



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

(21) **PI0620220-9 A2**

(22) Data de Depósito: 19/12/2006
(43) Data da Publicação: 01/11/2011
(RPI 2130)



★ B R P I 0 6 2 0 2 2 0 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

A61K 8/55

A61K 8/27

A61Q 11/00

(54) Título: COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL COMPREENDENDO ZINCO E FITATO

(30) Prioridade Unionista: 20/12/2005 US 60/752/157

(73) Titular(es): THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

(72) Inventor(es): William Miachael Glandorf, Xiaoli Wang

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006048996 de 19/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/076001 de 05/07/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL COMPREENDENDO ZINCO E FITATO. A presente invenção refere-se a composições para tratamento bucal e seu uso, compreendendo um veículo aceitável para uso bucal: (a) de cerca de 0,01 % a cerca de 10 %, em peso, de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água, e (b) de cerca de 0,01 % a cerca de 10%, em peso, de um composto tendo ligações C-O-P selecionadas de composto de inositol polifosforilado, como ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato) e um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos. As composições são eficazes na prevenção e no controle das condições da cavidade bucal, inclusive placa, cálculo, cáries, doença peno-dontal, odor bucal desagradável e erosão dental, e têm uma estética aceitável, sem o desagradável gosto adstringente e metálico associado ao uso de zinco.



PI0620220-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL COMPREENDENDO
ZINCO E FITATO".**

Campo da Invenção

- 5 A presente invenção refere-se a composições para tratamento bucal compreendendo um composto de zinco essencialmente insolúvel em água e um composto de fitato.

Antecedentes da Invenção

- 10 O uso de compostos de zinco em produtos para tratamento bucal, como enxaguatórios bucais, colutórios e cremes dentais é uma prática amplamente aceita. O zinco tem sido usado por sua capacidade para neutralizar odores desagradáveis na cavidade bucal, e por proporcionar atividades microbicida, antiplaca e anticálcio. A atividade dos compostos de zinco é geralmente atribuída aos íons de zinco, em particular aos íons de zinco diva-
- 15 lentes (Zn^{+2}). Portanto, os compostos de zinco solúveis em água e altamente ionizados, como cloreto de zinco, os quais prontamente fornecem íons ativos de zinco, são úteis para uso em composições bucais, as quais são, tipicamente, de base aquosa. No entanto, os compostos solúveis de zinco têm as desvantagens de deixar um gosto desagradável, adstringente e metálico na
- 20 boca, e de ter uma eficácia transitória contra placa, cálcio e na inibição de odores. Os sais escassamente solúveis em água, como citrato de zinco e lactato de zinco vêm, portanto, sendo usados para moderar a liberação de íons de zinco, de modo a reduzir a adstringência e proporcionar uma dissolução lenta do composto de zinco pela saliva, para a obtenção de um período de atividade mais longo na cavidade bucal. A característica escassamente solúvel desses compostos de zinco promove a longevidade da ação em detrimento da eficácia inicial ou imediata. O uso de compostos de zinco de diversas solubilidades foi apresentado, por exemplo, nas patentes U.S. nº
- 25 4.082.841, 4.100.269, 4.022.880, 4.138.477, 4.144.323, 4.154.815, 4.289.755, 4.325.939, 4.339.432, 4.425.325, 4.416.867, 4.469.674, 4.522.806, 4.568.540, 4.647.452, 4.664.906, 4.814.163, 4.814.164, 4.992.259, 5.000.944, 5.085.850, 5.188.820, 5.455.024, 5.456.902,
- 30

5.587.147, 5.855.873, 6.015.547, 6592.849 e 6.723.305.

O uso de ácido fítico e sais de fitato em produtos para tratamento bucal também foi o assunto de descrições anteriores, com foco nas atividades anticárie, anticálcio, quelante e antimanchas desses compostos, conforme descrito nas patentes U.S. nº 4.259.316, 4.335.102, 4.305.928, 4.394.371, 4.528.181, 4.826.675, 5.281.410, 5.286.479, 5.300.289, 5.762.911 e 5.891.448, e em WO 02/02060, WO 04/024112, WO 04/045594, JP04036229A2, JP10087458A2, JP10182383A2, JP11021216A2, JP11171749A2, JP11349460A2, JP56018911A2, JP56018912A2, JP56018913A2, JP56022721A2, JP56039008A2, JP56045408A2, JP56075422A2, JP2001233750A2 e JP2003335646A2.

Embora tanto os compostos de zinco como os compostos de fitato tenham sido recomendados para diversos propósitos em composições bucais, não há sugestão, em qualquer parte da técnica conhecida, de que a combinação de um composto de zinco insolúvel e um composto de fitato em uma composição para tratamento bucal pudesse ser particularmente eficaz na prevenção e no controle de problemas de saúde da cavidade bucal, inclusive cálcio, placa, cáries, doença periodontal e odor bucal desagradável. As presentes composições tiram vantagem dessa combinação e, o que é importante, proporcionam efeitos duradouros ao mesmo tempo em que evitam o indesejável gosto adstringente e metálico associado ao uso de zinco.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a composições para tratamento bucal e seu uso, compreendendo, em um veículo aceitável para uso bucal:

(a) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água, e

(b) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto tendo ligações C-O-P selecionadas de composto de inositol polifosforilado, como ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato) e um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos.

As composições são eficazes na prevenção e no controle das

condições da cavidade bucal, inclusive placa, cálculo, cáries, doença periodontal e odor bucal desagradável, e têm uma estética aceitável, sem o desagradável gosto adstringente e metálico associado ao uso de zinco.

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 mesma 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 a 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 ao contrário.

Todas as medições aqui mencionadas são feitas a 25°C, exceto onde indicado ao contrário.

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".

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

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 podem, também, ser preferenciais sob circuns-

tâncias iguais ou diferentes. Além disso, a recitação de uma ou mais modalidades preferenciais não implica que outras modalidades não sejam úteis, e não se destina a excluir outras modalidades do escopo da invenção.

Para uso na presente invenção, os termos "composição para
5 tratamento bucal" ou "composição bucal" significa um produto que, em seu uso normal, não é intencionalmente deglutido para propósitos de administração sistêmica de agentes terapêuticos, 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
10 de 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, 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
15 bucal incluem creme dental, dentifrício, gel dental, gel subgengival, enxaguatório bucal, nebulizador 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
20 formulações sob a forma de pasta, gel ou líquido, exceto onde especificado em contrário. 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
25 camadas, com o gel circundando a pasta, ou qualquer combinação dos mesmos. Cada composição dentifrícia em um dentifrício compreendendo duas ou mais composições separadas pode estar contida em um compartimento fisicamente separado em um dispensador, sendo dispensada lado a lado.

30 O termo "dispensador", para uso na presente invenção, significa qualquer bomba, tubo ou recipiente adequado para dispensação de composições, como dentifrícios.

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

Na presente invenção, os termos "tártaro" e "cálculo" são usados de maneira intercambiável e referem-se a biofilmes de placa dental mineralizados.

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 de uso convencional em composições para tratamento bucal incluindo, mas não se limitando a, fontes de íon fluoreto, agentes anticálculo ou antitártaro, agentes dessensibilizantes, agentes branqueadores dos dentes, como fontes de peróxido, 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 adoçantes, xilitol, agentes corantes e misturas dos mesmos.

Os ingredientes ativos e outros que são úteis à presente invenção podem ser categorizados ou descritos, neste documento, por seu benefício cosmético e/ou terapêutico, ou por seus postulados modo de ação ou função. No entanto, deve-se compreender que o ativo e os outros ingredientes aqui utilizáveis podem, em alguns casos, oferecer mais de uma função ou mais de um benefício cosmético e/ou terapêutico, ou operar por meio de mais de um modo de ação. Portanto, as classificações feitas aqui têm apenas fins de conveniência e não devem limitar o uso do ingrediente à aplicação, ou aplicações, particularmente indicada(s).

As presentes composições para tratamento bucal compreendem como ingredientes essenciais um composto de zinco essencialmente insolúvel em água e um agente complexante selecionado de composto de inositol polifosforilado, como ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato) ou mio-inositol triquis(diidrogenofosfato), e um metal alcalino ou sal de amônio do mesmo. O ácido fítico, também conhecido como mio-inositol 1,2,3,4,5,6-hexaquis (dii-

drogenofosfato) ou ácido hexa-fosfórico de inositol, e seus sais de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio, são os compostos preferenciais contendo ligações C-O-P, funcionando como agente complexante para auxiliar na solubilização do composto de zinco essencialmente insolúvel em água, de modo a fornecer um suprimento de íons de zinco divalente (Zn^{+2}), os quais funcionam como agente microbicida, antiplaca, anticálcio e desodorizante. Na presente invenção, o termo "fitato" inclui ácido fítico e seus sais, bem como os outros compostos de inositol polifosforilado. Os fitatos agem, também, como agente anticárie e como inibidores da formação de hidroxiapatita ou cálculo.

O termo "essencialmente insolúvel em água", para uso na presente invenção em referência a compostos de zinco, significa que o composto contendo zinco tem uma solubilidade em água que é menor que cerca de 0,1 grama por 100 mililitros de água a 25°C. Exemplos de compostos de zinco essencialmente insolúveis em água úteis à presente invenção incluem carbonato de zinco, óxido de zinco, silicato de zinco, fosfato de zinco, pirofosfato de zinco e minerais contendo zinco, como smithsonita, hidrozincita (hidróxido carbonato de zinco), auricalcita e rosasita. Um composto de zinco preferencial é o carbonato de zinco, sendo que esse termo inclui, para uso na presente invenção, diversas formas inclusive uma forma cristalina também mencionada como carbonato de zinco básico, que está disponível comercialmente sob os nomes Zinc Carbonate Basic (Cater Chemicals, Bensenville, IL, EUA), Zinc Carbonate (Shepherd Chemicals, de Norwood, OH, EUA), Zinc Carbonate (CPS Union Corp. de New York, NY, EUA), Zinc Carbonate (Elementis Pigments, de Durham, Reino Unido), e Zinc Carbonate AC (Bruggemann Chemical, de Newtown Square, PA, EUA).

O carbonato de zinco básico é uma versão sintética consistindo em materiais similares à hidrozincita de ocorrência natural. A estequiometria idealizada é representada por $Zn_5(OH)_6(CO_3)_2$, mas as razões estequiométricas reais podem variar ligeiramente, e outras impurezas podem estar incorporadas à retícula de cristal.

De acordo com determinados aspectos da presente invenção, as

composições para tratamento bucal são apresentadas compreendendo, em um veículo aceitável para uso bucal, de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto de fitato, e de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto de zinco insolúvel ou de uma mistura de mais de um dos mesmos. Em diversas modalidades, o composto de zinco essencialmente insolúvel consiste em carbonato de zinco, óxido de zinco ou pirofosfato de zinco, e o composto de fitato consiste em ácido fítico ou seu sal de metal alcalino ou de amônio. O teor de composto de zinco insolúvel nessas modalidades é de até cerca de 10%, tipicamente de cerca de 0,01% a cerca de 5%. O teor de composto de fitato é de até cerca de 10%, tipicamente de cerca de 0,01% a cerca de 5%.

Embora se acredite que os íons de zinco divalente geralmente apresentem atividades benéficas para o tratamento da cavidade bucal, uma importante consideração a esse respeito é que o produto final não pode ser excessivamente adstringente ou ter sabor desagradável a ponto de ser inaceitável para o usuário. Muitos compostos de zinco solúveis ou escassamente solúveis, inclusive cloreto de zinco, acetato de zinco, sulfato de zinco e citrato de zinco, que prontamente fornecem íons de zinco ativos são conhecidos por serem altamente adstringentes quando incorporados a composições bucais aquosas. Portanto, a presente invenção usa compostos de zinco essencialmente insolúveis que tendem a ser significativamente menos adstringentes que os compostos de zinco solúveis ou escassamente solúveis. Os compostos de fitato estão presentes nas composições para proporcionar uma função solubilizante mediante a complexação com zinco, e oferecer uma fonte de íons de zinco divalente ativos. Acredita-se, também, que o complexo de zinco/fitato e alguns dos compostos de zinco insolúveis se depositam sobre os dentes e outras superfícies bucais, resultando assim em um reservatório de íons de zinco liberados por um período de tempo prolongado. Os sais de zinco solúveis normalmente seriam simplesmente removidos por lavagem junto com a água, durante o enxágüe ou pela saliva e, portanto, podem não oferecer uma atividade duradoura.

A composição para tratamento bucal da presente invenção pode

estar sob diversas formas, inclusive creme dental, dentífrico, gel dental, gel subgengival, enxaguatório bucal, nebulizador bucal, mousse, espuma, produto para dentadura, pastilha, comprimido mastigável ou goma para mascar. A composição para tratamento bucal pode, também, ser incorporada sobre
5 fitas ou películas para aplicação direta ou fixação a superfícies bucais.

As presentes composições terão, otimamente, um pH na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 10,0. Em diversas modalidades, o pH da composição é de cerca de 6,0 a cerca de 9,0. O pH de uma composição dentífrica é medido a partir de uma pasta fluida aquosa a uma razão de 3:1 do dentífrico, por exemplo, 3 partes de água para 1 parte de creme dental.
10

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.

15 Materiais de veículo 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", para uso na presente invenção, significa que os componentes da composição são capazes
20 de 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 dentífricos, géis não-abrasivos, géis subgengivais, enxaguatórios bucais ou colutórios, nebulizadores bucais,
25 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 ma-
30 teriais abrasivos, agentes formadores de espuma, aglutinantes, umectantes, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme apresentado, por exemplo, na patente U.S. nº 3.988.433, concedida a Benedict. Os materiais

veículo para formulações de dentífrico bifásico são apresentados nas Patentes U.S. nº 5.213.790, concedida em 23 de maio de 1993, U.S. nº 5.145.666 concedida em 8 de setembro de 1992 e U.S. nº 5.281.410, concedida em 25 de janeiro de 1994, todas a Lukacovic et al., e nas patentes U.S. nº 4.849.213 e 4.528.180, concedidas a Schaeffer. Os materiais veículo para enxaguatório bucal, colutório ou nebulizador bucal tipicamente incluem água, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme apresentado, por exemplo, na patente U.S. nº 3.988.433 concedida a Benedict. Os materiais veículo para pastilhas tipicamente incluem uma base de bala, os materiais veículo para goma para mascar incluem uma base de goma, agentes flavorizantes e adoçantes, por exemplo como na patente U.S. nº 4.083.955 concedida a Grabenstetter et al. Os materiais veículo para sachês tipicamente incluem uma bolsa do tipo sachê, agentes flavorizantes e adoçantes. Para géis subgengivais usados para aplicação de ativos no interior de bolsas periodontais ou em redor das mesmas, é escolhido um "veículo para gel subgengival", conforme apresentado, por exemplo, nas Patentes U.S. nº 5.198.220 e 5.242.910, concedidas a Damani em 30 de março de 1993 e 7 de setembro de 1993, respectivamente. Os veículos adequados à preparação das composições da presente invenção são bem conhecidos na técnica. Sua seleção dependerá de considerações secundárias como gosto, custo, estabilidade durante o armazenamento, etc.

As composições da presente invenção podem estar sob a forma de géis não-abrasivos e géis subgengivais, os quais podem ser aquosos ou não-aquosos. Os géis aquosos geralmente incluem um agente espessante (de cerca de 0,1% a cerca de 20%), 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 o restante em água. As composições podem compreender um agente anticárie (de cerca de 0,05% a cerca de 0,3% de um íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% a cerca de 13%).

Em uma modalidade, as composições da presente invenção es-

tão sob a forma de dentifrícios, como cremes, géis e pós dentais. Os componentes desses cremes e géis dentais geralmente incluem um ou mais dos seguintes: um abrasivo dental (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 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 13%). É claro que os pós dentais contêm, substancialmente, apenas componentes não-líquidos.

Outras modalidades da presente invenção são enxaguatórios bucais ou colutórios e nebulizadores bucais. Os componentes desses enxaguatórios e nebulizadores bucais tipicamente incluem um ou mais dentre 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 nebulizadores 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%).

As composições da presente invenção podem, também, estar sob a forma de soluções dentais e fluidos para irrigação. Os componentes dessas soluções dentais geralmente incluem um ou mais dentre 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%).

As composições de goma para mascar tipicamente incluem um ou mais dentre uma base de goma (de cerca de 50% a cerca de 99%), um

agente flavorizante (de cerca de 0,4% a cerca de 2%) e um agente adoçante (de cerca de 0,01% a cerca de 20%).

O termo "pastilha", para uso na presente invenção, inclui: balas para o hálito, gotas, pastilhas, microcápsulas e formas sólidas de dissolução rápida inclusive formas secas por congelamento (tortas, "wafers", películas delgadas, comprimidos) e comprimidos prensados. O termo "forma sólida de dissolução rápida" significa, para uso na presente invenção, que a forma sólida de dosagem se dissolve em menos que cerca de 60 segundos, de preferência menos que cerca de 15 segundos, com mais preferência menos que cerca de 5 segundos após ser colocada na cavidade bucal. As formas sólidas de dissolução rápida são apresentadas em WO 95/33446 e WO 95/11671, U.S. 4.642.903, U.S. 4.946.684, U.S. 4.305.502, U.S. 4.371.516, U.S. 5.188.825, U.S. 5.215.756, U.S. 5.298.261 e U.S. 4.687.662, todos cedidos à mesma requerente.

As pastilhas incluem sólidos de formato discóide compreendendo um agente terapêutico em uma base flavorizada. A base pode ser uma bala dura de açúcar, gelatina glicerinada ou uma combinação de açúcar com suficiente mucilagem para a obtenção de uma forma. Essas formas de dosagem são descritas de maneira geral em "The Science and Practice of Pharmacy", de Remington, 19^a Edição, Volume II, Capítulo 92, 1995. As composições de pastilha (do tipo comprimido prensado) tipicamente incluem uma ou mais cargas (açúcar compressível), agentes flavorizantes e lubrificantes. As microcápsulas do tipo contemplado na presente invenção são apresentadas na U.S. 5.370.864, concedida a Peterson et al. em 6 de dezembro de 1994.

Em mais um outro aspecto, a invenção apresenta um implemento dental impregnado com a presente composição. O implemento dental compreende um implemento para contato com os dentes e outros tecidos da cavidade bucal, estando impregnado com a presente composição. O implemento dental pode ser impregnado com fibras incluindo fio ou fita dental, lascas, tiras, películas e fibras poliméricas.

Os tipos de veículo ou excipiente 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

5 É comum ter um composto de fluoreto solúvel em água presente em dentifrícios 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 íon fluoreto
10 pode ser empregada como fonte de fluoreto solúvel nas presentes composições. Os exemplos de materiais produtores de íon fluoreto adequados são encontrados nas patentes U.S. nº 3.535.421, concedida a Briner et al. em 20 de outubro de 1970 e U.S. nº 3.678.154, concedida a Widder et al em 18 de
15 julho de 1972. As fontes de íon fluoreto representativas incluem: fluoreto estânico, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluoreto de índio, fluoreto de amina e muitos outros. São preferenciais o fluoreto estânico e o fluoreto de sódio, bem como misturas dos mesmos.

Abrasivos

20 Abrasivos dentais úteis nos veículos orais tópicos das composições da presente invenção incluem muitos materiais diferentes. É preciso que 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, polimetafosfato de sódio
25 insolúvel, alumina hidratada, carbonato de cálcio, ortofosfato diidrato de di-cálcio, pirofosfato de cálcio, fosfato tricálcio, polimetafosfato de cálcio e materiais abrasivos resinosos, como produtos de condensação particulados de uréia e formaldeído.

 Uma outra classe de abrasivos para uso nas presentes composições são as resinas polimerizadas termofixas particuladas, conforme descrito na Patente U.S. Nº 3.070.510 concedida a Cooley & Grabenstetter em
30 25 de dezembro de 1962. As resinas adequadas incluem, por exemplo, me-

laminas, fenólicas, uréias, melamina-uréias, melamina-formaldeídos, uréia-formaldeído, melamina-uréia-formaldeídos, epóxidos reticulados e poliésteres reticulados.

Abrasivos dentais à base de sílica, de diversos tipos, são preferenciais devido a 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, geralmente têm 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 precipitada ou géis de sílica como os xerogéis de sílica descritos nas patentes U.S. Nº 3.538.230, concedida a Pader et al. em 2 de março de 1970, e U.S. Nº 3.862.307, concedida a DiGiulio em 21 de janeiro de 1975. Os exemplos incluem os xerogéis de sílica disponíveis sob o nome comercial "Syloid" junto à W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division, e materiais de sílica precipitada como aqueles comercializados pela J. M. Huber Corporation sob o nome comercial Zeodent®, particularmente as sílicas sob a designação Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 e Zeodent® 129. Os tipos de abrasivos dentais à base de sílica úteis para os cremes dentais da presente invenção são descritos com mais detalhes na patente U.S. nº 4.340.583, concedida a Wason em 29 de julho de 1982, e nas patentes U.S. nº 5.603.920, concedida em 18 de fevereiro de 1997, U.S. nº 5.589.160, concedida em 31 de dezembro de 1996, U.S. nº 5.658.553, concedida em 19 de agosto de 1997, U.S. nº 5.651.958, concedida em 29 de julho de 1997 e U.S. nº 6.740.311, concedida em 25 de maio de 2004, cedidas à mesma requerente.

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 presente em composições dentifrícias da presente invenção situa-se, tipicamente, na faixa de cerca de 6% a cerca de 70%, em peso, sendo que os cremes dentais contêm, de preferência, de cerca de 10% a cerca de 50% de abrasivos, em peso da composição. As

composições de solução dental, nebulizador bucal, enxaguatório bucal e gel não-abrasivo da presente invenção tipicamente contêm pouco ou nenhum abrasivo.

Agente anticálcido

5 As presentes composições podem, opcionalmente, incluir um agente anticálcido adicional, 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 di-álcali metal, os sais de pirofosfato de tetra-álcali metal, e misturas desses itens. O dihidrogeno pirofosfato dissódico
10 ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), 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 hidratadas, são as espécies preferenciais. Nas composições da presente invenção, o sal de pirofosfato pode estar presente em uma de três maneiras: predominantemente dissolvido, predominantemente não-dissolvido, ou uma mistura de
15 pirofosfato dissolvido e não-dissolvido.

 As composições compreendendo 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
20 pirofosfato 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 pirofosfato livres podem estar presentes em diversos estados protonados, dependendo do pH da composição.

 As composições compreendendo pirofosfato predominantemente
25 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 ani-
30 dro ou de decaidrato, ou qualquer outra espécie estável em forma sólida nas composições dentifrícias. O sal está sob a forma de partícula sólida, a qual pode estar em estado cristalino e/ou amorfo, com o tamanho de partícula do

sal sendo, de preferência, suficientemente pequeno para ser esteticamente aceitável e prontamente solúvel durante o uso. A quantidade de sal de pirofosfato útil para a produção dessas composições é qualquer quantidade eficaz para o controle de tártaro, geralmente de cerca de 1,5% a cerca de 15%,
5 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 dentifrícia.

As composições podem, também, compreender uma mistura de sais de pirofosfato dissolvidos e não-dissolvidos. Qualquer dos sais de pirofosfato acima mencionados pode ser usado.

10 Os sais de pirofosfato são descritos com mais detalhes em "Encyclopedia of Chemical Technology", de Kirk-Othmer, 3a. Edição, Volume 17, Wiley-Interscience (1982).

Os agentes opcionais a serem usados em lugar de, ou em combinação com, o sal de pirofosfato incluem materiais conhecidos, como polí-
15 meros aniônicos sintéticos, inclusive poliacrilatos e copolímeros de anidrido ou ácido maléico e metil vinil éter (por exemplo, Gantrez), conforme descrito, por exemplo, na patente U.S. Nº 4.627.977 concedida a Gaffar et al., bem como, por exemplo, ácido poliamino propano sulfônico (AMPS), polifosfatos (por exemplo, tripolifosfato e hexametáfosfato), difosfonatos (por exemplo,
20 EHDP, AHP), polipeptídeos (como ácidos poliaspártico e poliglutâmico), e misturas desses itens.

Os exemplos de copolímeros de fosfonato incluem os polímeros derivatizados de difosfonato apresentados na patente U.S. nº 5.011.913, concedida a Benedict et al, como ácido poliacrílico modificado com difosfo-
25 nato. Outros polímeros contendo fosfonato adequados são descritos nas patentes U.S. nº 5.980.776, concedida a Zakikhani et al., e U.S. nº 6.071.434, concedida a Davis et al.

Os polifosfatos também podem estar incluídos nas presentes composições. Um polifosfato é geralmente compreendido como consistindo
30 em dois ou mais grupos fosfato dispostos primariamente em uma configuração linear, embora alguns derivados cíclicos possam estar presentes. Em adição a pirofosfatos e tripolifosfatos, que tecnicamente são polifosfatos, são

desejáveis também os polifosfatos com uma média de cerca de quatro ou mais grupos fosfato, isto é, tetrapolifosfato e hexametáfosfato, entre outros. Os polifosfatos maiores que tetrapolifosfato geralmente ocorrem sob a forma de materiais vítreos amorfos, sendo que os polifosfatos lineares "vítreos" têm a seguinte fórmula:



em que X é sódio ou potássio, e n situa-se na média de cerca de 6 a cerca de 125. Os polifosfatos preferenciais são produzidos pela FMC Corporation, estando disponíveis comercialmente sob os nomes Sodaphos ($n \approx 6$), Hexaphos ($n \approx 13$) e Glass H ($n \approx 21$). Esses polifosfatos podem ser usados por si sós ou em combinações dos mesmos.

Agentes quelantes

Um outro agente opcional é um agente quelante, também denominado seqüestrante, como ácido glicônico, ácido tartárico, ácido cítrico e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os agentes quelantes são capazes de formar complexos 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 que tenha 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 complexos 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 retardar 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 só-

dio, hidrogenotartarato de sódio, hidrogenotartarato de potássio, polifosfatos de sódio, de potássio ou de amônio e misturas dos mesmos. As quantidades de agente quelante 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 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 solúvel 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 ácido maléico de 1:4 a 4:1, com outro monômero polimerizável etilenicamente insaturado, de preferência metil vinil éter (metoxietileno) com um peso molecular (MW) de cerca de 30.000 a cerca de 1.000.000. Esses copolímeros estão disponíveis, por exemplo, sob os nomes comerciais Gantrez A.N. 139 (MW 500.000), A.N. 119 (MW 250.000), e S-97 Pharmaceutical Grade (MW 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 hidróxi etila, N-vinil-2-pirrolidona ou etileno, estando este último disponível, por exemplo, sob a denominação Monsanto EMA nº 1103, MW 10.000 e EMA Grade 61, e copolímeros de ácido acrílico a 1:1, com metacrilato de metila ou de hidroxietila, acrilato de metila ou de etila, éter isobutilvinílico ou N-vinil-2-pirrolidona.

Os policarboxilatos poliméricos operacionais adicionais são apresentados nas patentes U.S. nº 4.138.477, concedida a Gaffar em 6 de fevereiro de 1979, e U.S. nº 4.183.914, concedida a a Gaffar et al. em 15 de janeiro de 1980, e incluem copolímeros de anidrido maléico com estireno, isobutileno ou éter etilvinílico, ácidos poliacrílico, poliitacônico e polimaléico, e oligômeros sulfoacrílicos com peso molecular tão baixo como 1.000, disponível sob o nome Uniroyal ND-2.

Ativos para branqueamento dos dentes

Os ativos para branqueamento dos dentes podem estar incluídos nas composições para tratamento bucal da presente invenção. Os ativos adequados para branqueamento incluem os peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos e combinações dos mesmos. Compostos de peróxido adequados incluem peróxido de hidrogênio, peróxido de uréia, peróxido de cálcio e misturas desses itens. Os cloritos metálicos adequados incluem clorito de cálcio, clorito de bário, clorito de magnésio, clorito de lítio, clorito de sódio e clorito de potássio. Um clorito preferencial é o clorito de sódio. Os ativos de branqueamento adicionais podem ser hipoclorito e dióxido de cloro. Um percarbonato preferencial é o percarbonato de sódio. Outros agentes branqueadores adequados incluem persulfatos de potássio, amônio, sódio e lítio, e mono e tetraidratos de perborato e peroxiidrato pirofosfato de sódio.

15 Outros agentes ativos

A presente invenção pode, opcionalmente, incluir outros agentes, como agentes microbicidas. Estão incluídos entre esses agentes os agentes microbicidas 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 benzóicos e carbanilidas halogenadas. Os microbicidas solúveis em água incluem sais de amônio quaternário e sais de bis-biguanido, entre outros. O monofosfato de triclosan é um agente microbicida solúvel em água adicional. 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 bactericidas à base de amônio quaternário: brometo de dodeciltrimetilamônio, clore-

to de tetradecilpiridínio, brometo de domifeno, cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio, brometo de dodecil dimetil (2-fenóxi etil) amônio, cloreto de benzildimetilestearilamônio, cloreto de cetilpiridínio, 5-amino-1,3-bis(2-etil hexil)-5-metil hexaidropirimidina quaternizada, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e metil cloreto de benzetônio. Outros compostos são bis[4-(R-amino)-1-piridínio] alcanos, conforme apresentado na patente U.S. nº 4.206.215, concedida a Bailey em 3 de junho de 1980. Outros microbicidas como sais de cobre, sais de zinco e sais estanosos podem, também, ser incluídos. São úteis, também, as enzimas incluindo endoglicosidase, papaína, dextranase, mutanase e misturas das mesmas. Esses agentes são apresentados nas patentes U.S. Nº 2.946.725, concedida a Norris et al. em 26 de julho de 1960, e U.S. Nº 4.051.234, concedida a Gieske et al. em 27 de setembro de 1977. Os exemplos específicos de agentes microbicidas incluem clorexidina, triclosan, monofosfato de triclosan e óleos flavorizantes, como timol. O triclosan e outros agentes desse tipo são apresentados nas patentes U.S. nº 5.015.466, concedida a Parran, Jr. et al. em 14 de maio de 1991, e U.S. nº 4.894.220, concedida a Nabi et al. em 16 de janeiro de 1990. Esses agentes, que oferecem benefícios antiplaca, podem estar presentes a teores de cerca de 0,01% a cerca de 5,0%, em peso da composição dentifrícia.

20 Tensoativos

As presentes composições também podem compreender tensoativos, também conhecidos como agentes formadores de espuma. Os tensoativos adequados são aqueles razoavelmente estáveis e que formam espuma sob 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 solúveis em água dos sulfatos de alquila tendo de 8 a 20 átomos de carbono no radical alquila (por exemplo, sulfato de alquila sódico) e os sais solúveis em água dos monoglicerídeos sulfonatados de ácidos graxos tendo de 8 a 20 átomos de carbono. O laurilsulfato de sódio (SLS) e os coco monoglicerídeo sulfonatos de sódio são exemplos de tensoativos aniônicos desse tipo. Outros tensoativos aniônicos adequados são os sarcosinatos,

como lauroilsarcosinato de sódio, tauratos, laurilsulfoacetato de sódio, lauroil isetionato de sódio, lauret carboxilato de sódio e dodecilbenzenossulfonato de sódio. Também podem ser empregadas as misturas de tensoativos aniônicos. Muitos tensoativos aniônicos adequados são apresentados na patente

5 U.S. nº 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.

10 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.

15

20 Os tensoativos catiônicos úteis à presente invenção incluem derivados de compostos de amônio quaternário alifático tendo uma cadeia de alquila longa que contém de cerca de 8 a 18 átomos de carbono, como cloreto de lauriltrimetilamônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetiltrimetilamônio, cloreto de di-isobutilfenoxietil-dimetilbenzilamônio, nitrito de coco alquil trimetil amônio e fluoreto de cetilpiridínio, entre outros. Os compostos preferenciais são os fluoretos de amônio quaternário descritos nas patente

25 U.S. 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 apresentadas na presente invenção. Os tensoativos catiônicos, como clorexidina, embora adequados ao uso na presente invenção, não são preferenciais, devido a sua

30 capacidade para manchar os tecidos duros da cavidade bucal. Os versados

na técnica estão cientes dessa possibilidade, e deveriam ter 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 alquilenos (de natureza hidrofílica) com um composto hidrofóbico orgânico, o qual pode ser de natureza alifática ou alquilaromática. Os exemplos de outros tensoativos não-iônicos adequados incluem Pluronic, 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 álcoois alifáticos, óxidos de amina terciária de cadeia longa, óxido de fosfina terciária de cadeia longa, sulfóxidos de dialquila de cadeia longa e misturas desses materiais.

Os tensoativos sintéticos zwitteriônicos úteis à presente invenção incluem derivados de amônio quaternário alifático, compostos à base de fosfônio e de sulfônio, em que os radicais alifáticos podem ser de cadeia linear 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.

Os tensoativos à base de betaína adequados são apresentados na patente U.S. 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), cocobetaína 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 cocoamido propil betaína e, com mais preferência, a lauramido propil betaína.

Agentes espessantes

Na preparação 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

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, hidroxietilcelulose (CAP), argilas naturais e sintéticas (por exemplo, goma vê e laponita) e sais solúveis em água de éteres de celulose, como carboximetilcelulose sódica (CMC) e carboximetilhidroxietilcelulose sódica. Também podem ser usadas as gomas naturais, como caraia, xantana, arábica e tragacanto. Também podem ser usados silicato de magnésio e alumínio coloidal, ou sílica finamente dividida, como parte do agente espessante para aprimorar ainda mais a textura.

Os polímeros de carboxivinila 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 junto à B.F. Goodrich sob o nome Carbopol® Series, incluindo Carbopol 934, 940, 941, 956 e misturas dos mesmos.

Os copolímeros monômeros de lactídeo e glicolídeo, com o copolímero tendo um peso molecular numérico médio na faixa de cerca de 1.000 a cerca de 120.000, são úteis para aplicação de ativos dentro de bolsas periodontais ou em redor das mesmas, como um "veículo para gel subgengival". Esses polímeros são descritos nas patentes U.S. nº 5.198.220 e U.S. nº 5.242.910, concedidas a Damani em 30 de março de 1993 e em 7 de setembro de 1993, respectivamente, e U.S. nº 4.443.430, concedida a Mattei em 17 de abril de 1984.

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

30. Umectantes

Um outro material veículo opcional das presentes composições é um umectante. O umectante serve para evitar o endurecimento das compo-

sições 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 5 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 álcoois poliídricos comestíveis, como glicerina, sorbitol, xilitol, butileno glicol, polietileno glicol, propileno glicol e trimetil glicina.

10 Agentes flavorizantes e adoçantes

Agentes flavorizantes também podem ser adicionados às composições. Agentes flavorizantes adequados incluem óleos de gaultéria, de hortelã, de menta, de botão de cravo-da-índia, mentol, anetol, salicilato de metila, eucaliptol, cássia, acetato de 1-mentila, sálvia, eugenol, óleo de salsa, oxanona, alfa-irisona, manjerona, limão, laranja, propenil guaetol, canela, 15 vanilina, timol, linalol, cinamaldeído glicerol acetal conhecido como CGA, e misturas desses itens. Os agentes flavorizantes são geralmente usados nas composições em teores de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso da composição.

20 Os agentes adoçantes que podem ser usados incluem sacarose, glicose, sacarina, sucralose, dextrose, levulose, lactose, manitol, sorbitol, frutose, maltose, xilitol, sais de sacarina, taumatina, aspartame, D-triptofano, diidrochalconas, acessulfame e sais de ciclamato, especialmente ciclamato sódico, sucralose e sacarina sódica, bem como misturas dos mesmos. Uma 25 composição contém, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 10% e, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 1% desses agentes, em peso da composição.

Além dos agentes flavorizantes e adoçantes, refrigerantes, agentes de estímulo à salivação, agentes de aquecimento e agentes de atenuação de dor podem ser usados como ingredientes opcionais em composições 30 da presente invenção. 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 composição.

O refrigerante pode ser qualquer um de uma ampla variedade de materiais. Incluídos entre esses materiais estão carboxamidas, mentol, cetais, dióis, e misturas desses itens. Os refrigerantes preferenciais nas presentes composições são os agentes à base de paramentano carboxamida, como N-etil-p-mentan-3-carboxamida, disponível comercialmente sob o nome "WS-3", N,2,3-trimetil-2-isopropil butanamida, disponível comercialmente sob o nome "WS-23", e misturas desses itens. Refrigerantes preferenciais adicionais são selecionados do grupo consistindo em mentol, 3-1-mentóxi propano-1,2-diol disponível comercialmente sob o nome TK-10 junto à Takasago, mentona glicerol acetal disponível comercialmente sob o nome MGA junto à Haarmann and Reimer, e lactato de mentila disponível comercialmente sob o nome Frescolat® junto à Haarmann and Reimer. Os termos mentol e mentila, para uso na presente invenção, incluem isômeros dextrogiros e levogiros desses compostos, e misturas racêmicas dos mesmos. O TK-10 é descrito na patente U.S. Nº 4.459.425 concedida a Amano et al. em 10 de julho de 1984. O WS-3 e outros agentes são descritos na patente U.S. nº 4.136.163, de Watson, et al

Os agentes de estímulo à salivação adequados para a presente invenção incluem Jambu®, produzido pela Takasago. Os exemplos de agentes de aquecimento são ésteres de cápsico e de nicotinato, como nicotinato de benzila. Os agentes de atenuação de dor adequados incluem benzocaína, lidocaína, óleo de botão de cravo-da-índia e etanol.

Materiais veículos variados

A água empregada na preparação de composições bucais comercialmente adequadas precisa, de preferência, ter baixo teor de íons e ser isenta de impurezas orgânicas. A água geralmente compreende de cerca de 5% a cerca de 70% e, de preferência, de cerca de 20% a cerca de 50%, em peso das composições aquosas da presente invenção. Essas quantidades de água incluem a água livre que é adicionada, mais aquela que é introduzida com outros materiais, como com o sorbitol.

A presente invenção-pode, também, incluir um sal de bicarbona-

to de metal alcalino, o qual pode desempenhar diversas funções, inclusive abrasivo, 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 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. Os agentes tampão, para uso na presente invenção, referem-se a agentes que podem ser usados para ajustar o pH das composições a uma faixa de cerca de pH 4,0 a cerca de pH 10,0. 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 estão, tipicamente, incluídos a 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 um 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 Poloxamer 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 confere opacidade às composições. O dióxido de titânio geralmente compreende de cerca de 0,25% a cerca de 5%, em peso das composições dentífricas.

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 tátil positiva nos dentes.

Um outro componente opcional das presentes composições é um agente de dessensibilização dentinária para controle da hipersensibilidade, como sais de potássio, cálcio, estrôncio e estanho, incluindo nitrato, cloreto, fluoreto, fosfato, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato e sulfato.

Método de uso

A presente invenção refere-se, também, a métodos para limpeza dos dentes e prevenção de condições indesejáveis da cavidade bucal, inclusive cáries, infecção microbiana, placa, cálculo, manchas e odor desagradável na cavidade bucal, bem como erosão dental.

O método de uso da presente invenção compreende colocar as superfícies de esmalte dentário e a mucosa bucal de um indivíduo em contato com as composições bucais de acordo com a presente invenção. O método de uso pode ser de escovação com um dentífrico, enxágüe com uma pasta fluida de dentífrico ou um enxaguatório bucal, ou mastigação de um produto de goma. Outros métodos incluem colocar o gel bucal, o nebulizador bucal ou outra forma de uso tópico em contato com os dentes e a mucosa bucal do indivíduo. Deve-se compreender que a presente invenção refere-se não só a métodos para aplicação das presentes composições à cavidade bucal de um ser humano, mas também a métodos para aplicação dessas composições à cavidade bucal de outros animais, por exemplo animais de

estimação ou outros animais domésticos, ou animais mantidos em cativeiro.

Por exemplo, um método de uso pode incluir escovação dos dentes de um cão com uma das composições dentífricas. Outro exemplo incluiria o enxágüe da boca de um gato com uma composição bucal durante uma quantidade suficiente de tempo para que se veja um benefício. Os produtos para cuidados para 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 mastica, 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 enxágüe eficaz.

15 Exemplos

Os exemplos a seguir descrevem e demonstram mais detalhadamente as modalidades que estão no âmbito 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 caráter e âmbito.

Exemplo I - Composições dentífricas

As composições dentífricas de acordo com a presente invenção (de IA a IF) e os exemplos comparativos (IG e IH) são mostrados abaixo com quantidades de componentes em porcentagem, em peso. Essas composições são produzidas mediante o uso de métodos convencionais.

Ingrediente	IA	IB	IC	ID	IE	1F	IG	IH
Ácido fítico (solução a 20%)	4,000	2,000	0,100			10,000		
Fitato de sódio (solução a 20%)				10,000	0,500			
Carbonato de zinco ⁽¹⁾	2,000	1,000	2,000					

Ingrediente	IA	IB	IC	ID	IE	1F	IG	IH
Óxido de zinco				5,000				
Auricalcita					2,000			
Pirofosfato de zinco						8,000		
Lactato de zinco							2,500	
Polifosfato de sódio							13,000	
Fluoreto estanoso	0,454	0,454			0,454		0,454	0,454
Fluoreto de sódio			0,243	0,243		0,243		
Gluconato de sódio	0,672	0,600		0,672	0,600	0,672	0,652	2,100
Cloreto estanoso				1,500				1,500
Solução de sorbitol	34,275	35,785	34,275	34,275	35,785	34,275		37,496
Glicerina							38,519	14,425
Hidróxi etil celulose	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300		
Na CMC	1,200	1,300	1,200	1,200	1,300	1,200		0,600
Carragenina	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,600	
Goma xantana							0,350	0,700
Polietileno glicol							7,000	
Propileno glicol							7,000	
Abrasivo à base de sílica	20,000	16,000	20,000	20,000	16,000	20,000	25,000	20,000
TiO ₂ (anatásio)	0,525	0,525	0,525	0,525	0,525	0,525		0,525
SLS (solução a 28%)	4,000	7,500	4,000	4,000	7,500	4,000	2,500	5,000
Sacarina sódica	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,500	0,300
Sabor	0,950	0,950	0,950	0,950	0,950	0,950	0,800	1,000
NaOH	0,006	0,122	0,006	0,006	0,122	0,006		0,600
fosfato de sódio tribásico							1,100	
Água e ingredientes secundários, por exemplo, solução de corante	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

¹ Zinc Carbonate AC, disponível junto à Bruggemann Chemical, de Newtown Square, PA, EUA

Exemplo II - Eficácia das composições

A eficácia microbicida das presentes composições é medida mediante o uso do modelo de glicólise e recrescimento de placa in vitro (i-MGRP). A efetividade para controle de cálculo supragengival é definida pela
5 atividade na prevenção de calcificação da placa, mediante o uso do teste de crescimento e mineralização de placa modificado. A efetividade para prevenção do surgimento de manchas das formulações que contêm ingredientes associados a produção de manchas, como íons de estanho e cobre, é medida mediante o uso do modelo de mancha de chá em película in vitro (i-
10 MMCP). A aceitabilidade da estética da formulação, como redução na adstringência, aceitabilidade de gosto e experiência durante o uso, é medida em testes de consumidor controlados.

Atividade microbicida

A concentração e a biodisponibilidade de íons de zinco requerida
15 para a obtenção de ações terapêuticas podem ser diferentes para ações clínicas diferentes, por exemplo antiplaca vs. gengivite. No entanto, é de importância crítica o estabelecimento de um teor mínimo para atividade microbicida, já que a atividade terapêutica do zinco pode ficar prejudicada, abaixo desse teor. Para manter a eficácia microbicida, é importante obter uma con-
20 centração suficiente de íons de zinco a partir do composto de zinco insolúvel usado nas presentes composições. Na presente invenção, a eficácia mínima proporcionada pela fonte de íon de zinco é definida em termos de efeitos na produção de inibição metabólica dos biofilmes bacterianos de placa dental, os quais são responsáveis por numerosas condições intra-orais indesejá-
25 veis. A eficácia microbicida é, portanto, definida em termos de uma redução perceptível e significativa no metabolismo local da placa conforme medido mediante o uso do Modelo de glicólise e recrescimento de placa (i-MGRP) in vitro, desenvolvido nos laboratórios da Procter & Gamble.

O i-MGRP é uma técnica em que a placa é criada a partir de sa-
30 liva humana, e tratada com agentes projetados para produzir diversos níveis de atividade microbicida. O propósito dessa técnica é a obtenção de um método simples e rápido para determinar se os compostos têm um efeito direto

sobre as vias metabólica que os microorganismos da placa utilizam para a produção das toxinas que afetam de modo adverso a saúde gengival. Em particular, o modelo tem seu foco na produção de ácidos orgânicos, inclusive os ácidos láctico, acético, propiônico e butírico. Esse método usa placa produzida sobre hastes de vidro polido que foram deixadas imersas em saliva de um dia para outro, em caldo de soja e sacarose durante 6 horas, e novamente em saliva de um dia para outro. A massa de placa produzida sobre as hastes de vidro é, então, tratada durante 1 minuto com uma pasta fluida de água e dentífrico a uma razão de 3:1. A massa é, então, colocada em uma solução de caldo de soja/sacarose durante 6 horas e o pH da solução de incubação é medido ao final desse período. Portanto, há medidas para pH de pré-incubação e de pós-incubação para ambas as formulações de teste e de controle. Esse teste é, tipicamente, feito com diversas réplicas para minimizar as variações do experimento, e um pH médio é calculado a partir das réplicas. Devido à forte reatividade com organismos sacarolíticos, as composições contendo altos teores de íons de zinco biodisponíveis produzem uma inibição significativa na geração de ácido pela placa no teste de i-MGRP. Isso permite que variações de formulação sejam comparadas com relativa facilidade quanto à estabilidade e a biodisponibilidade dos íons de zinco.

A pontuação de i-MGRP é calculada de acordo com a fórmula:

$$\text{pontuação de i-MGRP} = 100\% \times \frac{(\text{pH médio do produto de teste} - \text{pH médio do controle sem zinco})}{(\text{pH médio do controle positivo} - \text{pH médio do controle sem zinco})}$$

Os valores de pH médio referem-se ao pH do meio de incubação, obtido em seguida ao tratamento e à provocação com sacarose. As amostras de placa negativas, ou de controle sem zinco, produzem grandes quantidades de ácido e, conseqüentemente, seu pH é mais baixo que aquele das amostras de placa tratadas com o controle positivo. A diferença de pH entre os controles positivo e negativo ficaria, tipicamente, em um mínimo de cerca de 0,6 unidade de pH, idealmente pelo menos cerca de 1,0 unidade de pH. O controle negativo, ou sem zinco, usado é um creme dental com fluoreto de sódio, comercializado sob o nome Crest® Cavity Protection, e o controle positivo é uma formulação contendo teores relativamente altos de esta-

nhos, mostrada como exemplo comparativo IH acima, e descrito em U.S. 5.004.597, concedida a Majeti et al. Foi demonstrado que essas composições com alto teor de estanho produzem uma inibição significativa da geração de ácido da placa no teste de i-MGRP. Uma composição conforme mostrado no exemplo comparativo IG acima, contendo lactato de zinco (um composto de zinco solúvel) também foi testada para comparação com as presentes composições contendo um composto de zinco insolúvel.

A efetividade de uma formulação preparada a partir da combinação de um composto de zinco insolúvel e um fitato será, idealmente, comparável ao controle positivo e, conseqüentemente, a pontuação de i-MGRP ideal deveria ser próxima de 100%. Conforme mostrado nos resultados do teste de i-MGRP na Tabela 1, abaixo, as presentes formulações são mais eficazes na inibição da geração de ácido pela placa que uma formulação contendo altos teores de estanho, ou uma formulação contendo um sal de zinco insolúvel.

Tabela 1. Resultados do teste de i-MGRP das formulações

Formulação	Pontuação de i-MGRP
Controle sem zinco (Crest® Cavity Protection)	0
Controle positivo com alto teor de estanho (Exem-	100
Composição de lactato de zinco solúvel (Exemplo	84,85
Exemplo IA (2% carbonato de zinco + fitato)	131,75
Exemplo IB (1% carbonato de zinco + fitato)	127,96

Exemplo III - eficácia antierosão

Em adição aos benefícios terapêuticos e cosméticos acima mencionados, as presentes composições compreendendo sais de zinco insolúveis e fitato também oferecem proteção contra o início e a progressão da erosão dental, conforme demonstrado em um estudo usando um modelo de ciclo de erosão in vitro. O termo "erosão dental", para uso na presente invenção, significa uma perda permanente de substância dentária a partir da superfície pela ação de produtos químicos, como abrasivos agressivos e ácidos, em oposição à desmineralização da subsuperfície ou às cáries causadas por ação bacteriana. A erosão dental é uma condição que não envol-

ve as bactérias da placa sendo, portanto, distinta da cárie dental, que é uma doença causada por ácidos gerados pelas bactérias da placa. Acredita-se que as presentes composições depositem sobre a superfície dental uma película ou um revestimento de barreira, protegendo assim os dentes contra a
5 ação de agentes erosivos ao contato.

Amostras de esmalte obtido de seres humanos foram submetidas a um regime de ciclos de erosão de 5 dias. Em seguida a uma formação de película inicial, as amostras foram submetidas a sete (7) seqüências de tratamento por dia, com intervalos de uma (1) hora. As seqüências de trata-
10 mento consistem em um tratamento com pasta fluida de dentífrício (1 parte de dentífrício:3 partes de saliva humana fresca acumulada [w:w]), remineralização da saliva e uma provocação com ácido erosivo. Após a conclusão da fase de ciclos, as amostras foram analisadas mediante o uso de um software de microrradiografia transversal (TMR). A média de perda de superfície é
15 registrada para cada grupo de tratamento como microns de esmalte perdido.

As amostras de esmalte foram preparadas cortando-se núcleos de 3 mm a partir de dentes humanos extraídos, mediante o uso de uma broca com núcleo de diamante. Os dentes, coletados por cirurgiões locais, foram armazenados até o momento do uso em uma solução a 5% de timol, mantida à temperatura ambiente. Os núcleos de esmalte foram montados
20 em hastes de Lucite com 6,35 mm ($\frac{1}{4}$ de polegada) de diâmetro, mediante o emprego de acrílico de uso dentário (Dura Base, Reliance Mfg. Co.) cobrindo todos os lados exceto a superfície. O polimento com pasta aquosa de carbureto de silício e água, com granulação 600, é usado para remover aproximadamente 50 microns do esmalte externo. Em seguida a isso, as amostras
25 são polidas durante 90 minutos com gama alumina (Linde nº 3, AB Gamma Polishing Alumina). As amostras de esmalte em que se observam imperfeições de superfície são rejeitadas. Em seguida a essa preparação, esmalte para unhas foi aplicado em aproximadamente $\frac{2}{3}$ da superfície, $\frac{1}{3}$ em cada
30 lado, deixando exposta a porção central, como uma janela para tratamento. As amostras foram atribuídas de modo aleatório a um dos grupos de tratamento (5 amostras/grupo).

Na noite anterior à fase de tratamento, cada grupo de amostras foi colocado em 20 mL de saliva humana fresca acumulada para dar início à formação de uma camada de película sobre as superfícies esmaltadas. Para iniciar a fase de tratamento, pastas fluidas de dentifrício foram preparadas mediante a mistura de 5 gramas de dentifrício com 15 gramas de saliva humana fresca acumulada durante um período de não menos que 4 ou mais de 5 minutos, antes do uso. Uma pasta fluida sem uso prévio foi preparada para cada tratamento. Cada ciclo de tratamento consistiu em: pasta fluida de dentifrício (1 min) → enxágüe em água destilada desionizada (ddiH₂O) → saliva (5 min) → provocação de erosão (15 min) → enxágüe em ddiH₂O. Ocorreram 7 tratamentos por dia para um total de cinco dias de tratamento. Os tratamentos com dentifrício consistiram em imersão das amostras na pasta fluida de dentifrício durante um minuto, com rotação a 7,9 rad/s (75 rpm). A provocação de erosão consistiu na remolhagem de cada grupo de tratamento em 20 mL de Cola (à temperatura ambiente). Um volume de Cola sem uso prévio foi usado para cada ciclo de tratamento. A saliva foi renovada 3X/dia durante o 1°, o 4° e o 7° ciclos de tratamento. A qualquer momento em que as amostras não estivessem sob tratamento, estas permaneciam em 20 ml de saliva humana acumulada (agitada). À noite, cada grupo de amostras permanecia imerso em saliva (agitada à temperatura ambiente).

Após 5 dias de tratamento, as amostras foram bem enxaguadas em ddiH₂O e armazenadas sob refrigeração em um ambiente úmido até a análise. Para dar início à fase de análise, uma camada de esmalte para unhas foi aplicada a toda a superfície de cada amostra, para selar a superfície e proteger as frágeis áreas erodidas. As amostras foram recortadas em plano-paralelo mediante o uso de uma serra para corte de tecidos duros. Cada seção foi recortada para permitir que tanto a porção de controle como a porção tratada estivessem representadas para análise. Uma seção delgada (~100 µm) foi removida de cada amostra e colocada em posição plana sobre um suporte especialmente projetado, que se ajusta a uma câmera montada com um gerador de raios X. Essas seções foram, então, expostas à radiação de CuKá. Foram tomadas radiografias mediante o uso de filme holográfico

Kodak SO253. O filme foi processado mediante o uso de métodos de revelação convencionais para filmes em branco e preto. As imagens radiográficas foram, então, analisadas mediante o uso de TMR, um sistema de análise de imagens baseado em computador (Inspektor Research). Mediante a comparação da superfície original, com base na área de controle (não-tratada), à superfície pós-tratamento, a profundidade da área erodida pode ser medida (μM de mineral perdido).

Os resultados do estudo são resumidos na Tabela 2 abaixo, incluindo (1) profundidade da erosão (μm), (2) média por grupo de tratamento, e (3) erro-padrão da média (EPM). Os dados demonstram a capacidade de uma composição de acordo com a presente invenção para proteger o esmalte de dentes humanos contra o início e a progressão da erosão dental, em comparação com um grupo de tratamento de controle (Crest® Cavity Protection). O dentífrico da presente invenção, compreendendo 0,4% de ácido fítico e 1% de carbonato de zinco básico ofereceu uma proteção estatisticamente maior contra a erosão que o produto Crest® Cavity Protection.

Tabela 2: profundidade da erosão

Tratamento	Amostra nº	profundidade E (μm)	Média	SEM
Crest® CP	1	15,4		
	2	9,7		
	3	20,6		
	4	18,7		
	5	8,8	14,64	2,36
Exemplo IB	1	9,7		
	2*	-		
	3	12,0		
	4	6,9		
	5	4,0	8,15	1,55

• * A amostra foi danificada, e nenhuma medição foi obtida.

As dimensões e valores apresentados na presente invenção não devem ser compreendidos como estando estritamente limitados aos exatos

valores numéricos mencionados. Em vez disso, exceto onde especificado em contrário, cada uma dessas dimensões se destina a significar tanto o valor mencionado como uma faixa de valores funcionalmente equivalentes em torno daquele valor. Por exemplo, uma dimensão apresentada como "40 mm" destina-se a significar "cerca de 40 mm".

Todos os documentos citados na Descrição Detalhada da Invenção são, em sua parte relevante, aqui incorporados por referência, e a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior em relação à presente invenção. Se algum significado ou definição de um termo deste documento escrito entrar em conflito com algum significado ou definição do termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição atribuída ao termo neste documento escrito terá precedência.

Embora modalidades específicas da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, deve ficar óbvio aos versados na técnica que várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem que se desvie do caráter e âmbito da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para tratamento bucal com eficácia microbícida, antiplaca, anticálcio, anticárie e desodorizante bucal, compreendendo, em um veículo aceitável para uso bucal:

5 (a) de 0,01% a 10%, em peso, de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água, e

(b) de 0,01% a 10%, em peso, de um composto de inositol polifosforilado selecionado de ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato), um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.

2. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de zinco essencialmente insolúvel em água é selecionado de carbonato de zinco, óxido de zinco, silicato de zinco, fosfato de zinco, pirofosfato de zinco, smithsonita, hidrozincita, auricalcita e rosasita, bem como misturas dos mesmos.

3. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de inositol polifosforilado é selecionado de ácido fítico e seus sais de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio.

4. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo, ainda, um ou mais materiais veículo aceitáveis para uso bucal selecionados de fontes de íon fluoreto, agentes anticálcio, agentes microbícidas, agentes branqueadores dos dentes, agentes dessensibilizantes, abrasivos, agentes quelantes, agentes espessantes, agentes tampão, sais de bicarbonato de metal alcalino, tensoativos, agentes corantes, sistemas de sabor, agentes adoçantes, agentes redutores de manchas e misturas dos mesmos

5. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo, ainda, uma fonte de íon fluoreto selecionada de fluoreto estânico, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluoreto de índio, fluoreto de amina e misturas dos mesmos.

6. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo, ainda, um agente anticálcico selecionado de polifosfatos lineares com um comprimento médio de cadeia de 2 a 125, de preferência de 2 a 21.

5 7. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo, ainda, um agente quelante que é, de preferência, é selecionado de ácido glicônico, ácido cítrico, ácido tartárico e sais de metal alcalino ou de amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.

10 8. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo, ainda, um agente microbicida selecionado de agente à base de íon estanoso, triclosan, monofosfato de triclosan, clorexidina, brometo de domifeno, cloreto de cetilpiridínio, agente à base de íon de cobre, óleos essenciais e misturas dos mesmos.

15 9. Uso de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água e de um composto de inositol polifosforilado na fabricação de uma composição para tratamento bucal destinada à prevenção e ao controle de placa, cálculo, cáries, doença periodontal e odor bucal desagradável em seres humanos e animais, sendo a dita composição para tratamento bucal caracterizada pelo fato de compreender, em um veículo aceitável para uso bucal:

20 (a) de 0,01% a 10%, em peso, do composto de zinco essencialmente insolúvel em água selecionado de carbonato de zinco, óxido de zinco, silicato de zinco, fosfato de zinco, pirofosfato de zinco, smithsonita, hidrozincita, auricalcita e rosasita, bem como misturas dos mesmos, e

25 (b) de 0,01% a 10%, em peso, de um composto de inositol polifosforilado selecionado de ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato), um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.

30 10. Uso de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água e de um composto de inositol polifosforilado na fabricação de uma composição para tratamento bucal destinada a proteger seres humanos e

animais do início e da progressão de erosão dental, sendo a dita composição para tratamento bucal caracterizada pelo fato de compreender, em um veículo aceitável para uso bucal:

- (a) de 0,01% a 10%, em peso, do composto de zinco essencialmente insolúvel em água selecionado de carbonato de zinco, óxido de zinco, silicato de zinco, fosfato de zinco, pirofosfato de zinco, smithsonita, hidrozincita, auricalcita e rosasita, bem como misturas dos mesmos, e
- 5

- (b) de 0,01% a 10%, em peso, de um composto de inositol polifosforilado selecionado de ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato), um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.
- 10

Novo quadro reivindicatório (total de 12 reivindicações), para processamento na fase nacional brasileira.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para tratamento bucal com eficácia microbica, antiplaca, anticálcio, anticárie e desodorizante bucal, caracterizada pelo fato de compreender, em um veículo aceitável para uso bucal:

5 (a) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água, e

(b) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto de inositol polifosforilado selecionado de ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato), um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.

10

2. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto de zinco essencialmente insolúvel em água é selecionado de carbonato de zinco, óxido de zinco, silicato de zinco, fosfato de zinco, pirofosfato de zinco, smithsonita, hidrozincita, auricalcita e rosasita, bem como misturas dos mesmos.

15

3. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o composto de inositol polifosforilado é selecionado de ácido fítico e seus sais de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio.

20

4. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender, ainda, um ou mais materiais veículo aceitáveis para uso bucal selecionados de fontes de íon fluoreto, agentes anticálcio, agentes microbicidas, agentes branqueadores dos dentes, agentes dessensibilizantes, abrasivos, agentes quelantes, agentes espessantes, agentes tampão, sais de bicarbonato de metal alcalino, tensoativos, agentes corantes, sistemas de sabor, agentes adoçantes, agentes redutores de manchas e misturas dos mesmos

25

5. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender, ainda, uma fonte de íon fluoreto selecionada de fluoreto estânico, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluoreto de índio, fluoreto de amina e mis-

30

turas dos mesmos.

6. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender, ainda, um agente anticálcu-
5 cadeia de 2 a 125.

7. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente anticálcu-
lo à base de poli-
fosfato tem um comprimento de cadeia médio de 2 a 21.

8. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindica-
10 ção 1, caracterizada pelo fato de compreender, ainda, um agente quelan-
te.

9. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivindica-
ção 8, caracterizada pelo fato de que o agente quelante é selecionado de
ácido glicônico, ácido cítrico, ácido tartárico e sais de metal alcalino ou de
15 amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.

10. Composição para tratamento bucal, de acordo com a reivin-
dicação 1, caracterizada pelo fato de compreender, ainda, um agente micro-
bicida selecionado de agente à base de íon estanoso, triclosan, monofosfato
de triclosan, clorexidina, brometo de domifeno, cloreto de cetilpiridínio, agen-
20 te à base de íon de cobre, óleos essenciais e misturas dos mesmos.

11. Método para prevenção e controle de placa, cálculo, cáries,
doença periodontal e odor bucal desagradável em seres humanos e animais,
caracterizado pelo fato de compreender a administração, à cavidade bucal
do indivíduo, de uma composição compreendendo, em um veículo aceitável
25 para uso bucal:

(a) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um compos-
to de zinco essencialmente insolúvel em água, e

(b) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um compos-
to de inositol polifosforilado selecionado de ácido fítico, mio-inositol penta-
30 quis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol
triquis(diidrogenofosfato), um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso
ou de amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.

12. Método para proteção de seres humanos e animais contra o início e a progressão de erosão dental, caracterizado pelo fato de compreender a administração, à cavidade bucal do indivíduo, de uma composição compreendendo, em um veículo aceitável para uso bucal:

5 (a) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água, e

 (b) de cerca de 0,01% a cerca de 10%, em peso, de um composto de inositol polifosforilado selecionado de ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato), um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos, bem como misturas dos mesmos.

10

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL COMPREENDENDO ZINCO E FITATO".

5 A presente invenção refere-se a composições para tratamento bucal e seu uso, compreendendo um veículo aceitável para uso bucal:

(a) de cerca de 0,01 % a cerca de 10 %, em peso, de um composto de zinco essencialmente insolúvel em água, e

10 (b) de cerca de 0,01 % a cerca de 10 %, em peso, de um composto tendo ligações C-O-P selecionadas de composto de inositol polifosforilado, como ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogenofosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogenofosfato), mio-inositol triquis(diidrogenofosfato) e um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos.

15 As composições são eficazes na prevenção e no controle das condições da cavidade bucal, inclusive placa, cálculo, cáries, doença periodontal, odor bucal desagradável e erosão dental, e têm uma estética aceitável, sem o desagradável gosto adstringente e metálico associado ao uso de zinco.