúlico, ácido gálico, trans-resveratrol, catecol, t-butil catecol, 2-metóxi-fenol,

2-etóxi-fenol, 4-alil-catecol, 2-metóxi-4-(2-propenil)fenol.

Outros sequestrantes de radicais adicionais incluem flavonoides, isoflavonoides e outros fenólicos como quercetina (3,3',4',5,7-penta-hidróxi-flavona), rutina (3,3',4',5,7-penta-hidróxi-flavona-3-rutinoseto), morina, quercetol, fisetina, isoramnetina, miricetina, catequina, galato de galocatequina, epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), galato de epigalocatequina (EGCG), galato de epicatequina (ECG), leucocianidol, proantocianidinas oligoméricas, delphinidina, malvidina, ácido 4-hidróxi-fenilacético; polissacarídeos como curdlana (β -1,3-glucano polissacarídeo da *Alkaligenes faecalis*), betaglucano carboximetil de sódio; vitaminas, aminoácidos e nutrientes como ácido salicílico (2-ácido hidróxi benzoico), glutatona reduzida, ácido úrico, ácido ascórbico, ácido ascórbico-2-monofosfato, estearato de L-ascorbila, carnitina (4-N-trimetil amônio-3-ácido hidróxi butírico), metionina e ácido fólico.

Os compostos acima, com atividade de sequestrante ou de supressão de radicais livres derivados de fontes naturais, especialmente plantas e ervas, são preferenciais para a presente invenção. Esses materiais naturais são vantajosos por terem potente atividade de sequestrante de radicais e sua ingestão é considerada segura. Exemplos de fontes desses materiais incluem óleos e extratos dos seguintes itens: Alecrim (*Rosmarinus officinalis*), chá verde, cortiça de carvalho, oxicoco, Panax ginseng, casca de uva, Ginko biloba, erva de São João (*Hypericum undulatum*); lavanda (*Lavandula angustifolia*); rosmaninho (*Lavandula pedunculata*), melissa (*Melissa officinalis*), sálvia (*Salvia officinalis*), hortelã (*Mentha suaveolens*), pequena sanguisorba (*Sanguisorba minor*), louro (*Laurus nobilis*), *Thymus vulgaris*, *Thymus pulegiodes*, *Rheum ribes*, *Globularia alypum* L., *Origanum majorana* L., *Melissae folium*, *Spiraea herba*, *Uvae ursi folium*, *Rubi fructose folium*, *Salicis cortex*, *Gerani robertiani herba*, *Serpylli herba*, *Fragaria herba folium*, *Hyptis fasciculote*, *Copernicia speciosa*, *Orbignya speciosa*.

Os polifosfatos são, também, preferenciais para uso na presente invenção como sequestrantes de radicais livres. Entende-se geralmente que um polifosfato consiste em duas ou mais moléculas de fosfato dispostas pri-

mariamente em uma configuração linear, embora alguns derivados cíclicos possam estar presentes. Os sais inorgânicos de polifosfato desejados incluem pirofosfato, tripolifosfato, tetrapolifosfato e hexametafosfato, entre outros. Os polifosfatos maiores que tetrapolifosfato usualmente ocorrem como materiais vítreos amorfos. São preferenciais para uso nesta invenção os polifosfatos lineares tendo a seguinte fórmula:



em que X é sódio, potássio ou amônio, e n situa-se na média de cerca de 3 a cerca de 125. Entre os polifosfatos preferenciais estão aqueles com n na média entre cerca de 3 a cerca de 21 incluindo tripolifosfato (n=3) e aqueles conhecidos comercialmente como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), e Glass H (n≈21) e produzidos pela FMC Corporation e Astaris. Esses polifosfatos podem ser usados por si sós ou em combinações. A capacidade de sequestrante de radicais é maior quanto maior for o número de grupos fosfato. Dessa forma, é preferencial usar polifosfatos de cadeia mais longa, como polifosfato Glass H com um comprimento de cadeia médio de cerca de 21. É fato conhecido que os polifosfatos são suscetíveis à hidrólise em formulações com alto teor de água e com pH ácido, particularmente com pH abaixo de 5. Acredita-se que tais polifosfatos de cadeia mais longa, quando submetidos a hidrólise, produzem polifosfatos de cadeias mais curtas que ainda operam de modo eficaz como sequestrantes de radicais. Os polifosfatos e outros agentes sequestrantes de radicais também podem funcionar para quelatar metais, reduzindo, dessa maneira, ainda mais a disponibilidade desses metais para facilitar reações indesejáveis.

Outros compostos fosforilados podem ser usados em adição a ou em vez de polifosfatos, incluindo compostos de inositol polifosforilado como ácido fítico, mio-inositol pentaquis(fosfato de di-hidrogênio); mio-inositol tetraquis(fosfato de di-hidrogênio) e um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos. É preferencial, para uso na presente invenção, o ácido fítico, também conhecido como mio-inositol 1,2,3,4,5,6-hexaquis(fosfato de di-hidrogênio) ou ácido hexa-fosfórico de inositol, bem como seus sais de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou

de amônio. Na presente invenção, o termo "fitato" inclui o ácido fítico e seus sais, bem como os outros compostos de inositol polifosforilado.

Tipicamente, as composições da presente invenção compreendem ao menos 0,01%, em peso, da composição total do sequestrante de radicais, ou misturas dos mesmos, de preferência de 0,04% a 10%, com mais preferência de 0,05% a 2,0% e com a máxima preferência de 0,05% a 1,0%. Além disso, a razão de peso adequada do peróxido e o sequestrante de radicais ou misturas do mesmo nas composições líquidas da presente invenção está abaixo de 500, de preferência abaixo de 300 e com mais preferência abaixo de 200.

Sistema de sabor

Um sistema de sabor que compreende agentes flavorizantes, adoçantes e agentes refrigerantes é tipicamente adicionado às composições para tratamento bucal para mitigar os aspectos estéticos negativos de ingredientes como o próprio peróxido e tornar o sabor de produtos para tratamento bucal tão bom quanto possível e aceitável para o consumidor. Composições com sabor agradável melhoram a conformidade do usuário com o uso prescrito ou recomendado de produtos contendo peróxido. Entretanto, a maioria dos produtos para tratamento bucal contendo peróxido disponíveis no mercado tem fraco apelo para o consumidor devido ao sabor desagradável ou às opções limitadas de sabor. Muitos produtos químicos de sabor (flavorizantes) destacam-se por serem instáveis na presença de peróxido e de espécies reativas derivadas do peróxido.

Nas presentes composições, o sistema de sabor é estabilizado contra a degradação eliminando-se ou reduzindo-se substancialmente a atividade de radicais livres nas composições e, com isso, as reações de degradação de flavorizantes facilitadas por radicais. Dessa forma, a presente invenção expande significativamente a faixa de opções de sabor para produtos contendo peróxido. Na presente invenção, o termo "estabilizado" significa que a degradação dos componentes de sabor é reduzida significativamente, minimizando, assim, gostos estranhos e mantendo o caráter ou perfil de sabor ao longo da vida útil do produto. Exemplos de materiais de sabor e fra-

grância que são efetivamente estabilizados de acordo com os métodos da presente invenção e que podem ser formulados com peróxido incluem flavorizantes tradicionais como mentol, salicilato de metila, salicilato de etila, cinamato de metila, cinamato de etila, cinamato de butila, butirato de etila, acetato de etila, antranilato de mentila, acetato de isoamila, butirato de isoamila, caproato de alila, eugenol, eucaliptol, timol, álcool cinâmico, aldeído cinâmico, octanol, octanal, decanol, decanal, álcool feniletila, álcool benzila, benzaldeído, alfa-terpinol, linalol, limoneno, citral, vanilina, etil vanilina, propenil guaetol, maltol, etil maltol, heliotropina, anetol, di-hidroanetol, carvona, oxanona, mentona, β -damascenona, ionona, gama decalactona, gama nonalactona, gama undecalactona, 4-hidróxi-2,5-dimetil-3(2H)-furanona, óleos ou extratos de sabor natural como hortelã pimenta, hortelã comum, gaultéria, cítricos, laranja, lima, limão, outras frutas e misturas dos mesmos. Exemplos adicionais de produtos químicos flavorizantes que podem ser estabilizados de acordo com a presente invenção encontram-se listados abaixo, classificados de acordo com suas características estruturais.

1) Aldeídos alifáticos saturados

Hexanal -- ocorre no óleo de laranja e de limão
 Nonanal - ocorre em óleo de cítricos e de rosas -composição floral
 Undecanal - aroma ceroso floral, ocorre em óleo de cítricos
 Dodecanal - aroma ceroso usado em fragrância de conífera e traço de cítricos.
 Tridecanal - ocorre em óleo de limão e de pepino
 2-Metildecenal - aroma aldeídico, como de casca cítrica, verde ceroso.

2-Metilundecanal - traço de conífera

Fenilacetaldeído - traço de jacinto e de rosa
 Di-hidrocinamaldeído - composição de jacinto e lilás
 2-fenilpropanal - composição floral

3-(4-etilfenil)-2,2-dimetilpropanal - traço de ar fresco que evoca a brisa oceânica

3-(3-isopropilfenil)-butanal - traço floral

2-metil-3-(4-terc-butil-fenil-fenil)-propanal - como de aroma de

2) Aldeídos alifáticos insaturados com ligações duplas isoladas

5 2,6- Dimetil-5-hepteno-1-al - traço de melão e de pepino

E-4-Decenal - como traço de cítricos naturais frescos

10-undecenal (também 9-undecenal, 8-undecenal e 7-

2-Dodecenal - traço cítrico semelhante a laranja-mandarina

10 2,6,10-trimetil-5,6-undecadienal - aroma de frutas

Citronelal - melissa

4-(4-metil-3-penteno-1-il)-3-cicloeno carboxialdeído - aroma de

4-(4-hidróxi-4metilpentil)-3-ciclo-hexeno carboxialdeído - aroma

15 semelhante ao do lírio do vale

3) Hidrocarbonetos alifático e aromáticos, alcoóis, ésteres e O-, N- e/ou S-heterociclos com ligações duplas isoladas

α - e γ -terpineno - aroma cítrico herbáceo

α -acetato de terpinila - tipo lavanda e bergamota

20 α-felandrino - aroma cítrico

isopulegol (8-p-menteno-3-ol) - confere sensação de resfriamen-

α - e β -pineno - constituinte de muitos óleos voláteis, por exem-

25 éster de alila de ácido fenóxi acético - aroma "verde", adocicado

isoeugenol - aroma de cravo-da-índia

éter metílico isoeugenol - suave aroma de cravo-da-índia

éter metílico eugenol - suave aroma de ervas levemente picante

30 acetato de eugenol - aroma adocicado de cravo-da-índia

farnesol - aroma de botão de tília

nerolidol - traço base em aroma floral

óxido de rosa (Isobutenil Metiltetra-hidropirano) - fragrância de rosa e floral

óxido de linalol - traço de lavanda

4) Cetonas alifáticas conjugadas

5 Nootkatona (4,4 α -dimetil-6-isopropenil-4,4 α ,5,6,7,8-hexa-idro-3H-naftaleno-2-ona) - aroma de toronja

cedril metil cetona - duradoura fragrância de madeira

cis-jasmona - aroma de jasmim

di-hidro jasmona - aroma típico de jasmim

10 6,7-di-hidro-1,1,2,3,3-pentametil-4(5H)-indanona - aroma almíscar semelhante ao de conífera

3-metil-2ciclopenteno-2-ol-1-ona -traço de caramelo

Um ou mais desses flavorizantes são geralmente usados nas composições em teores que variam de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso da composição.

A composição para tratamento bucal compreenderá opcionalmente de cerca de 0,04% a 1,5% de agentes refrigerantes como mentol, ésteres de mentila e outros derivados, carboxamidas, cetais, dióis, e misturas dos mesmos. Exemplos de agentes refrigerantes úteis nas presentes composições são os agentes à base de paramentano carboxamida como N-etil-p-mentano-3-carboxamida, conhecidos comercialmente como "WS-3", N,2,3-trimetila-2-isopropilbutanamida, conhecido como "WS-23", e outros da série como WS-5, WS-11, WS-14 e WS-30. Outros agentes refrigerantes adequados incluem 3-1-mentóxi propano-1,2-diol conhecido como TK-10 produzido pela Takasago; glicerol acetal de mentona conhecido como MGA; ésteres de mentila como acetato de mentila, acetoacetato de mentila, lactato de mentila conhecidos como Frescolat® fornecidos pela Haarmann and Reimer, e succinato de monomentila sob o nome comercial de Physcool da V. Mane. Os termos mentol e mentila, para uso na presente invenção, incluem isômeros dextrógiros e levógiros desses compostos, e misturas racêmicas dos mesmos. O TK-10 é descrito na Patente US nº 4.459.425, disponível junto à Amano e outros, concedida em 10 de Julho de 1984. O WS-3 e outros agen-

tes são descritos na patente US n° 4.136.163, concedida a Watson, e outros em 23 de janeiro de 1979.

O sistema de sabor incluirá, tipicamente, um agente adoçante. Os adoçantes adequados incluem aqueles bem conhecidos na técnica, incluindo tanto adoçantes naturais como artificiais. Alguns adoçantes solúveis em água adequados incluem monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos como xilose, ribose, glicose (dextrose), manose, galactose, frutose (levulose), sacarose (açúcar), maltose, açúcar invertido (uma mistura de frutose e glicose derivada de sacarose), amido parcialmente hidrolisado, sólidos de xarope de milho, di-hidrocalconas, monelina, esteviosídeos e glicirrizina. Os adoçantes artificiais solúveis em água adequados incluem sais solúveis de sacarina, isto é, sais de sacarina sódica ou cálcica, sais de ciclamato, o sal de sódio, amônio ou cálcio de 3,4-di-hidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido, o sal potássico de 3,4-di-hidro-6-metil-1,2,3-oxatiazina-4-ona-2,2-dióxido (acesulfame-K), a forma de ácido livre da sacarina e similares. Outros adoçantes adequados incluem adoçantes à base de dipeptídeo, como adoçantes derivados de ácido L-aspártico, como L-aspartil L-fenilalanina metil éster (aspartame) e materiais descritos na patente US n° 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenil glicerina e L-aspartil-L-2,5,di-hidrofenil-glicina, L-aspartil-2,5-di-hidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclo-hexien)-alanina e similares. Também podem ser usados adoçantes solúveis em água derivados de adoçantes solúveis em água de ocorrência natural, como um derivado clorado de açúcar convencional (sacarose) conhecido, por exemplo, sob a descrição de produto de sucralose, bem como adoçantes à base de proteína como *Thaumatococcus danielli* (taumatina I e II). Uma composição contém, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 10% de adoçante, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 1%, em peso da composição.

Além disso, o sistema de sabor pode incluir agentes de estímulo à salivação, agentes de aquecimento e agentes anestésicos. Esses agentes estão presentes na composição em teores de cerca de 0,001% a cerca de 10% e, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 1%, em peso da com-

posição. Os agentes de salivacão adequados incluem Jambu®, produzido pela Takasago. Exemplos de agentes de aquecimento são ésteres de cápsico e de nicotinato, como nicotinato de benzila. Os agentes anestésicos adequados incluem benzocaína, lidocaína, óleo de botão de cravo-da-índia e etanol.

Outros agentes ativos

As presentes composições podem, opcionalmente, incluir outros agentes ativos, especialmente agentes antimicrobianos que proporcionam atividade contra patógenos bacterianos orais e condições indesejáveis causadas por esses patógenos incluindo placa, gengivite, doença periodontal e odor bucal desagradável. Dentre esses agentes estão incluídos os agentes antimicrobianos não-catiônicos insolúveis em água, como éteres difenílicos halogenados, compostos fenólicos incluindo fenol e seus homólogos, mono e polialquila e halofenóis aromáticos, resorcinol e seus derivados, compostos bisfenólicos e salicilanilidas halogenadas, ésteres benzoicos e carbanilidas halogenadas. Os antimicrobianos solúveis em água incluem sais de amônio quaternário, sais de bis-biguanido e monofosfato de triclosano. Os agentes à base de amônio quaternário incluem aqueles em que um ou dois dos substitutos no nitrogênio quaternário têm um comprimento da cadeia carbônica (tipicamente um grupo alquila) de cerca de 8 a cerca de 20, tipicamente de cerca de 10 a cerca de 18 átomos de carbono, enquanto os substitutos restantes (tipicamente um grupo alquila ou benzila) têm um número mais baixo de átomos de carbono, como de cerca de 1 a cerca de 7 átomos de carbono, tipicamente grupos metila ou etila. São exemplos típicos de agentes antibacterianos à base de amônio quaternário: brometo de dodecil trimetil amônio, cloreto de tetradecilpiridínio, brometo de domifeno, cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio, brometo de dodecil dimetil (2-fenóxi etil) amônio, cloreto de benzil dimetil estearil amônio, cloreto de cetilpiridínio, 5-amino-1,3-bis(2-etil hexil)-5-metil hexa-hidropirimidina quaternizada, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e metil cloreto de benzetônio. Outros compostos são bis[4-(R-amino)-1-piridínio] alcanos, conforme descritos na patente US nº 4.206.215, concedida a Bailey em 3 de junho de 1980. Outros antimicrobianos, como

sais de cobre, sais de zinco e sais estanosos podem, também, ser incluídos. Também são úteis as enzimas, incluindo endoglicosidase, papaína, dextranase, mutanase e misturas das mesmas. Esses agentes são descritos nas patentes US nº 2.946.725, concedida a Norris et al., em 26 de julho de 1960, e US nº 4.051.234, concedida a Gieske et al., em 27 de setembro de 1977. Os agentes antimicrobianos preferenciais incluem sais de zinco, sais estanosos, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, triclosano, monofosfato de triclosano, e óleos flavorizantes como timol. Triclosano e outros agentes desse tipo são descritos na patente US nº 5.015.466, concedida em 14 de maio de 1991, a Parran, Jr. et al., e na patente US nº 4.894.220, concedida a Nabi et al., em 16 de janeiro de 1990. Estes agentes proporcionam benefícios antiplaca e estão, tipicamente, presentes em teores de cerca de 0,01% a cerca de 5,0%, em peso da composição.

Especificamente para composições de enxaguatório bucal, um ativo preferencial é o cloreto de cetilpiridínio (CPC), um composto de amônio quaternário com uma cadeia alifática (C=16) classificado como um agente ativo de superfície catiônica (The United States Pharmacopeia-23, The National Formulary 18, p. 329, 1995). Como tal, tem uma região hidrofílica positivamente carregada e uma região hidrofóbica. Foi demonstrado que o CPC apresenta atividade microbicida contra diversas bactérias bucais (R.N. Smith, et al., "Inhibition of Intergeneric Co-aggregation Among Oral Bacteria by Cetylpyridinium Chloride, Chlorhexidine Digluconate and Octenidine Dihydrochloride", *J. of Periodontal Research*, 1991, 26:422-429). O mecanismo de ação do CPC depende da capacidade de interação dessa molécula positivamente carregada com os sítios aniônicos, negativamente carregados, presentes nas paredes celulares bacterianas. O cloreto de cetilpiridínio é incluído nas presentes composições em teores de ao menos cerca de 0,035%, tipicamente de cerca de 0,045% a cerca de 1,0% ou de cerca de 0,05% a cerca de 0,10% em peso da composição.

Um outro agente ativo opcional que pode ser adicionado às presentes composições consiste em um agente de dessensibilização dentinal para controle da hipersensibilidade, como sais de potássio, cálcio, estrôncio

e estanho, incluindo nitrato, cloreto, fluoreto, fosfato, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato e sulfato.

Em adição aos componentes acima descritos, as presentes composições podem compreender componentes opcionais adicionais coletivamente mencionados como materiais de veículo aceitáveis para uso bucal, os quais são descritos nos parágrafos a seguir.

Materiais de veículos aceitáveis para uso bucal

O veículo aceitável para uso bucal compreende um ou mais excipientes ou diluentes sólidos ou líquidos compatíveis, os quais são adequados para administração oral tópica. O termo "compatível", como usado na presente invenção, significa que os componentes da composição podem ser misturados sem que ocorra alguma interação que reduza substancialmente a estabilidade e/ou eficácia da composição.

Os veículos ou excipientes da presente invenção podem incluir os componentes usuais e convencionais dos dentífrícios, géis não-abrasivos, géis subgengivais, enxaguatórios bucais ou enxaguantes, "sprays" bucais, gomas para mascar, pastilhas e balas para o hálito, conforme descrito com mais detalhes, mais adiante neste documento.

A escolha de um veículo a ser usado é basicamente determinada pela maneira pela qual a composição será introduzida na cavidade bucal. Os materiais veículo para creme dental, gel dental ou similares incluem materiais abrasivos, agentes formadores de espuma, aglutinantes, umectantes, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme descrito, por exemplo, na patente US nº 3.988.433, concedida a Benedict. Os materiais de veículo para as formulações de dentífricio bifásicas são descritos nas patentes US nº 5.213.790 concedida em 23 de maio de 1993; 5.145.666 concedida em 8 de setembro de 1992; e 5.281.410 concedida em 25 de janeiro de 1994 todas à Lukacovic et al., e nas patentes US nº 4.849.213 e 4.528.180 concedidas à Schaeffer. Os materiais veículo para enxaguatório bucal, enxaguante ou "spray" bucal tipicamente incluem água, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme descrito, por exemplo, na patente US nº 3.988.433 concedida a Benedict. Os materiais veículo para pastilha, tipica-

mente, incluem uma base de bala; os materiais veículo para goma de mascar incluem uma base de goma, agentes flavorizantes e adoçantes, como, por exemplo, na patente US nº 4.083.955, concedida a Grabenstetter et al. Os materiais veículos para sachês tipicamente incluem uma bolsa do tipo sachê, agentes flavorizantes e adoçantes. Para géis subgengivais usados para a aplicação de ativos nas bolsas periodontais ou ao redor das bolsas periodontais, é escolhido um "veículo para gel subgengival" conforme descrito nas patentes, por exemplo, US nº 5.198.220 e 5.242.910 ambas concedidas à Damani. Os veículos adequados à preparação das composições da presente invenção são bem conhecidos na técnica. Sua seleção dependerá de considerações secundárias como gosto, custo e estabilidade durante o armazenamento, etc.

As composições da presente invenção podem, também, estar sob a forma de géis não-abrasivos e géis subgengivais, os quais podem ser aquosos ou não-aquosos. Em mais um outro aspecto, a invenção apresenta um implemento dental impregnado com a presente composição. O implemento dental compreende um implemento para o contato direto com os dentes e outros tecidos na cavidade oral, sendo o implemento impregnado ou revestido com a presente composição. O implemento dental pode ser fibras e materiais poliméricos impregnados sob a forma de fio ou fita dental, lascas, tiras e películas.

Em uma modalidade preferencial, as composições da presente invenção estão sob a forma de dentifrícios, como cremes, géis e pós dentais. Os componentes de tais pastas dentais e géis dentais geralmente incluem, além dos componentes discutidos acima, um ou mais abrasivos dentais (de cerca de 6% a cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,5% a cerca de 10%), um agente espessante (de cerca de 0,1% a cerca de 5%), um umectante (de cerca de 10% a cerca de 55%), um agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca de 3%), um agente corante (de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%) e água (de cerca de 2% a cerca de 45%). Esse creme ou gel dental pode, também, incluir um ou mais agentes anticárie (de cerca de 0,05% a cerca de 0,3%, sob

a forma de um íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% a cerca de 13%). É claro que os pós dentais contêm, substancialmente, apenas componentes não-líquidos.

Outras modalidades preferenciais da presente invenção consistem em produtos líquidos, inclusive enxaguatórios bucais ou enxaguantes, "sprays" bucais, soluções dentais e fluidos para irrigação. Os componentes de tais enxaguatórios e "sprays" bucais tipicamente incluem, além dos componentes discutidos acima, um ou mais de água (de cerca de 45% a cerca de 95%), etanol (de cerca de 0% a cerca de 25%), um umectante (de cerca de 0% a cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,01% a cerca de 7%), um agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca de 3%), e um agente corante (de cerca de 0,001% a cerca de 0,5%). Esses enxaguatórios e "sprays" bucais podem também incluir um ou mais de um agente anticárie (de cerca de 0,05% a cerca de 0,3%, sob a forma de um íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% a cerca de 3%). Os componentes das soluções dentais geralmente incluem um ou mais de água (de cerca de 90% a cerca de 99%), conservante (de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%), agente espessante (de 0% a cerca de 5%), agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca de 3%), e tensoativo (de 0% a cerca de 5%).

Os tipos de veículos ou excipientes aceitáveis para uso bucal que podem estar incluídos nas composições da presente invenção, juntamente com alguns exemplos não-limitadores específicos, são discutidos nos parágrafos a seguir.

Fonte de fluoreto

É comum ter um composto de fluoreto solúvel em água presente em dentífricos e outras composições bucais, em uma quantidade suficiente para resultar em uma concentração de íon fluoreto na composição, e/ou durante o uso, de cerca de 0,0025% a cerca de 5,0% em peso, de preferência de cerca de 0,005% a cerca de 2,0%, em peso, para a obtenção de efetividade anticárie. Uma ampla variedade de materiais que fornecem íons fluore-

to pode ser empregada como fonte de fluoreto solúvel nas presentes composições. Exemplos de materiais que fornecem íons fluoretos adequados são encontrados na patente US nº 3.535.421, concedida a Briner et al. em 20 de outubro de 1970, e na patente US nº 3.678.154 concedida a Widder et al. em 18 de julho de 1972. As fontes de íon fluoreto representativas incluem: fluoreto estanoso, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluoreto de índio, fluoreto de amina e muitos outros. São preferenciais o fluoreto estanoso e o fluoreto de sódio, bem como misturas dos mesmos.

10 Abrasivos

Os abrasivos dentais úteis nas composições da presente invenção incluem muitos materiais diferentes. É preciso que o material selecionado seja compatível com a composição de interesse e não cause abrasão excessiva à dentina. Os abrasivos adequados incluem, por exemplo, sílicas, inclusive géis e precipitados, polimetáfosfato de sódio insolúvel, alumina hidratada, carbonato de cálcio, ortofosfato di-hidrato de dicálcio, pirofosfato de cálcio, fosfato tricálcio, polimetáfosfato de cálcio e materiais abrasivos resinosos, como produtos de condensação particulados de ureia e formaldeído.

Uma classe de abrasivos adicional para uso nas presentes composições são as resinas polimerizadas termofixas particuladas, conforme descrito na patente US nº 3.070.510 concedida a Cooley & Grabenstetter em 25 de dezembro de 1962. As resinas adequadas incluem, por exemplo, melaminas, fenólicas, ureias, melamina-ureias, melamina-formaldeídos, ureia-formaldeído, melamina-ureia-formaldeídos, epóxidos reticulados e poliésteres reticulados.

Os vários tipos de abrasivos dentais à base de sílica são preferenciais devido aos seus benefícios únicos de excepcional limpeza dos dentes e desempenho de polimento sem abrasão indevida do esmalte ou da dentina. Os materiais abrasivos de polimento à base de sílica da presente invenção, bem como outros abrasivos têm geralmente um tamanho médio de partícula na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 30 microns e, de preferência, de cerca de 5 a cerca de 15 microns. O abrasivo pode ser sílica precipi-

tada ou géis de sílica, como os xerogéis de sílica descritos nas patentes US n° 3.538.230, concedida a Pader et al., em 2 de março de 1970 e US n° 3.862.307, concedida a DiGiulio, em 21 de janeiro de 1975. Os exemplos incluem os xerogéis de sílica disponível sob o nome comercial "Syloid", pela
5 W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division e materiais de sílica precipitada, como os comercializados pela J. M. Huber Corporation, sob o nome comercial de Zeodent®, especialmente as sílicas com a designação Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 e Zeodent® 129. Os tipos de abrasivos dentais à base de sílica úteis nas pastas dentais da presente invenção são descritos em mais detalhe em Wason, patente US n° 4.340.583
10 concedida em 29 de julho de 1982; e na patente US n° 5.603.920 cedida à mesma requerente concedida em 18 de fevereiro de 1997; 5.589.160 concedida em 31 de dezembro de 1996; 5.658.553 concedida em 19 de agosto de 1997; 5.651.958 concedida em 29 de julho de 1997, e 6.740.311 concedida
15 em 25 de maio de 2004.

As misturas de abrasivos podem ser usadas como misturas dos diversos graus de abrasivos à base de sílica Zeodent® listados acima. A quantidade total de abrasivo nas composições dentífricas da invenção situa-se, tipicamente, na faixa de cerca de 6% a cerca de 70%, em peso; pastas
20 dentais, de preferência, contêm de cerca de 10% a cerca de 50% de abrasivos, em peso da composição. As composições de solução dental, "spray" bucal, enxaguatório bucal e gel não-abrasivo da presente invenção tipicamente contêm pouco ou nenhum abrasivo.

Agente anticálcio

25 As presentes composições podem, opcionalmente, incluir um agente anticálcio adicional, tal como um sal de pirofosfato, como uma fonte de íon de pirofosfato. Os sais de pirofosfato úteis às presentes composições incluem os sais de pirofosfato de metal di-alcalino, os sais de pirofosfato de metal tetra-alcalino, e misturas dos mesmos itens. O di-hidrogênio pirofosfato dissódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), o pirofosfato tetrassódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) e o pirofosfato tetrapotássico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), em suas formas tanto não-hidratadas como hidra-
30 tadas, são as espécies preferenciais. Nas composições da presente inven-

ção, o sal de pirofosfato pode estar presente em uma de três formas: predominantemente dissolvido, predominantemente não-dissolvido ou em uma mistura de pirofosfato dissolvido e não-dissolvido.

As composições que compreendem pirofosfato predominantemente dissolvido referem-se a composições nas quais ao menos uma fonte de íons de pirofosfato está presente em uma quantidade suficiente para fornecer ao menos cerca de 1,0% de íons de pirofosfato livres. A quantidade de íons de pirofosfatos livres pode ser de cerca de 1% a cerca de 15%, de cerca de 1,5% a cerca de 10% em uma modalidade, e de cerca de 2% a cerca de 6% em outra modalidade. Os íons de pirofosfatos livres podem estar presentes em diversos estados protonados, dependendo do pH da composição.

As composições que compreendem pirofosfato predominantemente não-dissolvido referem-se a composições contendo não mais que cerca de 20% do total de sal de pirofosfato dissolvido na composição, de preferência menos que cerca de 10% do total de pirofosfato dissolvido na composição. O sal de pirofosfato tetrassódico é o sal de pirofosfato preferencial nessas composições. O pirofosfato tetrassódico pode estar sob a forma de sal anidro ou de deca-hidrato, ou de qualquer outra espécie estável em forma sólida nas composições dentífricas. O sal está na forma de partículas sólidas, podendo estar no estado cristalino e/ou amorfo, com o tamanho de partículas do sal sendo, de preferência, suficientemente pequeno para serem esteticamente aceitáveis e prontamente solúveis durante o uso. A quantidade de sal de pirofosfato útil para a produção dessas composições é qualquer quantidade eficaz no controle de tártaro, geralmente de cerca de 1,5% a cerca de 15%, de preferência de cerca de 2% a cerca de 10% e, com a máxima preferência, de cerca de 3% a cerca de 8%, em peso da composição dentífrica.

As composições podem, também, compreender uma mistura de sais de pirofosfato dissolvidos e não-dissolvidos. Podem ser usados qualquer um dos sais de pirofosfato acima mencionados.

Os sais de pirofosfato são descritos com mais detalhes em *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, Terceira Edição, Volume 17,

Wiley-Interscience Publishers (1982).

Agentes opcionais a serem utilizados no lugar de ou em combinação com o sal de pirofosfato incluem materiais conhecidos como polímero aniônico sintético, como poliacrilatos e copolímeros de anidrido ou ácido maléico e éter de metil vinila (por exemplo, Gantrez), conforme descrito, por exemplo, na patente US nº 4.627.977, concedida a Gaffar et al., bem como, por exemplo, ácido propanossulfônico poliamino (AMPS), difosfonatos (por exemplo, EHDP; AHP), polipeptídeos (como ácidos poliaspártico e poliglutâmico), e misturas dos mesmos.

10 Agentes quelantes

Um outro agente opcional é um agente quelante, também denominado sequestrante, como ácido glicônico, ácido tartárico, ácido cítrico e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Os agentes quelantes são capazes de formar complexo com o cálcio encontrado nas paredes celulares das bactérias. Os agentes quelantes podem, também, perturbar o desenvolvimento de placa mediante a remoção do cálcio das pontes de cálcio que ajudam a manter intacta essa biomassa. No entanto, não é desejável usar um agente quelante com uma afinidade muito alta por cálcio, já que isso pode resultar em desmineralização dos dentes, o que é contrário aos objetivos e intenções da presente invenção. Os agentes quelantes adequados terão, geralmente, uma constante de ligação a cálcio na faixa de cerca de 10^1 a 10^5 , para proporcionar uma limpeza otimizada com reduzida formação de placa e cálculo. Os agentes quelantes têm, também, a capacidade de formar complexo com íons metálicos e, portanto, ajudam a evitar seus efeitos adversos sobre a estabilidade ou a aparência dos produtos. A quelação de íons, como ferro ou cobre, ajuda a atrasar a deterioração por oxidação dos produtos finais.

Exemplos de agentes quelantes adequados são gluconato e citrato de sódio ou de potássio; combinação de ácido cítrico/citrato de metal alcalino, tartarato dissódico, tartarato dipotássico, tartarato de potássio e sódio, hidrogênio tartarato de sódio, hidrogênio tartarato de potássio; polifosfatos de sódio, de potássio ou de amônio e misturas dos mesmos. As quanti-

dades de agentes quelantes adequadas ao uso na presente invenção são de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 2,5% e, com mais preferência, de cerca de 1,0% a cerca de 2,5%.

Ainda, outros agentes quelantes adequados ao uso na presente
5 invenção são os policarboxilatos poliméricos aniônicos. Esses materiais são bem conhecidos na técnica, sendo empregados sob a forma de seus ácidos livres, ou sais de metal alcalino solúveis em água parcialmente ou, de preferência, totalmente neutralizados (por exemplo, potássio e, de preferência, sódio), ou sais de amônio. Os exemplos são copolímeros de anidrido ou áci-
10 do maléico de 1:4 a 4:1, com outro monômero polimerizável etilenicamente insaturado, de preferência metil vinil éter (metóxi etileno) com um peso molecular (PM) de cerca de 30.000 a cerca de 1.000.000. Esses copolímeros estão disponíveis, por exemplo, sob os nomes comerciais Gantrez AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000), e S-97 de grau farmacêutico (PM
15 70.000), junto à GAF Chemicals Corporation.

Outros policarboxilatos poliméricos operacionais incluem os copolímeros de anidrido maléico a 1:1, com acrilato de etila, metacrilato de hidroxietila, N-vinil-2-pirrolidona ou etileno, estando este último disponível, por exemplo, sob a denominação Monsanto EMA n° 1103, PM 10.000 e EMA
20 Grau 61, e copolímeros de ácido acrílico a 1:1, com metacrilato de metila ou de hidroxietila, acrilato de metila ou de etila, éter isobutil vinílico ou N-vinil-2-pirrolidona.

Policarboxilatos poliméricos operacionais adicionais são descritos na patente US n° 4.138.477, concedida em 6 de fevereiro de 1979, a
25 Gaffar e na patente US n° 4.183.914, concedida em 15 de janeiro de 1980, a Gaffar et al. e incluem copolímeros de anidrido maléico com estireno, isobutileno ou éter etil vinílico; ácidos poliacrílicos, poli-itacônicos e polimaléicos; e oligômeros sulfoacrílicos de P.M. tão baixos quanto 1.000, disponível como Uniroyal ND-2.

30 Tensoativos

As presentes composições também podem compreender tensoativos, também conhecidos como agentes formadores de espuma. Os ten-

soativos adequados são os razoavelmente estáveis e formam espuma em uma ampla faixa de pH. O tensoativo pode ser aniônico, não-iônico, anfotérico, zwitteriônico, catiônico ou misturas dos mesmos.

Os tensoativos aniônicos úteis à presente invenção incluem os sais de sulfatos de alquila solúveis em água tendo de 8 a 20 átomos de carbono no radical alquila (por exemplo, sulfato de alquila sódico) e os sais de monoglicerídeos sulfonatados de ácidos graxos solúveis em água, tendo de 8 a 20 átomos de carbono. O lauril sulfato de sódio (RFS) e os coco monoglicerídeos sulfonatos de sódio são exemplos de tensoativos aniônicos desse tipo. Outros tensoativos aniônicos adequados são os sarcosinatos, como lauroil sarcosinato de sódio, tauratos, lauril sulfoacetato de sódio, lauroil isetionato de sódio, lauret carboxilato de sódio e dodecil benzenossulfonato de sódio. As misturas de tensoativos aniônicos também podem ser empregadas. Muitos tensoativos aniônicos adequados são descritos na patente US n° 3.959.458, concedida a Agricola et al. em 25 de maio de 1976. A presente composição compreende, tipicamente, um tensoativo aniônico a um teor de cerca de 0,025% a cerca de 9%, de cerca de 0,05% a cerca de 5% em algumas modalidades, e de cerca de 0,1% a cerca de 1% em outras modalidades.

Um outro tensoativo adequado é selecionado do grupo consistindo em tensoativos à base de sarcosinato, tensoativos à base de isetionato e tensoativos à base de taurato. São preferenciais, para uso na presente invenção, os sais de metal alcalino ou de amônio desses tensoativos, como os sais de sódio e potássio dos seguintes: sarcosinato de lauroíla, sarcosinato de miristoíla, sarcosinato de palmitoíla, sarcosinato de estearoíla e sarcosinato de oleoíla. O tensoativo de sarcosinato pode estar presente nas composições da presente invenção a um teor de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 2,0%, em peso do total da composição.

Os tensoativos catiônicos úteis à presente invenção incluem derivados de compostos de amônio quaternário alifático, tendo uma cadeia de alquila longa que compreende cerca de 8 a 18 átomos de carbono, como

cloreto de laurila trimetil amônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetiltrimetil amônio, cloreto de di-isobutil fenóxi etil- dimetil benzil amônio, nitrito de coco alquil trimetil amônio; fluoreto de cetilpiridínio, etc. Os compostos preferenciais são os fluoretos de amônio quaternário descritos na patente
5 US nº 3.535.421, concedida a Briner et al. em 20 de outubro de 1970, os quais têm propriedades detergentes. Determinados tensoativos catiônicos podem, também, agir como germicidas nas composições descritas na presente invenção. Os tensoativos catiônicos, como clorexidina, embora adequados ao uso na presente invenção, não são preferenciais, devido a sua
10 capacidade para manchar os tecidos duros da cavidade bucal. Os versados na técnica estão cientes dessa possibilidade, e devem manter essa limitação em mente ao incorporar tensoativos catiônicos.

Os tensoativos não-iônicos que podem ser usados nas composições da presente invenção incluem compostos produzidos pela condensação de grupos óxido de alqueno (de natureza hidrofílica) com um composto
15 hidrofóbico orgânico, o qual pode ser de natureza alifática ou alquilaromática. Exemplos de tensoativos não-iônicos adicionais adequados incluem plurônico, condensados de óxido de polietileno de alquil fenóis, produtos derivados da condensação do óxido de etileno com o produto de reação de óxido de propileno e etilenodiamina, condensados de óxido de etileno de alco-
20 óis alifáticos, óxidos de amina terciária de cadeia longa, óxidos de fosfina terciária de cadeia longa, sulfóxidos de dialquila de cadeia longa e misturas desses materiais.

Os tensoativos sintéticos zwiteriônicos úteis à presente invenção
25 incluem derivados de amônio quaternário alifático, compostos à base de sulfônio e de sulfônio, em que os radicais alifáticos podem ser de cadeia reta ou ramificada, e em que um dos substituintes alifáticos contém de cerca de 8 a 18 átomos de carbono e um contém um grupo solubilizante em água aniônico, por exemplo, carbóxi, sulfonato, sulfato, fosfato ou fosfonato.

30 Os tensoativos à base de betaína adequados são descritos na patente US nº 5.180.577, concedida a Polefka et al. em 19 de janeiro de 1993. As alquil dimetil betaínas típicas incluem decil betaína ou acetato de 2-

(N-decil-N,N-dimetil amônio), cocobetaina ou acetato de 2-(N-coc-N, N-dimetil amônio), miristil betaína, palmitil betaína, lauril betaína, cetil betaína, cetil betaína e estearil betaína, entre outros. As amido betaínas são exemplificadas por cocoamido etil betaína, cocoamido propil betaína, lauramido propil betaína e similares. As betaínas preferenciais são, de preferência, a co-

5 coamido propil betaína e, com mais preferência, a lauramido propil betaína.

Agentes espessantes

No preparo de cremes ou géis dentais, agentes espessantes são adicionados para a obtenção de consistência desejável na composição, características desejáveis de liberação durante o uso, estabilidade durante o

10 armazenamento e estabilidade da composição, entre outros. Os agentes espessantes adequados incluem um item ou uma combinação de itens como polímeros de carbóxi vinila, carragenina, hidróxi etil celulose (HEC), argilas naturais e sintéticas (por exemplo, Veegum e laponita) e sais solúveis em

15 água de éteres de celulose, como carbóxi metil celulose sódica (CMC) e carbóxi metil hidróxi etil celulose sódica. Também podem ser usadas as gomas naturais, como caraia, xantana, arábica e tragacanto. Também podem ser usados, como parte do agente espessante para aprimorar ainda mais a

20 textura, o silicato de magnésio e o alumínio coloidal, ou a sílica finamente dividida.

Os polímeros de carbóxi vinila adequados ao uso como agentes espessantes ou gelificantes incluem carbômeros que são homopolímeros de ácido acrílico reticulados com um éter alquílico de pentaeritritol ou um éter alquílico de sacarose. Os carbômeros estão disponíveis comercialmente jun-

25 to à B.F. Goodrich sob o nome Carbopol® series, incluindo Carbopol 934, 940, 941, 956 e misturas dos mesmos.

Os agentes espessantes estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 15%, de preferência de cerca de 2% a cerca de 10%, com mais preferência de cerca de 4% a cerca de 8%,

30 em peso do total da composição de creme ou gel dental pode ser usadas. As concentrações mais altas podem ser usadas em gomas para mascar, pastilhas e balas para o hálito, sachês, géis não-abrasivos e géis subgengivais.

Umectantes

Um outro material veículo opcional das presentes composições é um umectante. O umectante serve para evitar o endurecimento das composições de creme dental após a exposição ao ar, para dar às composições um toque úmido à boca e, no caso de determinados umectantes, para conferir uma doçura ou um sabor desejável às composições de creme dental. O umectante, em uma base umectante pura, geralmente perfaz de cerca de 0% a cerca de 70%, de preferência de cerca de 5% a cerca de 25%, em peso das composições da presente invenção. Os umectantes adequados ao uso nas composições da presente invenção incluem alcoóis poli-hídricos comestíveis, como glicerina, sorbitol, xilitol, butileno glicol, polietileno glicol, propileno glicol e trimetil glicina.

Materiais veículo variados

A água empregada na preparação de composições bucais comercialmente adequadas precisa ter, de preferência, baixos teores de íons e ser isenta de impurezas orgânicas. A água geralmente compreende até cerca de 99%, em peso, das composições aquosas da presente invenção. Essas quantidades de água incluem a água livre que é adicionada, além da que é introduzida com outros materiais, como com o sorbitol.

A presente invenção pode, também, incluir um sal de bicarbonato de metal alcalino, o qual pode desempenhar diversas funções, inclusive abrasiva, desodorante, tampão e ajuste de pH. Os sais de bicarbonato de metal alcalino são solúveis em água e, a menos que sejam estabilizados, tendem a liberar dióxido de carbono em um sistema aquoso. O bicarbonato de sódio também conhecido como soda para cozimento é um sal de bicarbonato de metal alcalino comumente utilizado. A presente composição pode conter de cerca de 0,5% a cerca de 30%, de preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 15%, e, com a máxima preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 5% de um sal de bicarbonato de metal alcalino.

O pH das presentes composições pode ser ajustado mediante o uso de agentes-tampão. Agentes-tampão, para uso na presente invenção, são agentes que podem ser usados para ajustar o pH de composições a-

quosas, como enxaguatórios bucais e soluções dentais, de preferência até uma faixa de cerca de pH 4,0 a cerca de pH 6,0, para obter-se a estabilidade do peróxido. Os agentes-tampão incluem bicarbonato de sódio, fosfato monossódico, fosfato trissódico, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, pirofosfato ácido de sódio, ácido cítrico e citrato de sódio. Os agentes-tampão tipicamente estão incluídos em um teor de cerca de 0,5% a cerca de 10%, em peso das presentes composições.

Os poloxâmeros podem ser empregados nas presentes composições. Um poloxâmero é classificado como um tensoativo não-iônico e pode também funcionar como agente emulsificante, aglutinante, estabilizante e outras funções relacionadas. Os poloxâmeros são polímeros de bloco difuncionais terminando em grupos hidroxila primária, com pesos moleculares na faixa de 1.000 a acima de 15.000. Os poloxâmeros estão disponíveis comercialmente sob o nome de Pluronic e Pluraflo, junto à BASF. Os poloxâmeros adequados a esta invenção são poloxâmero 407 e Pluraflo L4370.

Outros agentes emulsificantes que podem ser usados nas presentes composições incluem emulsificantes poliméricos, como a série Pemulen®, disponível junto à B.F. Goodrich, que consiste predominantemente em polímeros de ácido poliacrílico de alto peso molecular, úteis como emulsificantes para substâncias hidrofóbicas.

O dióxido de titânio pode também ser adicionado à presente composição. O dióxido de titânio é um pó branco que adiciona opacidade às composições dentifrícias. O dióxido de titânio geralmente corresponde a cerca de 0,25% a cerca de 5% em peso da composição.

Outros agentes opcionais que podem ser usados nas presentes composições incluem copolióis de dimeticona selecionados de copolióis de alquila e alcóxi dimeticona, como copolióis de alquil dimeticona de C12 a C20, e misturas dos mesmos. É altamente preferencial o copoliol de cetil dimeticona disponível sob o nome comercial Abil EM90. O copoliol de dimeticona está geralmente presente a teores de cerca de 0,01% a cerca de 25%, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 5% e, com mais preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 1,5%, em peso. O copolióis de dimeticona

ajudam na obtenção de benefícios de sensação positiva nos dentes.

Métodos de uso

5 A presente invenção também refere-se a métodos de tratamento da cavidade bucal mediante o uso das composições contendo peróxido estável, como para tratamento e prevenção de placa, gengivite e odor desagradável na cavidade bucal, para branqueamento dos dentes e prevenção de manchas. Os benefícios dessas composições podem aumentar ao longo do tempo, quando a composição é usada repetidamente.

10 O método de tratamento da presente invenção compreende colocar as superfícies de esmalte dentário e a mucosa para boca com composições bucais de acordo com a presente invenção. O método de tratamento pode consistir em escovação com um dentífrico, ou enxágue com uma pasta fluida de dentífrico ou um enxaguatório bucal. Outros métodos incluem o contato do gel bucal tópico, produtos para dentaduras, "spray" bucal, ou outra forma, com os dentes e a mucosa bucal do indivíduo. O indivíduo pode ser qualquer pessoa ou animal cuja superfície dental entre em contato com a composição bucal. O termo "animal" destina-se a incluir animais de estimação ou outros animais domésticos, ou mesmo animais mantidos em cativeiro.

20 Por exemplo, um método de tratamento pode incluir uma pessoa escovar os dentes de um cachorro com uma das composições dentífricas. Outro exemplo incluiria o enxágue da boca de um gato com uma composição oral durante uma quantidade de tempo suficiente para se ver um benefício. Produtos para cuidados de animais de estimação, como itens mascáveis e brinquedos, podem ser formulados para conter as composições bucais da presente invenção. A composição é incorporada a um material relativamente maleável, porém resistente e durável, como couro cru, cordas produzidas a partir de fibras naturais ou sintéticas, e artigos poliméricos produzidos a partir de náilon, poliéster ou poliuretano termoplástico. Conforme o animal mas-
30 ca, lambe ou rói o produto, os elementos ativos incorporados são liberados na cavidade bucal do animal, em um meio salivar, o que é comparável a uma escovação ou enxágue eficaz.

Exemplos

Os exemplos a seguir descrevem e demonstram, com mais detalhes, modalidades dentro do escopo da presente invenção. Estes exemplos são fornecidos somente para fins de ilustração e não devem ser considerados como uma limitação da presente invenção, uma vez que muitas variações da mesma são possíveis, sem que se desvie de seu espírito e escopo.

Exemplo I - Composições de enxaguatório bucal

As composições de enxaguatório bucal IA - ID são preparadas misturando-se os seguintes ingredientes mostrados em % em peso da composição. A formulação IA inclui Glass H como sequestrante de radicais. As formulações IB a ID são tratadas com quelante suportado por polímero para reduzir os metais residuais que resultam na formação dos radicais livres. A formulação IC contém cloreto estanoso como sequestrante de radicais; a formulação ID contém cloreto estanoso e galato de propila como sequestrantes de radicais.

Ingredientes	IA	IB	IC	ID
Água	84,62	61,83	85,32	61,51
Poloxâmero 407	0,750	0,70	0,750	0,70
Glicerina		20,0		20,0
Propileno glicol		4,0		4. 0
Polifosfato Glass H	1,0			
Cloreto estanoso			0,30	0,30
Galato de propila				0,02
Peróxido cosmético 35%	4,28	4,28	4,28	4,28
Cloreto de cetilpiridínio		0,10		0,10
Sacarina sódica	0,06		0,06	
Sucralose		0,05		0,05
Citrato de sódio	0,21		0,21	
Ácido cítrico	0,05		0,05	
Flavorizante	0,05	0,05	0,05	0,05
Álcool	8,97	8,97	8,97	8,97

Exemplo II Estabilidade das composições

A estabilidade das presentes composições foi avaliada mediante a medição de quaisquer alterações nos níveis de peróxido, componente ativo (cloreto de cetilpiridínio) e componentes de sabor sob condições de armazenamento a 40°C e 75% de umidade relativa.

O peróxido de hidrogênio foi medido usando-se um ensaio quantitativo para peróxido PeroXOquant® compatível com meio aquoso, o qual detecta o peróxido com base na oxidação do íon ferroso para íon férrico na presença de laranja de xilenol. O peróxido primeiro reage com sorbitol, convertendo-o em um radical peroxila que, por sua vez, inicia a oxidação de Fe^{2+} para Fe^{3+} . O Fe^{3+} forma um complexo com o corante laranja de xilenol para resultar em um produto púrpura. Esse complexo é medido usando-se um espectrofotômetro de microplaca a um comprimento de onda de 595 nm, para determinar o peróxido de hidrogênio presente na amostra. O método tem uma margem de erro de até cerca de 10%.

Efeito da remoção de metais

Foram preparados dois lotes da formulação IB. Um lote foi tratado com quelante suportado por polímero para reduzir os metais residuais que podem resultar na formação de radicais livres. O outro lote não foi tratado. O tratamento resultou na diminuição geral do teor de metal e da atividade de radicais mediada por metais na composição. A tabela 1 abaixo mostra as concentrações de metais (ug/ml, ppb) nas amostras tratada e não-tratada. A análise de metal foi executada por ICP-MS de alta resolução na Elemental Analysis Inc, Lexington, KY, EUA. As quantidades de alguns metais nas amostras eram menores que o limite de detecção (LOD) do método e são indicadas abaixo como menores que esse LOD.

Tabela 1 Análise de Metal das Amostras Tratada e Não-Tratada

Metal	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Mo	Pd	Ag	Pt
Não-tratada	2,75	0,29	15,5	<0,051	<2,7	1,52	0,364	<0,076	<0,048	<0,033
Tratada	1,63	0,49	5,89	<0,050	<2,7	0,64	0,163	<0,075	<0,048	<0,033

Uma mistura de sabor que consiste em butirato de etila, limo-

neno, decanal, salicilato de metila, carvona e anetol (cada componente de
 sabor a 0,005%) foi adicionada nas composições. As formulações de enxa-
 guatório bucal resultantes foram embaladas em garrafas de PET de 500 ml e
 colocadas na câmara de teste de estabilidade acelerada sob condições de
 5 40°C e 75% de umidade relativa. A quantidade de peróxido nas amostras foi
 medida usando o método descrito acima e nenhuma alteração significativa
 foi detectada. Entretanto, a atividade dos radicais foi maior na amostra não-
 tratada do que na amostra tratada conforme evidenciado na degradação
 maior dos componentes de sabor na amostra não-tratada. A quantidade de
 10 cada componente de sabor por hora nos dias 0, 17 e 31 foi avaliada por
 cromatografia gasosa (GC). Os resultados são resumidos na tabela 2 abaixo
 mostrando a redução percentual de cada componente e o total de sabor nos
 dias 17 e 31 a partir do dia 0. O tratamento da composição para reduzir os
 teores de metal resultaram em maior estabilidade do sabor conforme
 15 evidenciado por uma diminuição na quantidade de certos componentes de
 sabor perdidos por decomposição. Alguns componentes de sabor, por exem-
 plo, salicilato de metila, parecem ser relativamente estáveis na presença de
 peróxido, enquanto outros como decanal, limoneno e anetol passam por
 uma decomposição significativa e a perda seria total se a composição não
 20 fosse tratada para remover os metais. O tratamento também estabilizou a
 composição inibindo a perda de peróxido.

Tabela 2

Componente	% de redução no dia 17		% de redução no dia 31	
	Tratada	Não-tratada	Tratada	Não-tratada
Butirato de etila	25	20	25	20
Limoneno	75	100	75	100
Decanal	25	80	75	80
Salicilato de metila	0	0	0	0
Carvona	20	20	20	20
Anetol	60	100	80	100
% Total da Redução de Sabor em Peso	33,33	51,72	40,74	55,17

Efeito do sequestrante de radicais

A formulação IA com polifosfato Glass H como sequestrante de

radicais foi comparada com uma amostra da formulação IB (sem sequestrante de radicais) que não foi tratada para remover metais. As formulações tinham uma mistura de sabor consistindo em butirato de etila, limoneno, decanal, salicilato de metila, carvona e anetol (cada componente de sabor a 0,005%). As formulações de enxaguatório bucal resultantes foram embaladas em garrafas de PET de 500 ml e colocadas na câmara de teste de estabilidade acelerada a 40°C e 75% de umidade relativa. A quantidade de cada componente de sabor por hora nos dias 0, 17 e 31 foram medidas por cromatografia gasosa (GC). Os resultados são resumidos na tabela 3 abaixo, demonstrando que a adição do sequestrante de radicais polifosfato resultou no aumento da estabilidade de certos componentes de sabor como butirato de etila, limoneno, decanal e anetol. Dessa forma, combinando-se ambos os métodos, adicionando-se sequestrantes de radicais e o tratamento para remover metais resultará em uma estabilidade bastante aprimorada da formulação.

Tabela 3

Componente	% de redução no dia 17		% de redução no dia 31	
	Fórmula IA	Fórmula IB	Fórmula IA	Fórmula IB
Butirato de etila	0	20	0	20
Limoneno	25	100	25	100
Decanal	20	80	40	80
Salicilato de metila	25	0	25	0
Carvona	50	20	50	20
Anetol	60	100	80	100
% Total da Redução de Sabor em Peso	33,33	51,72	43,3	55,17

Estabilidade do cloreto de cetilpiridínio (CPC)

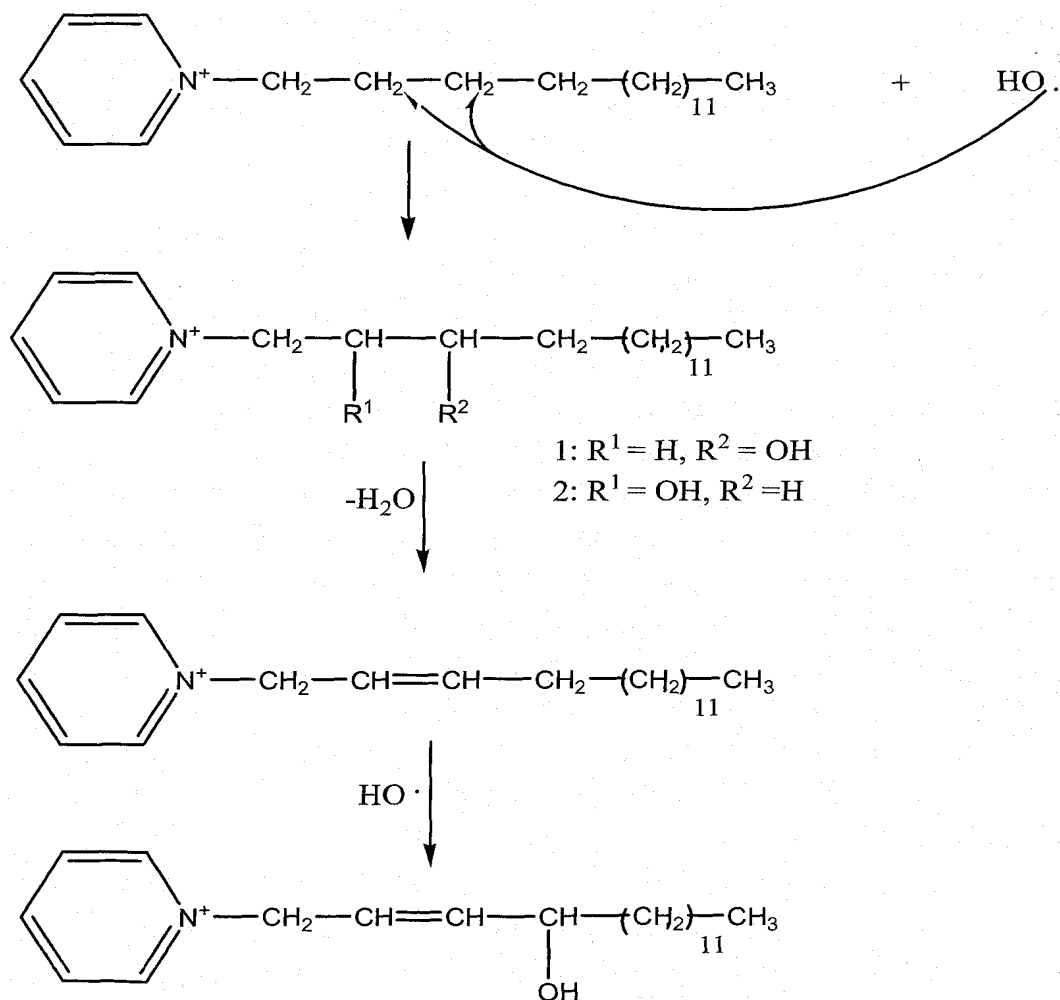
Foram preparados dois lotes da formulação IB de enxaguante tendo uma concentração inicial de 0,10 % de cloreto de cetilpiridínio (CPC) como ativo microbicida. Um lote foi tratado com quelante suportado por polímero para reduzir metais residuais que poderiam resultar na formulação de radicais livres. O outro lote não foi tratado. As formulações de enxaguatório bucal resultantes foram embaladas em garrafas de PET de 500 ml e colocadas na câmara de teste de estabilidade acelerada a 40°C e 75% de umidade

relativa. A concentração de CPC foi medida por cromatografia líquida de alto desempenho com detecção UV. Os resultados são mostrados na tabela 4 abaixo demonstrando que a redução nas impurezas dos metais de transição evitaram a degradação do CPC.

5 Tabela 4. Concentração de CPC, ppm

Dias	0	17	31	60	90	% da Diminuição na Quantidade de CPC
Formulação de IB Tratada	1028	1047	1048	1041	1041	nenhuma alteração
Formulação de IB Não-tratada	1023	1012	1006	987	978	4,4 %

Foi realizada uma investigação detalhada dos produtos de degradação utilizando-se técnicas LC-MS-MS (cromatografia líquida-espectroscopia de massa) e determinou-se que a rota para a degradação do CPC era mediada por radicais hidroxila conforme ilustrado abaixo.



As dimensões e valores descritos na presente invenção não devem ser compreendidos como estando estritamente limitados aos exatos valores numéricos mencionados. Em vez disso, exceto de outro modo especificado, cada uma dessas dimensões se destina a significar tanto o valor
5 mencionado como uma faixa de valores funcionalmente equivalentes em torno daquele valor. Por exemplo, uma dimensão descrita como "40 mm" pretende significar "cerca de 40 mm".

Todos os documentos citados na descrição detalhada da invenção estão, em sua parte relevante, aqui incorporados, a título de referência,
10 a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção. Até o ponto em que qualquer significado ou definição de um termo neste documento escrito entrar em conflito com qualquer significado ou definição do termo em um documento incorporado por referência, o significado ou defini-
15 ção atribuídos ao termo neste documento escrito devem prevalecer.

Embora tenham sido descritas e ilustradas as modalidades específicas adequadas da presente invenção, ficará óbvio aos versados na técnica que diversas alterações e modificações da presente invenção podem ser feitas sem se afastar do espírito e do escopo da invenção. Portanto, pre-
20 tende-se cobrir nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para tratamento bucal, caracterizada pelo fato de compreender:

5 (a) de cerca de 0,01% a cerca de 30%, em peso da composição, de uma fonte de peróxido,

(b) um sistema de sabor que compreende uma mistura de flavorizantes, agentes refrigerantes e adoçantes, e

(c) um veículo aceitável para uso bucal,

10 sendo que a composição é essencialmente isenta de metais com potencial de formação de radicais livres e em que a composição é estabilizada contra a perda significativa de componentes através da degradação mediada por radicais livres.

2. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fonte de peróxido é selecionada do grupo que consiste em peróxidos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos, e misturas dos mesmos.

3. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fonte de peróxido é selecionada do grupo consistindo em peróxido de hidrogênio, peróxido de ureia, peróxido de cálcio, percarbonato de sódio e misturas dos mesmos.

4. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a concentração na composição de metais com potencial de formação de radicais não é maior que 1,8 ppb de cromo (Cr), 0,6 ppb de manganês (Mn), 9 ppb de ferro (Fe), 0,07 ppb de cobalto (Co), 10 ppb de níquel (Ni), 1 ppb de cobre (Cu), 0,3 ppb de molibdênio (Mo), 0,09 ppb de paládio (Pd), 0,06 ppb de prata (Ag) e 0,045 ppb de platina (Pt).

5. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sistema de sabor compreende de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso da composição, de uma mistura de flavorizantes naturais ou sintéticos.

6. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação

cação 1, caracterizada pelo fato de que compreende, ainda, um agente sequestrante ou supressor de radicais livres.

7. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de o agente sequestrante ou supressor de radicais livres é selecionado a partir de compostos de fosfato e polifosfato, compostos de estanho, mono- e poli-hidróxi benzenos e derivados dos mesmos, carboxilatos de alquila- e arila, e misturas dos mesmos.

8. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o agente sequestrante ou supressor de radicais livres compreende um composto de fosfato selecionado a partir de um polifosfato contendo um número médio de unidades de fosfato de cerca de 2 a cerca de 125, um composto de inositol polifosforilado, e um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos.

9. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o agente sequestrante ou supressor de radicais livres compreende um polifosfato contendo um número médio de unidades de fosfato de cerca de 3 a cerca de 21.

10. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente sequestrante ou supressor de radicais livres compreende uma mistura de galato de propila, catequina, galato de galocatequina, epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), galato de epigalocatequina (EGCG), galato de epicatequina (ECG) e proantocianidinas.

11. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente sequestrante ou supressor de radicais livres compreende cloreto estanoso.

12. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de compreender, ainda, um ativo microbicida selecionado a partir de cloreto de cetilpiridínio, brometo de domifeno, sais de zinco, sais estanosos, clorexidina, triclosano, monofosfato de triclosano e misturas dos mesmos.

13. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivin-

dicação 1, caracterizada pelo fato de que o sistema de sabor compreende uma mistura de agentes refrigerantes selecionada a partir de mentol, ésteres de mentila, carboxamidas, cetais, e dióis.

5 14. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter uma forma selecionada a partir de pasta dental, dentífrico, gel subgengival, enxaguatório bucal, "spray" bucal, mousse, espuma e gel para branqueamento.

15 15. Composição para tratamento bucal, caracterizada pelo fato de compreender:

10 (a) de cerca de 0,01% a cerca de 30%, em peso da composição, de uma fonte de peróxido,

 (b) de cerca de 0,035% a cerca de 1,0%, em peso, de um agente microbicida de amônio quaternário,

15 (c) um sistema de sabor que compreende uma mistura de flavorizantes, agentes refrigerantes e adoçantes, e

 (d) um veículo aceitável para uso bucal,

 em que a composição é essencialmente livre de metais com potencial de formação de radicais livres e em que a composição é estabilizada contra perda significativa de peróxido, agente de amônio quaternário e outros componentes através da decomposição mediada por radicais livres.

20 16. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o agente de amônio quaternário compreende cloreto de cetilpiridínio e a fonte de peróxido compreende peróxido de hidrogênio ou peróxido de ureia.

25 17. Método para estabilização de composições contendo peróxido contra degradação de peróxido e de outros componentes, caracterizado pelo fato de que compreende uma combinação de:

30 (a) tratamento da composição para reduzir a concentração de metais com potencial de formação de radicais livres diminuindo, assim, a atividade de radicais livres, e

 (b) incorporação de uma quantidade eficaz de sequestrantes ou supressores de radicais livres na composição.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o teor de metais na composição é reduzido a não mais que 1,8 ppb de cromo (Cr), 0,6 ppb de manganês (Mn), 9 ppb de ferro (Fe), 0,07 ppb de cobalto (Co), 10 ppb de níquel (Ni), 1 ppb de cobre (Cu), 0,3 ppb de molibdênio (Mo), 0,09 ppb de paládio (Pd), 0,06 ppb de prata (Ag) e 0,045 ppb de platina (Pt).

RESUMO

Patente de Invenção **"COMPOSIÇÕES PARA CUIDADOS PESSOAIS CONTENDO PERÓXIDO ESTÁVEL"**.

A presente invenção refere-se a composições para cuidados pessoais estáveis, incluindo composições para tratamento bucal contendo uma fonte de peróxido. As composições são estabilizadas eliminando-se ou minimizando-se na composição a presença de metais com potencial de formação de radicais com o peróxido. De preferência, os metais que são eliminados ou reduzidos são cobalto, cobre, paládio, níquel e ferro. As composições são ainda mais estabilizadas pela adição de agentes com atividade de sequestrante ou supressão de radicais livres. A redução da atividade de radicais livres na matriz de produto evita a perda mediada por radicais e a degradação de peróxido e de outros ingredientes, em particular de compostos orgânicos adicionados como agentes ativos ou estéticos, incluindo sabores, perfumes, corantes e espessantes. São fornecidos produtos para tratamento bucal contendo peróxido com apelo intensificado para o consumidor em termos de sabor, sensação bucal e aparência, incentivando, dessa maneira, a conformidade e o uso regular. Tais atributos são importantes uma vez que o uso desses produtos pode envolver um tempo razoavelmente longo de permanência na boca para fins de eficácia.