



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

(21) **PI0611523-3 A2**

(22) Data de Depósito: 15/05/2006
(43) Data da Publicação: 21/09/2010
(RPI 2072)



(51) *Int.Cl.:*
A61Q 11/00
A61K 8/97
A61K 8/73

(54) Título: **COMPOSIÇÕES DE PROTEÇÃO ORAL
COM SUBSTANTIVIDADE MELHORADA**

(30) Prioridade Unionista: 19/05/2005 US 11/133,098

(73) Titular(es): MCNEIL-PPC, INC.

(72) Inventor(es): PAULINE PAN

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006001319 de 15/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/123234 de 23/11/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES DE PROTEÇÃO ORAL COM SUBSTANTIVIDADE MELHORADA. A presente invenção refere-se as composições de proteção oral proporcionando substantividade melhorada a e para os tecidos e superfícies duras da cavidade oral.

Pi 0611523-3

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES DE PROTEÇÃO ORAL COM SUBSTANTIVIDADE MELHORADA**".

A presente invenção refere-se a composições de cuidado oral proporcionando substantividade melhorada a e para os tecidos e superfícies duras da cavidade oral.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os benefícios de manter a higiene oral são bem-entendidos. Os consumidores entendem os benefícios de tratamentos orais diários tais como a escovação dos dentes e o uso de enxaguantes bucais. Esses benefícios incluem a redução de cárie, placa e gengivite; o tratamento da hipersensibilidade; hálito refrescante; branqueamento dos dentes e remoção de manchas; remineralização dos dentes e similares. Um desejo crescente dos consumidores, se não um requerimento, é a necessidade de manter seus dentes por toda a vida. Os consumidores relatam tecidos orais saudáveis e "hálito refrescante" com um corpo e estilo de vida saudáveis. Uma ampla variedade de produtos de cuidado oral foi desenvolvida para ajudar na manutenção a curto prazo da boa higiene oral. Esses produtos distribuem vários agentes de benefício de cuidados orais aos tecidos mole e duro da cavidade oral de forma tal que, em geral, eles são tencionados para aplicação pelos próprios consumidores durante parte de suas rotinas diárias, e/ou são administrados por especialistas de higiene oral no curso do tratamento de administração.

Os tratamentos de cuidado oral mais freqüentemente usados no mundo ocidental são aqueles tratamentos que são administrados pelos próprios consumidores uma vez ou duas vezes por dia como parte de uma rotina diária. Exemplos de tais tratamentos incluem dentifrícios contendo, por exemplo, ativos antiplaca bacteriana e/ou ativos anti-cárie e enxaguantes bucais contendo ativos antibacterianos e/ou ativos refrescantes bucais. Uma necessidade contínua na nossa sociedade se refere aos produtos de cuidado oral capazes de proporcionar a manutenção de cuidado oral 24 horas contínua. Enquanto alguns dos tratamentos acima mencionados reivindicam benefícios terapêuticos estendidos ou prolongados após o tratamento inicial,

eles não atendem tipicamente as necessidades do consumidor no fornecimento de benefícios de tratamento terapêutico, profilático e/ou cosmético de longa duração substanciais. Como resultado, a única forma de conseguir a liberação de ativo sustentada tem sido o de periodicamente reaplicar o produto, ou de usar mecanismos de distribuição especiais tais como uma bandeja dental. Também, independentemente da aceitação comum e do uso de regimes orais diários prolongados, tais como escovação, enxágüe e fio-dental, sensação bucal matinal insatisfatória e mau-odor ainda são preocupações dos consumidores.

10 Existe uma necessidade para composições e métodos melhorados para distribuir agentes de benefício de cuidado oral para um consumidor em um período prolongado de tempo sem o requerimento de aplicação ou intervenção adicional após a aplicação inicial.

 Adicionalmente, existe uma necessidade para produtos de cuidado oral com uma sensação bucal a qual seja agradável e aceitável na cavidade oral por períodos prolongados de tempo. A sensação bucal aceitável é vantajosa uma vez que ela encoraja o uso do consumo regular. Sensação bucal de longa duração é reconhecida como um ato de balanceamento entre a substantividade, aderência e viscosidade. Produtos desejáveis requerem substantividade e viscosidade suficiente para capacitar a aplicação à cavidade oral, para aderir nos tecidos orais e para liberar os agentes de benefício de cuidado oral contidos em um período prolongado de tempo. Entretanto, a viscosidade não deve ser tão alta de forma que o consumidor possa sentir porções globulares do produto recentemente aplicado que não tenha se espalhado nos tecidos orais durante a aplicação. É desejável ter uma composição que capacite a fácil aplicação na cavidade oral, a formação de uma fina camada nos tecidos orais e um espalhamento uniforme nas bolsas e fissuras periodontais.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

30 A presente invenção se refere a composições de cuidado oral com substantividade melhorada, compreendendo:

 a) uma quantidade eficaz de um ativo de cuidado oral; e

b) uma quantidade eficaz de um agente intensificador de substantividade selecionado do grupo consistindo em composto de base de polissacarídeo de linhaça, composto de base de polissacarídeo de semente de tamarindo e suas misturas.

5 A presente invenção também se refere a métodos de uso de tais composições.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Conforme aqui utilizado, o termo "compreendendo" significa que a composição pode conter outros ingredientes os quais são compatíveis com a composição e os quais preferivelmente não rompam substancialmente as composições da presente invenção. O termo engloba os termos "consistindo em" e "consistindo essencialmente em".

A não ser que seja indicado de outra forma, todas as porcentagens e proporções aqui usadas são em peso da composição total. Todas as porcentagens em peso, a não ser que seja indicado de outra forma, são com base no peso de ativos. Todas as medições são a 25 °C, a não ser que seja designado de outra forma.

O termo "ativo de cavidade oral", conforme aqui utilizado, se refere a qualquer composição a qual tenha um benefício profilático, terapêutico ou cosmético seja diretamente na cavidade oral ou a qual seja absorvida através da cavidade oral, mas tenha seu benefício primário em outra parte. O termo "tratamento", conforme aqui utilizado, se refere ao processo de aplicação de uma substância na cavidade oral, em que aquela substância pode ou não compreender um ativo de cuidado oral, de forma que um benefício profilático, terapêutico ou cosmético seja alcançado.

O termo "cavidade oral", conforme aqui referido, se refere à cavidade dos lábios até a epiglote. Os "tecidos duros" compreendem tecidos tais como os dentes ou o suporte periodontal e similares e "tecidos moles" compreendem tecidos tais como a gengiva, a língua, as superfícies da cavidade bucal e similares. No escopo deste pedido os tecidos duro e mole da cavidade oral também devem ser considerados como compreendendo quaisquer dispositivos os quais são usados nesse ponto, por exemplo, den-

taduras, dentaduras parciais, tiras e similares.

O termo "substantivo" ou "substantividade", conforme aqui utilizado, é entendido por significar que quantidades suficientes da composição e/ou da cavidade oral são retidas ou são capazes de retenção na cavidade oral, de forma que elas possam ser percebidas pelo consumidor seja visualmente ou por sensação depois de decorrido certo período de tempo.

O termo "quantidade eficaz", conforme aqui referido, se refere a uma quantidade do agente ativo de cuidado oral e/ou do agente intensificador de substantividade que é suficiente para pelo menos reduzir ou aliviar a condição, sintoma ou doença sendo tratada, mas baixa o suficiente para evitar quaisquer efeitos colaterais.

Agente intensificador de substantividade

Um componente da presente invenção é um agente intensificador de substantividade. O ativo do agente intensificador de substantividade é selecionado de um grupo consistindo em ou consistindo essencialmente em extratos de linhaça, extratos de semente de tamarindo e suas misturas.

Extrato de linhaça ou composto a base de polissacarídeo

Em uma modalidade da presente invenção, o agente intensificador de substantividade se refere a extratos e/ou polissacarídeos do tipo os quais estão presentes na linhaça e possui propriedades reológicas e de superfície química as quais o tornam substantivos e/ou úteis para aumentar a substantividade. Certas modalidades da presente invenção incorporam polissacarídeos de linhaça solúveis em água.

Esses polissacarídeos são diretamente obteníveis da linhaça por uma simples extração. Uma forma de obter os referidos polissacarídeos, os quais serão descritos em maiores detalhes abaixo, conseqüentemente é dissolver diretamente os polissacarídeos da linhaça através de água, mas é claro que a invenção não está limitada a tal modalidade. Qualquer fração polissacarídica com a composição correspondente ou essencialmente similar e obtível de qualquer outra forma, mesmo sinteticamente, é útil para propósitos da presente invenção. Dessa forma, alternativamente, os polissacarídeos podem ser extraídos, ou a sua porção principal, da linhaça através de

água em combinação com outros solventes, por exemplo, etanol (por exemplo, até 70% de etanol em água) ou mesmo completamente com solventes diferentes de água, com a condição de que as referidas combinações ou outros solventes dissolvem essencialmente os mesmos polissacarídeos que água. Medidas convencionais podem ser usadas para remover qualquer excesso de solvente.

Certas modalidades da presente invenção incorporam polissacarídeos de linhaça na forma de uma solução aquosa com uma viscosidade na faixa de 1 – 30 centipoise ou, opcionalmente, 2 – 10 centipoise (Brookfield RTV, pino N° 5, 10 rpm, 25°C).

A concentração do polissacarídeo de linhaça nas composições de cuidado oral da presente invenção pode variar de cerca de 0,1 até cerca de 15% ou, opcionalmente, de cerca de 1% até cerca de 8% em peso da composição de cuidado oral. Soluções de polissacarídeo de linhaça estão disponíveis da Sinclair Pharma sob o nome comercial Salinum®, ou da Rita Corporation sob o nome comercial Sensiline®.

Certas modalidades da presente invenção incorporam soluções de polissacarídeo/extrato de linhaça contendo sais inorgânicos (por exemplo, cloreto de sódio e bicarbonato de potássio) tipicamente presentes na saliva humana. O nível total de tais sais pode variar até cerca de 3 mg por mL de água.

Informação adicional envolvendo as propriedades reológicas de extratos de linhaça/polissacarídeos pode ser encontrada em K. Wannerberger (1990) Unconventional Sources for Food and Feed, Food Technology Series, the University of Lund, S-221 00 Lund. Discussão adicional de extratos de linhaça pode ser encontradas na Patente Americana No. 5.260.282, de Attstrom et al, aqui incorporada por referência na sua totalidade.

Extrato de semente de tamarindo ou composto a base de polissacarídeo

Em uma modalidade da presente invenção, o agente intensificador de substantividade se refere a extratos e/ou polissacarídeos do tipo os quais estão presentes em semente de tamarindo (*Tamarindus indica*) e possuem propriedades reológicas e de química de superfície as quais o tornam

substantivos e/ou úteis para aumentar a substantividade. Certas modalidades da presente invenção incorporam polissacarídeos de semente de tamarindo solúveis em água.

Esses polissacarídeos são diretamente obteníveis da semente de tamarindo por um processo de extração e purificação descrito na Patente Americana No. 6.056.950, de Saettone *et al*, incorporada aqui por referência na sua totalidade. Extratos de semente de tamarindo são ainda discutidos na Patente Americana No. 3.399.189, para Gordon, aqui incorporada por referência na sua totalidade.

A concentração do polissacarídeo da semente de tamarindo nas composições de cuidado oral da presente invenção pode variar de cerca de 0,1% até cerca de 15% ou, opcionalmente, de cerca de 1% até cerca de 8% em peso da composição de cuidado oral. Preparações contendo polissacarídeo de semente de tamarindo são comercialmente disponíveis sob a marca comercial GLYLOID®, um produto da Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

Agentes ativos de cuidado oral

As composições da presente invenção compreendem pelo menos um agente ativo de cuidado oral. Agentes ativos de cuidado oral da presente invenção podem ser selecionados do grupo incluindo agentes antimicrobianos, agentes dessensibilizantes, agentes branqueadores de dente, agentes antimancha, agentes antitártaro, agentes antiplaca, fontes de íons fluoreto, agentes fortificantes de dente, nutrientes, antioxidantes, antagonistas H-2 e suas misturas. O agente ativo de cavidade oral pode compreender de cerca de 0,01% até cerca de 15% em peso do veículo. A seguir está uma lista não exclusiva de agentes ativos de cuidado oral que podem ser usados na presente invenção:

1. Ativos branqueadores de dente.

Ativos branqueadores de dente podem ser incluídos no agente de benefício de cuidado oral da presente invenção. Os ativos adequados para branqueamento incluem, mas não estão limitados, a peróxidos, cloretos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos e suas combinações. Compostos de peróxido adequados incluem peróxido de hidrogênio, peróxi-

do de cálcio, peróxido de carbamida e suas misturas. Cloretos de metal adequados incluem, mas não estão limitados, a cloreto de cálcio, cloreto de bário, cloreto de magnésio, cloreto de lítio, cloreto de sódio e cloreto de potássio. Ativos branqueadores adicionais podem ser os sais de hipoclorito e dióxido de cloro. Misturas dos ativos branqueadores de dentes também podem ser usadas.

2. Agentes antitártaro.

Agentes antitártaro conhecidos para uso em produtos de cuidado dental incluem, mas não estão limitados, a pirofosfatos, fosfatos lineares com 4 ou mais unidades repetidas, polifosfonatos e suas misturas. Íons pirofosfato distribuídos aos dentes são derivados dos sais de pirofosfato. Os sais de pirofosfato estão descritos em maiores detalhes em Kirk & Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Terceira Edição, Volume 17, Wiley-Interscience Publishers (1982). Agentes que podem ser usados no lugar de ou em combinação com sais de pirofosfato incluem, mas não estão limitados, a tais materiais conhecidos como polímeros aniônicos sintéticos incluindo poliacrilatos e copolímeros do anidrido ou ácido maléico e éter metilvinílico, conforme descrito, por exemplo, na Patente Americana No. 4.627.977, para Gaffar *et al.*, aqui incorporado por referência; assim como, por exemplo, ácido poliaminopropoano (AMPS), citrato de zinco triidratado, polifosfatos lineares (por exemplo, tripolifosfato; hexametáfosfato), difosfonatos (por exemplo, etano-1-hidróxi-1,1-difosfonato, 1-azacicloeptano-1,1-difosfonato), polipeptídeos (tais como ácidos poliaspártico e poliglutâmico) e suas misturas. Outros agentes antitártaro incluem policarboxilatos; poliepoxissuccinatos; ácido etilenodiaminotetracético; alquildifosfonatos lineares; ácidos carboxílicos lineares; citrato de zinco sódico, ácido nitrilotriacético e compostos relacionados e misturas suas. Uma discussão mais detalhada de agentes anti-tártato adequados pode ser encontrada na Patente Americana No. 6.682.722, para Majeti, aqui incorporada por referência na sua totalidade.

3. Fonte de íon fluoreto.

Fontes de íons fluoreto são bem-conhecidas para uso em composições de cuidado oral como agentes anti-cárie. Íons fluoreto estão conti-

dos em uma variedade de composições de cuidado oral para esse propósito. Uma ampla variedade de materiais que resultam em íons fluoreto pode ser empregada como fontes de fluoreto solúvel nos géis aquosos presentes. Exemplos de materiais que resultam em íons fluoreto adequados incluem, mas não estão limitados, a fluoreto de sódio, fluoreto estanoso, monofluorofosfato de sódio e suas misturas. Em certas modalidades, as composições presentes proporcionam de cerca de 50 ppm até 10.000 ppm, mais preferivelmente de cerca de 100 até 3.000 ppm de íons fluoreto.

4. Agentes antimicrobianos.

Agentes de benefício de cuidado oral adequados aqui também incluem agentes antimicrobianos. Agentes antimicrobianos são conhecidos pelas pessoas versadas na técnica e incluem, mas sem limitação, a agentes catiônicos, agentes não-catiônicos e sais de íons metálicos. Tais agentes podem incluir mas, novamente, não estão limitados, a 5-cloro-2-(2,4-diclorofenóxi)-fenol, comumente referido como triclosan, conforme descrito em *The Merck Index*, 11^a ed. (1989), pp. 1529 (entrada no. 9573); ácido ftálico e seus sais, ácido monopertálico substituído e seus sais e ésteres, opcionalmente, monoperóxiftalato de magnésio, clorexidina (Índice Merck No. 2090), alexidina (Índice Merck No. 222; hexetidina (Índice Merck No. 4624); sanguinarina (Índice Merck No. 8320); cloreto de benzalcônio (Índice Merck No. 1066); salicilanilida (Índice Merck No. 8299); brometo de domifen (Índice Merck No. 3411), cloreto de cetilpiridínio (CPC) (Índice Merck No. 2024; cloreto de tetradecilpiridínio (TPC); cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio (TDEPC); octenidina, delmopinol, octapino e outros derivados de piperidina; preparações de nicina; agentes de íon zinco/estanoso; antibióticos tais como augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina e metronidazol; e análogos e sais dos acima; óleos essenciais incluindo timol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitiol, salicilato de metila, eucaliptol, mentol, catecol (particularmente 4-alilcatecol) e suas misturas; peróxido de hidrogênio; nanoquitosana, sais de metal de cloreto e misturas de qualquer um ou todos acima. Em certas modalidades, os agentes antimicrobianos incluem cloreto de cetilpiridínio, triclosan e suas misturas. Em certas modalidades, o agente antimi-

crobiano compreende de cerca de 0,05% até cerca de 3%, opcionalmente de cerca de 0,1% até cerca de 1,5% em peso da composição de cuidado oral.

5. Agentes antiinflamatórios

5 Agentes antiinflamatórios também podem estar presentes nas composições da presente invenção. Tais agentes podem incluir, mas não estão limitados, a agentes antiinflamatórios não-esteroidais (ou AINES) tais como cetorolac, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, cetoprofeno, piroxicam e ácido meclofenâmico. O uso de AINES, tais como cetorolac, são reivindicados na Patente Americana No. 5.626.838, para Cavanaugh. Ali descritos estão os métodos de prevenção e/ou tratamento de carcinoma de célula escamosa recorrente da cavidade oral ou orofaringe pela administração tópica à cavidade oral ou orofaringe de uma quantidade efetiva de um AINES. Também úteis são os inibidores da cox-2 tais como celecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, rofecoxib ABT-963 (2-(3,4-difluorfenil)-4-(3-hidróxi-3-metil-1-butóxi)-5-[4-metilsulfonil]fenil-3(2H)-piridazinona; descrita no Pedido de Patente PCT No. WO 00/24719) aqui incorporado por referência, ou meloxicam e misturas de qualquer um e/ou todos os acima. Um composto da presente invenção também pode ser vantajosamente usado na combinação terapêutica com um promedicamento de um inibidor seletivo da COX-2, por exemplo parecoxib.

6. Nutrientes.

Nutrientes podem melhorar a condição da cavidade oral e podem ser incluídos nas composições da presente invenção. Nutrientes incluem minerais, vitaminas, suplementos nutricionais e suas misturas.

25 Minerais que podem ser incluídos com as composições da presente invenção incluem, mas não estão limitados, a cálcio, fósforo, fluoreto, zinco, manganês, potássio e suas misturas. Esses minerais estão relevados em *Drug Facts and Comparisons* (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., © 1997, pp10-17.

30 Vitaminas podem ser incluídas com minerais ou usadas separadamente. Vitaminas incluem vitaminas C e D; tiamina; riboflavina; pantotenato de cálcio; niacina; ácido fólico; nicotinamida; piridoxina; cianocobalamina;

ácido para-aminobenzóico; bioflavonóides; e suas misturas. Tais vitaminas são descritas em *Drug Facts and Comparisons* (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., © 1997, pp. 3-10.

Suplementos nutricionais incluem aminoácidos, lipotrópicos, óleo de peixe, produtos protéicos, polímeros de glicose, óleo de milho, óleo de cártamo, triglicerídeos de cadeia média e suas misturas, conforme descrito em *Drug Facts and Comparisons* (loose leaf drug information service), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., © 1997, pp. 54-54e. Aminoácidos incluem, mas não estão limitados, a L-triptofano, L-lisina, metionina, treonina, levocartinina ou L-cartinina e suas misturas. Lipotrópicos incluem, mas não estão limitados, a colina, inositol, betaína, ácido linoléico, ácido linolênico e suas misturas. Óleo de peixe contém grandes quantidades de ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (N-3), ácido eicosapentaneóico e ácido docosaexaenóico.

15 7. Enzimas

Uma enzima individual ou uma combinação de várias enzimas compatíveis pode ser incluída nas composições da presente invenção. Enzimas são catalisadores biológicos de reações químicas em sistemas vivos. Enzimas combinam com os substratos nos quais elas agem formando um complexo enzima-substrato intermediário. Esse complexo é, a seguir, convertido em um produto reacional e em uma enzima liberada a qual continua sua função enzimática específica.

Enzimas proporcionam vários benefícios quando usadas na cavidade oral. Proteases quebram proteínas salivares as quais são absorvidas na superfície do dente e formam a película/ a primeira camada de placa. Proteases, juntamente com lipases, destroem bactérias pela lise de proteínas e lipídeos, os quais formam o componente estrutural das paredes celulares e membranas bacterianas. Dextranases quebram a estrutura esquelética orgânica produzida pela bactéria que forma a matriz para adesão bacteriana. Proteases e amilases, não somente apresentam a formação de placa, mas também previnem o desenvolvimento de cálculo pela quebra do complexo proteína-carboidrato que se liga ao cálcio, prevenindo a mineralização.

Enzimas úteis na presente invenção incluem, mas não estão limitadas, a qualquer uma das proteases comercialmente disponíveis, glucanoidrolases, endoglicosidades, amilases, mutanases, lipases e mucinases ou suas misturas compatíveis. Certas modalidades da presente invenção incorporam proteases, dextranases, endoglicosidades e mutanases. Outras modalidades incorporam papaína, endoglicosidade ou uma mistura de dextranase e mutanase.

8. Antioxidantes

Antioxidantes são geralmente reconhecidos como úteis nas composições da presente invenção. Antioxidantes são descritos nos textos tais como Cadenas e Packer, *The Handbook of Antioxidants*, © 1996 por Marcel Dekker, Inc. Antioxidantes que podem ser incluídos nas composições da presente invenção incluem, mas não estão limitados, a vitamina E, ácido ascórbico, ácido úrico, carotenóides, vitamina A, avenantramida, flavonóides e polifenóis, antioxidantes herbáceos, melatonina, aminoindóis, ácidos lipóicos e suas misturas.

9. Anestésicos.

Agentes anestésicos locais adequados para uso na prática dessa invenção incluem amidas e ésteres. Exemplos das amidas são lidocaína, prilocaína, mepivacaína, bupivacaína, dibucaína e etidocaína. Ésteres incluem procaína, tetracaína, propoxicaína, cloroprocaína, benzocaína, picrato de butamen, cocaína, hexilcaína, piperocaína, oxiprocaína e proparacaína. Outros anestésicos locais adequados para uso na prática dessa invenção incluem ciclometicaína, dimetisoquin, cetocaína, diperodon, diclonina e pramoxina, todos tipicamente administrados na forma de sais de sulfato ou cloridrato de adição de ácido.

Os sais de adição de ácido dos agentes anestésicos adequados para a presente invenção incluem quaisquer sais orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis não-tóxicos, os quais em certas modalidades são não-salicilato. Sais inorgânicos típicos são os haletos de hidrogênio, especialmente os cloridratos, carbonatos, boratos, fosfatos, sulfatos, hidrogenossulfatos, bromidratos, nitratos, sulfetos e arsenatos. Sais orgânicos típi-

cos são sais de ácidos mono- e policarboxílicos tais como o citrato, tartarato, malato, cinamato, oxalato, formiato, succinato e ftalatos. A forma de base e a forma de sal de um agente anestésico adequado incorporado na presente composição deve ser preferivelmente diferente dos agentes anestésicos para alcançar uma duração máxima do efeito anestésico combinado. O termo "diferente" quando usado com referência a um agente anestésico, significa que a forma de sal em qualquer combinação não é um sal da forma de base usado na dada combinação.

Além dos componentes descritos acima, as presentes composições podem compreender componentes adicionais, os quais são descritos nos seguintes parágrafos.

Veículo oralmente aceitável

O veículo oralmente aceitável compreende um ou mais diluentes de enchimento sólido ou líquido compatíveis ou substâncias encapsuladoras as quais são adequadas para administração oral tópica. Por "compatível", conforme aqui utilizado, se entende que os componentes da composição são capazes de ser unidos sem interação de uma forma a qual deve substancialmente reduzir a estabilidade e/ou eficácia das composições.

Os veículos ou excipientes da presente invenção podem incluir os componentes usuais e convencionais de dentifrícios (incluindo géis não-abrasivos e géis para aplicação subgengival), enxaguantes bucais, borrifos bucais, gomas de mascar, comprimidos de mascar, balas de mascar, filmes comestíveis e/ou bioadesivos e pastilhas (incluindo de hálito de hortelã) como maus completamente descritos a seguir.

A escolha de um veículo para ser usado é basicamente determinada pela forma que a composição deve ser introduzida na cavidade oral. Se uma pasta de dente (incluindo géis de dente, etc.) é para ser usado, então um "veículo de pasta de dente" é escolhido (por exemplo, materiais abrasivos, agentes espumantes, aglutinantes, umectantes, flavorizantes e agentes adoçantes, etc.) conforme descritos, por exemplo, na Patente Americana no. 3.988.433, para Benedict, aqui incorporada por referência. Se um enxaguante bucal é para ser usado, então um "veículo de enxaguante bucal"

é escolhido (por exemplo, água, agentes flavorizantes e adoçantes, etc.) conforme descrito, por exemplo, na Patente Americana No. 3.988.433 para Benedict. Semelhantemente, se u borrifo bucal é para ser usado, então um "veículo de borrifo bucal" é escolhido ou uma pastilha é para ser usada, então um "veículo de pastilha" é escolhido (por exemplo, uma base de bala), bases de bala sendo descritas, por exemplo, na Patente Americana No. 4.083.955, para Grabenstetter et al, aqui incorporada por referência; se uma goma de mascar é para ser usada, então um "veículo de goma de mascar" é escolhido "por exemplo, base de goma, agentes flavorizantes e adoçantes), conforme descrito, por exemplo, na Patente Americana No. 4.083.955, para Grabenstetter et al. Se um sachê é para ser usado, então um "veículo de sachê" é escolhido (por exemplo, bolsa de sachê, agentes flavorizantes e adoçantes). Se um gel subgengival é para ser usado (para distribuição de ativos nas bolsas periodontais ou ao redor das bolsas periodontais), então um "veículo de gel subgengival" é escolhido conforme descrito, por exemplo, nas Patentes Americanas Nos. 5.198.220 e 5.242.910, e respectivamente ambas para Damani, ambas as quais são aqui incorporadas por referência. Veículos adequados para a preparação de composições da presente invenção são bem-conhecidos na técnica. Sua seleção dependerá de considerações secundárias como gosto, custo e estabilidade de prateleira, etc.

As composições da presente invenção podem estar na forma de géis não-abrasivos, incluindo géis subgengivais, os quais podem ser aquosos ou não-aquosos. Géis aquosos geralmente incluem um agente de espessamento (de cerca de 0,1% até cerca de 20%), um umectante (de cerca de 10% até cerca de 55%), um agente flavorizante (de cerca de 0,04% até cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% até cerca de 3%), um agente corante (de cerca de 0,01% até cerca de 0,5%) e o balanço de água. As composições podem compreender um agente anticáries (de cerca de 0,05% até cerca de 0,3% como íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% até cerca de 13%).

Em certas modalidades, as composições da referida invenção também podem estar na forma de dentifrícios, tais como pastas de dente,

géis de dente e pós de dente. Componentes de tais pastas de dente e géis de dente incluem um ou mais de um abrasivo dental (de cerca de 6% até cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,5% até cerca de 10%), um agente de espessamento (de cerca de 0,1% até cerca de 5%), um umectante (de cerca de 10% até cerca de 55%), um agente flavorizante (de cerca de 0,04% até cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% até cerca de 3%), um agente corante (de cerca de 0,01% até cerca de 0,5%) e água (de cerca de 2% até cerca de 45%). Tal pasta de dente ou gel de dente pode também incluir um ou mais dos agentes anti-cárie (de cerca de 0,05% até cerca de 0,3% como íon fluoreto) e um agente anti-cálculo (de cerca de 0,1% até cerca de 13%). Pós de dente, é claro, contêm substancialmente todos os componentes não-líquidos.

Outras modalidades estão na forma de enxaguantes bucais, incluindo borrifos bucais. Componentes de tais enxaguantes bucais e borrifos bucais tipicamente incluem um ou mais de água (de cerca de 45% até cerca de 95%), etanol (de cerca de 0% até cerca de 25%), um umectante (de cerca de 0% até cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,01% até cerca de 7%), um agente flavorizante (de cerca de 0,04% até cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% até cerca de 3%) e um agente corante (de cerca de 0,001% até cerca de 0,5%). Tais enxaguantes bucais e borrifos bucais também podem incluir um ou mais de um agente anti-cárie (de cerca de 0,05% até cerca de 0,3% como íon fluoreto) e um agente anticálculo (de cerca de 0,1% até cerca de 3%).

Ainda outras modalidades estão na forma de soluções dentais incluindo fluidos de irrigação. Componentes de tais soluções dentais geralmente incluem um ou mais de água (de cerca de 90% até cerca de 99%), conservante (de cerca de 0,01% até cerca de 0,5%), agente de espessamento (de cerca de 0% até cerca de 5%), agente flavorizante (de cerca de 0,04% até cerca de 2%), agente adoçante (de cerca de 0,1% até cerca de 3%) e tensoativo (de 0% até cerca de 5%).

Modalidades de composição de goma de mascar tipicamente incluem uma ou mais de uma base de goma (de cerca de 50% até cerca de

99%), um agente flavorizante (de cerca de 0,4% até cerca de 2%) e um agente adoçante (de cerca de 0,01% até cerca de 20%).

O termo "pastilha", conforme aqui utilizado, inclui: hálito de hortelã, trociscos, pastilhas, microcápsulas e formas sólidas de rápida dissolução incluindo formas liofilizadas (bolos, wafers, filmes finos, comprimidos) e formas de sólidos de rápida dissolução incluindo comprimidos compressos. O termo "forma sólida de rápida dissolução", conforme aqui utilizado, significa que a forma de dosagem sólida se dissolve em menos do que cerca de 60 segundos, preferivelmente em menos do que cerca de 15 segundos, mais preferivelmente em menos do que cerca de 5 segundos, depois de colocar a forma de dosagem sólida na cavidade oral. Formas sólidas de rápida dissolução estão descritas nas Patentes Americanas Nos. 4.642.903 para Daviers, 4.946.684 para Blank et al., 4.305.502 para Bredal, 4.371.516 para Gregory et al., 5.188.825 para Iles et al., 5.215.756 para Gole et al., 5.298.261 para Peibly et al., 3.882.228 para Boncey et al., 4.687.662 para Schobel, cada uma das quais são aqui incorporadas por referência.

Pastilhas incluem sólidos em forma discóide compreendendo um agente terapêutico em uma base flavorizada. A base pode ser uma bala de açúcar dura, gelatina glicerinada ou uma combinação de açúcar com mucilagem suficiente para proporcioná-la forma. Essas formas de dosagem estão geralmente descritas em Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Ed., Vol. 11, Capítulo 92, 1995. Composições de pastilha (do tipo comprimido comprimido) tipicamente incluem um ou mais enchimentos (açúcar compressível), agentes flavorizantes e lubrificantes. Microcápsulas do tipo aqui contemplado estão descritas na Patente Americana No. 5.370.864, Peterson et al.

Modalidades de filme comestível ou bioadesivo incluem, mas não estão limitadas, a tais modalidades de filme como aquelas descritas nas Patentes Americanas Nos. 6.596.298 para Leung et al., 6.419.903 para Xu et al. e 6.656.493 para Dzija et al, cada uma das quais é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

Tipos de veículos ou excipientes de cuidado oral os quais podem

ser incluídos nas composições da presente invenção, juntamente com exemplos não-limitantes específicos, são discutidos nos parágrafos a seguir.

Abrasivos

Abrasivos dentais úteis nos veículos tópicos, orais das composições da referida invenção incluem muitos materiais diferentes. O material selecionado deve ser um o qual seja comparável com compatível na composição de interesse e não abrase excessivamente a dentina. Abrasivos adequados incluem, mas não estão limitados, a géis incluindo sílica e precipitados, polimetáfosfato de sódio insolúvel, alumina hidratada, carbonato de cálcio, ortofosfato dicálcico diidratado, pirofosfato de cálcio, fosfato tricálcico, polimetáfosfato de cálcio e materiais abrasivos resinosos tais como produtos de condensação particulados de uréia e formaldeído. Outra classe de abrasivos para uso nas presentes composições são as resinas polimerizadas termoajustáveis particuladas conforme descrito na Patente Americana No. 3.070.510 para Cooley & Grabenstetter, aqui incorporada por referência. Resinas adequadas incluem, por exemplo, melaminas, fenólicos, uréias, melamina-uréias, melamina-formaldeídos, uréia-formaldeído, melamina-uréia-formaldeídos, epóxidos reticulados e poliésteres de ligação cruzada. Abrasivos dentais de sílica de vários tipos são preferidos devido aos seus únicos benefícios de limpeza dental excepcional e desempenho de polimento sem abrasar indevidamente o esmalte ou dentina do dente. Os materiais de polimento abrasivos de sílica aqui, assim como outros abrasivos, geralmente têm um tamanho de partícula médio variando entre cerca de 0,1 até cerca de 30 microns, e preferivelmente de cerca de 5 até cerca de 15 microns. O abrasivo pode ser sílica ou sílica géis precipitadas tais como os xerogéis de sílica descritos em Pader et al., Patente Americana No. 3.538.230, e DiGiulio, Patente Americana No. 3.862.307, cada uma das quais são aqui incorporadas por referência. Certas modalidades incorporam os xerogéis de sílica comercializados sob o nome comercial "Syloid", pela W. R. Grace & Company, Davison Chemical Division. Outras modalidades incorporam materiais de sílica precipitados tais como aqueles comercializados pela J. M. Huber Corporation sob o nome comercial Zeodent®, particularmente as sílicas car-

regando a designação Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 e Zeodent® 129. Os tipos de abrasivos dentais de sílica úteis nas pastas de dente da presente invenção são adicionalmente descritos em maiores detalhes em Wason, Patente Americana No. 4.340.583, e na Patente Americana No. 5.603.920, Patente Americana No. 5.589.160, Patente Americana No. 5.658.553, e Patente Americana No. 5.651.958, comumente atribuída a Rice, cada uma das quais são aqui incorporadas por referência.

Misturas dos abrasivos acima também podem ser usadas tais como misturas dos vários graus de abrasivos de sílica Zeodent® listados acima. A quantidade total de abrasivo em composições dentífricas da referida invenção podem, opcionalmente, variar de cerca de 6% até cerca de 70% em peso; pastas de dente opcionalmente contêm de cerca de 10% até cerca de 50% de abrasivos, por peso de composição. Em certa solução, modalidades da composição de borrifo bucal, enxaguante bucal e gel não-abrasivo da referida invenção, abrasivos não estão tipicamente presentes.

Tensoativos

As presentes composições também podem compreender tensoativos, também comumente referidos como espumantes ou agentes detergentes. Tensoativos adequados são aqueles os quais são razoavelmente estáveis e espumam através de uma ampla faixa de pH. O tensoativo pode ser aniônico, não-iônico, anfotérico, zwitteriônico, catiônico ou misturas suas.

Tensoativos aniônicos úteis aqui incluem, mas não estão limitados, aos sais solúveis em água ou alquilsulfatos com de 8 a 20 átomos de carbono no radical alquila (por exemplo, alquilsulfato de sódio) e os sais solúveis em água de monoglicerídeos sulfonados de ácidos graxos com de 8 a 20 átomos de carbono. Laurilsulfato de sódio e monoglicerideossulfonatos de coco sódicos são exemplos de tensoativos aniônicos desse tipo. Outros tensoativos não-iônicos adequados são sarcosinatos, tais como lauroilsarcosinato de sódio, tauratos, laurilsulfoacetato de sódio, lauroilisetionato de sódio, lauretcarboxilato de sódio e dodecilbenzenossulfonato de sódio. Misturas de tensoativos aniônicos também podem ser empregadas. Muitos tensoativos aniônicos adequados são descritos por Agricola et al., Patente Ameri-

cana No. 3.959.458, aqui incorporada por referência. A presente invenção tipicamente compreende um tensoativo aniônico em um nível de cerca de 0,025% até cerca de 9%, opcionalmente de cerca de 0,05% até cerca de 5%, ou opcionalmente, de cerca de 0,1% até cerca de 1%.

5 Certas modalidades da presente invenção contêm tensoativos selecionados do grupo consistindo em tensoativos de sarcosinato, tensoativos de isetionato, tensoativos de taurato e suas misturas. Sais de metais alcalinos ou de amônio desses tensoativos podem ser opcionalmente usados. Algumas modalidades da presente invenção incorporam sais de sódio e
10 potássio dos seguintes: lauroilsarcosinato, miristoilsarcosinato, palmitoilsarcosinato, estearoilsarcosinato e oleoilsarcosinato. O tensoativo pode estar presente nas composições da presente invenção de cerca de 0,1% até cerca de 2,5%, opcionalmente, de cerca de 0,3% até cerca de 2,5% ou, opcionalmente, de cerca de 0,5% até cerca de 2,0% em peso da composição total.

15 Tensoativos catiônicos úteis são amplamente definidos como derivados dos compostos de amônio quaternários alifáticos com uma cadeia alquila longa contendo de cerca de 8 até 18 átomos de carbono, tais como cloreto de lauriltrimetilamônio; cloreto de cetilpiridínio; brometo de cetiltrimetilamônio; cloreto de diisobutilfenoxietildimetilbenzilamônio; nitrito de alquiltrimetilamônio de coco; fluoreto de cetilpiridínio; etc. Compostos adequados
20 são os fluoretos de amônio quaternários descritos na Patente Americana No. 3.535.421, de 20 de outubro de 1970, para Briner et al., aqui incorporada por referência, onde os referidos fluoretos de amônio quaternários têm propriedades detergentes. Certos tensoativos catiônicos também podem agir como
25 germicidas nas composições aqui descritas. Tensoativos catiônicos tais como clorexidina, embora adequados para uso na atual invenção, não estão contidos em certas modalidades.

Tensoativos não-iônicos adequados para uso nas composições da presente invenção podem ser amplamente definidos como compostos
30 produzidos pela condensação de grupos de óxido de alquilenos (hidrofílicos na natureza) com um composto hidrofóbico orgânico o qual pode ser alifático ou alquilaromático na natureza. Exemplos de tensoativos não-iônicos ade-

quados incluem, mas não estão limitados, a plurônicos, condensatos de óxi-
do de polietileno de alquilfenóis, produtos derivados da condensação de óxi-
do de etileno com o produto reacional de óxido de propileno e etilenodiami-
na, condensatos de óxido de etileno de álcoois alifáticos, óxidos de amina
5 terciária de cadeia longa, óxidos de fosfina terciária de cadeia longa, dial-
quilsulfóxidos de cadeia longa e misturas de tais materiais.

Tensoativos sintéticos zwitteriônicos úteis na presente invenção
podem ser amplamente descritos como derivados de compostos de amônio
quaternário alifático, fosfônio e sulfônio, nos quais os radicais alifáticos po-
dem ser de cadeia linear ou ramificada, e em que um dos substituintes alifá-
10 ticos contém de cerca de 8 a 18 átomos de carbono e um contém um grupo
solubilizante em água aniônico, por exemplo, carbóxi, sulfonato, sulfato, fos-
fato ou fosfonato. Tensoativos de betaína adequados são descritos na Pa-
tente Americana No. 5.180.577 para Polefka et al., aqui incorporada por refe-
rência. Alquildimetilbetaínas típicas incluem, mas não estão limitadas, a de-
15 cilbetaína ou 2-(N-decil-N,N-dimetilamônio)acetato, cocobetaína ou 2-(N-
coc-N,N-dimetilamônio)acetato, miristilbetaína, palmitilbetaína, laurilbetaína,
cetilbetaína, cetilbetaína, estearilbetaína, etc e misturas suas. As amidobeta-
ínas são exemplificadas por cocoamidoetilbetaína, cocoamidopropilbetaína,
20 lauramidopropilbetaína e similares e misturas suas. Certas modalidades da
presente invenção incorporam cocoamidopropilbetaína ou lauramidopropil-
betaína ou suas misturas.

Agentes quelantes

Outro agente opcionalmente útil é um agente quelante tal como
25 ácido tartárico e sais farmaceuticamente aceitáveis seus, ácido cítrico e ci-
tratos de metal alcalino e misturas suas.

Certas modalidades incorporam citrato de sódio e/ou potássio
como os citratos de metal alcalino. Também útil é uma combinação de ácido
cítrico/citrato de metal alcalino. Outras modalidades incorporam sais de me-
tal alcalino do ácido tartárico. Adequados para o uso aqui são o tartarato dis-
30 sódico, tartarato dipotássico, tartarato de potássio sódico, hidrogenotartarato
sódico, hidrogenotartarato de potássio e suas misturas. As quantidades de

agente quelante adequadas para uso na presente invenção são de cerca de 0,1% até cerca de 2,5%, preferivelmente de cerca de 0,5% até cerca de 2,5% e, mais preferivelmente, de cerca de 1,0% até cerca e 2,5%. O agente quelante do sal de ácido tartárico pode ser usado sozinho ou em combinação com outros agentes quelantes opcionais.

Outros agentes quelantes opcionais podem ser usados. Esses agentes quelantes podem ter uma constante de ligação de cálcio de cerca de 10(1) até 10(5) fornecem limpeza com reduzida formação de placa e cálculo.

Ainda outro grupo possível de agentes quelantes adequados para uso na presente invenção são os policarboxilatos poliméricos aniônicos. Tais materiais são bem-conhecidos na técnica, sendo empregados na forma de seus ácidos livres ou sais de amônio ou de metal alcalino (por exemplo, potássio e preferivelmente sódio) solúveis em água parcialmente ou completamente neutralizados. Úteis aqui são copolímeros 1:4 até 4:1 de anidrido ou ácido maléico com outro monômero insaturado etilenicamente polimerizável, preferivelmente éter metilvinílico (metoxietileno) com um peso molecular (PM) de cerca de 30.000 até cerca de 1.000.000. Esses copolímeros estão disponíveis, por exemplo, como Gantrez AN 139 (PM 500.000), AN 119 (PM 250.000) e preferivelmente S-97 de grau farmacêutico (PM 70.000), da GAF Chemicals Corporation.

Outros policarboxilatos poliméricos operativos incluem aqueles tais como os copolímeros 1:1 de anidrido maléico com acrilato de etila, hidroxietilmetacrilato, N-vinil-2-pirrolidona ou etileno, o último estando disponível por exemplo, como Ema da Monsanto No. 1103, PM 10.000 e EMA grau 61, e copolímeros 1:1 de ácido acrílico com metila ou hidroxietilmetacrilato, acrilato de metila ou etila, éter isobutilvinílico ou N-vinil-2-pirrolidona.

Policarboxilatos poliméricos operativos adicionais estão descritos na Patente Americana No. 4.138.477 para Gaffar e na Patente Americana No. 4.183.914 para Gaffar et al, cada uma das quais são incorporadas por referência, e incluem copolímeros de anidrido maléico com estireno, isobutileno ou éter etilvinílico; ácidos poliacrílico, politacônico e polimaléico; e

oligômeros sulfoacrílicos de PM tão baixo quanto 1.000 disponível como Uniroyal ND-2.

Agentes de espessamento

5 Agentes de espessamento também podem ser incorporados nas composições da presente invenção, conforme necessário. Agentes de espessamento adequados incluem, mas não estão limitados, a polímeros de carboxivinila, carragenina, hidroxietilcelulose, laponita e sais solúveis em água ou éteres de celulose tais como carboximetilcelulose sódica, carboximetilhidroxietilcelulose sódica e suas misturas. Gomas naturais tais como goma karaya, goma xantana, goma arábica, goma de tragacanto e suas misturas também podem ser usadas. Silicato de alumínio e magnésio coloidal ou sílica finamente dividida pode ser usada como parte do agente de espessamento para melhorar adicionalmente a textura.

15 Agentes de espessamento ou geleificantes úteis também incluem em uma classe de homopolímeros do ácido acrílico reticulados com um alquiléter do pentaeritritol ou um alquiléter da sacarose, ou carbômeros. Carbômeros são comercialmente disponíveis de B. F. Goodrich como a série de Carbopol[R]. Certas modalidades incluem Carbopols incluem Carbopol 934, 940, 941, 956 e suas misturas.

20 Copolímeros dos monômeros de lactídeo e glicolídeo, o copolímero com o peso molecular na faixa de cerca de 1.000 até cerca de 120.000 (média de número) são úteis para a distribuição de ativos nas bolsas periodontais ou ao redor das bolsas periodontais como um "veículo de gel sublingual". Esses polímeros estão descritos nas Patentes Americanas Nos. 25 5.198.220 e 5.242.910, ambos respectivamente para Damani, e Patente Americana No. 4.443.430, para Mattei, cada uma das quais sendo aqui incorporadas por referência.

30 Agentes de espessamento em uma quantidade de cerca de 0,1% até cerca de 15%, opcionalmente de cerca de 2% até cerca de 10%, ou opcionalmente de cerca de 4% até cerca de 8% em peso da composição de pasta de dente ou gel total, podem ser usados. Concentrações mais altas podem ser usadas para gomas de mascar, pastilhas (incluindo hálito de hor-

telã), sachês, géis não-abrasivos e géis subgengivais.

Umectantes

Outro componente opcional para os veículos tópicos, orais das composições da referida invenção é um umectante. O umectante, em uma base umectante pura, geralmente compreende de cerca de 0% até cerca de 70%, opcionalmente de cerca de 5% até cerca de 25% em peso das composições aqui. Umectantes adequados para uso nas composições da referida invenção incluem álcoois poliídricos comestíveis tais como glicerina, sorbitol, xilitol, butilenoglicol, polietilenoglicol, propilenoglicol ou suas misturas.

10 Agentes flavorizantes e adoçantes

Agentes flavorizantes também podem ser adicionados às composições. Agentes flavorizantes adequados incluem óleo de gaultéria, óleo de hortelã-pimenta, óleo de hortelã, óleo de botão de cravo-da-índia, mentol, anetol, salicilato de metila, eucaliptol, cássia, 1-mentilacetato, sálvia, eugenol, óleo de salsa, oxanona, alfa-irisona, manjerona, limão, laranja, propenilguaetol, canela, vanilina, tinol, linalool, cinamaldeidoglicerolacetato conhecido como CGA e suas misturas. Agentes flavorizantes são geralmente usados nas composições em níveis de cerca de 0,001% até cerca de 5% em peso da composição. Certas modalidades incluem uma mistura de óleo essencial de mentol, salicilato de metila, eucaliptol e timol em vista das propriedades antimicrobianas da mistura. Uma discussão mais detalhada desses óleos essenciais pode ser encontrada na Patente Americana No. 6.121.315, para Nair et al., aqui incorporada por referência na sua totalidade.

Agentes adoçantes, os quais podem ser usados, incluem sacarose, sucralose, glicose, sacarina (tal como sacarina sódica), dextrose, levulose, lactose, manitol, sorbitol, frutose, maltose, xilitol, sais de sacarina, taumatina, aspartame, D-triptofano, diidrochalconas, sais de acesulfame e ciclamato (tal como ciclamato de sódio) e suas misturas. Uma composição preferivelmente contém de cerca de 0,1% até cerca de 10% desses agentes opcionalmente de cerca de 0,1% até cerca de 1% em peso da composição.

Além dos agentes flavorizantes e adoçantes, refrigerantes, agentes salivantes, agentes aquecedores e agentes de dormência podem ser

usados como ingredientes nas composições da presente invenção. Esses agentes estão presentes nas composições em um nível de cerca de 0,001% até cerca de 10%, opcionalmente de cerca de 0,1% até cerca de 1% em peso da composição.

5 O refrigerante pode ser qualquer um de uma variedade de materiais. Incluídos dentre tais materiais estão as carboxamidas, mentol, cetais, dióis e suas misturas. Refrigerantes adequados incluem, mas não estão limitados, a agentes de paramentano carboxamida, tais como N-etil-p-mentan-3-carboxamida, conhecido comercialmente como "WS-3", N,2,3-trimetil-2-
10 isopropilbutanamida, conhecido como "WS-23" e misturas suas. Refrigerantes preferidos adicionais são selecionados do grupo consistindo em mentol, 3,1-mentoxipropano-1,2-diol conhecido como TK-10 produzido pela Takasago, mentonaglicerolacetato conhecida como MGA produzida por Haarmann and Reimer, e lactato de mentila conhecido como Frescolat® produzido por
15 Haarmann and Reimer. Os termos mentol e mentil, conforme aqui utilizados, incluem os isômeros dextro e levorrotatórios desses compostos e suas misturas racêmicas. TK-10 é descrita na Patente Americana No. 4.459.425, para Amano et al. WS-3 e outros agentes são descritos na Patente Americana No. 4.136.163 para Watson et al., cada patente sendo aqui incorporada por
20 referência.

Agentes salivantes da presente invenção podem incluir Jambu® produzido pela Takasago. Agentes aquecedores incluem ésteres de cápsico e nicotinato, tais como benzilnicotinato. Agentes de dormência incluem benzocaína, lidocaína, óleo de botão de flor de cravo-da-índia e etanol. Misturas
25 de qualquer um dos agentes acima podem ser usadas.

Veículos variados

Água empregada na preparação de composições orais comercialmente adequadas devem preferivelmente ser de baixo conteúdo iônico e livre de impurezas orgânicas. Água geralmente compreende de cerca de 5%
30 até cerca de 70%, e preferivelmente de cerca de 20% até cerca de 50%, em peso das composições aquosas aqui. Essas quantidades de água incluem a água livre a qual é adicionada a mais do que o que é introduzido com outros

materiais, tais como com sorbitol.

O pH das presentes composições é preferivelmente ajustado através do uso de agentes tamponantes. Agentes tamponantes, conforme aqui utilizados, se referem a agentes que podem ser usados até uma faixa de cerca de pH 4,0 até cerca de pH 10,0. Agentes tamponantes incluem ácido benzóico, sal de benzoato (por exemplo, benzoato de sódio), fosfato monossódico, fosfato trissódico, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, pirofosfato ácido de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio e suas misturas. Agentes tamponantes podem ser administrados em um nível de cerca de 0,5% até cerca de 10%, em peso das presentes composições.

Exemplos

Os seguintes exemplos descrevem e demonstram ainda as modalidades preferidas no escopo da presente invenção. Os exemplos são dados somente para o propósito de ilustração, e não são para ser construídos como limitações da presente invenção, uma vez que muitas variações suas são possíveis sem sair do seu escopo.

Exemplo 1

Uma goma de mascar contendo o agente de linhaça

O seguinte é um exemplo de uma composição de goma de mascar da presente invenção. A composição é formada pela combinação e mistura dos ingredientes de cada coluna usando a tecnologia de goma de mascar convencional.

Ingrediente	% (p/p)
Base de goma	24,75
Solução de sorbitol 70%	14,75
Glicerina	6,25
Sorbitol (sólido)	45,05
Extrato de linhaça ¹	7,00
Mentol	0,16
Timol	0,24
Salicilato de metila	0,35
Eucaliptol	0,25

¹ Extrato de linhaça fornecido por Sinclair Pharma sob o nome comercial Salinum®.

Ingrediente	% (p/p)
Flavorizante	1,20

Exemplo 2

Composição de borrifo contendo o agente de linhaça

- 5 A seguir está um exemplo de uma composição de borrifo da presente invenção. A composição de borrifo é formada pela combinação e mistura dos ingredientes de cada coluna usando a tecnologia de formulação de borrifo convencional.

Ingrediente	% (p/p)
Álcool	51,0
Flavorizante	2,8
Tensoativo	2,7
Adoçante	0,7
Extrato de linhaça	6,0
Cloreto de cetilpiridínio	0,1
Água	Qs

Exemplo 3

Composição de borrifo contendo o agente de semente de tamarindo.

- 10 A seguir está um exemplo de composição de borrifo da presente invenção. A composição de borrifo é formada pela combinação e mistura dos ingredientes de cada coluna usando a tecnologia de formulação de borrifo convencional.

Ingrediente	% (p/p)
Álcool	51,0
Flavorizante	2,8
Tensoativo	2,7
Adoçante	0,7
Extrato de semente de tamarindo ²	6,0
Cloreto de cetilpiridínio	0,1
Água	Qs

² Extrato de semente de tamarindo fornecido pela GLYLOID®, Dainippon Pharmaceutical Co.

Exemplo 4Composição de borrifo contendo o agente de linhaça e semente de tamarindo.

5 A seguir está um exemplo de composição de borrifo da presente invenção. A composição de borrifo é formada pela combinação e mistura dos ingredientes de cada coluna usando a tecnologia de formulação de borrifo convencional.

Ingrediente	% (p/p)
Álcool	51,0
Flavorizante	2,8
Tensoativo	2,7
Adoçante	0,7
Extrato de semente de tamarindo	3,0
Extrato de linhaça	3,0
Cloreto de cetilpiridínio	0,1
Água	Qs

Exemplo 5Composição de enxaguante bucal contendo o agente de linhaça.

10 A seguir está um exemplo de uma composição de enxaguante bucal da presente invenção. A composição de enxaguante bucal é formada pela combinação e mistura dos ingredientes de cada coluna usando tecnologias de formulação de borrifo e mistura convencionais.

Ingrediente	% (p/p)
Álcool	9,000
Flavorizante	0,820
Tensoativo	0,250
Ácido benzóico	0,150
Adoçante	0,100
Corante	0,005
Solução de sorbitol 70%	16,500
Extrato de linhaça	8,000
Cloreto de cetilpiridínio	0,050
Água	Qs

Exemplo 6Composição dentifrícia contendo o agente de linhaça.

- 5 A seguir está um exemplo de uma composição dentifrícia da presente invenção. A composição dentifrícia é formada pela combinação e mistura dos ingredientes de cada coluna usando tecnologias de formulação de borrifo e mistura convencionais.

Ingrediente	% (p/p)
Água	Qs
Solução de sorbitol 70%	40,000
Monofluorfosfato de sódio	0,760
Adoçante	1,200
Fosfato de sódio (monobásico)	0,250
Fosfato de sódio (dibásico)	0,030
Ácido benzóico	0,150
Corante	0,002
Ácido fosfórico	0,442
Sílica abrasiva ³	15,000
Sílica espessante	2,000
Dióxido de titânio	0,350
Goma xantana	0,600
Glicerina	0,600
Flavorizante	2,300
Laurilsulfato de sódio	1,500
Extrato de linhaça	5,000

Exemplo 7Uma pastilha enchida centralmente antimicrobiana com extrato de linhaça e mentol no enchimento central

- 10 Uma pastilha enchida centralmente antimicrobiana com um núcleo contendo extrato de linhaça e mentol é preparada de acordo com o Método de Preparação acima e tinha uma formulação conforme especificada abaixo.

³ Sílica (abrasiva e espessante) fornecida por W. W. Grace.

	Camada	Enchimento central	Produto total
Ingrediente	%p/p na camada	% p/p no enchimento central	% p/p
Isomalte ⁴	93,7316	0,0000	81,4507
Água purificada	0,6300	0,0000	0,5460
Ácido cítrico	0,0500	0,0000	0,0433
Sal potássico de acessulfame	0,0340	0,0000	0,0295
Aspartame	0,0680	0,0000	0,0589
Flavorizante de laranja	0,2000	0,0000	0,1733
Mentol	0,2500	0,2500	0,0000
Licasina (xarope de maltitol), Roquette	0,0000	79,7136	10,6618
Emulsão WD 2% de beta-caroteno, 3030	0,0352	0,0352	0,0352
Corante	0,0012	0,0012	0,0012
Extrato de linhaça	5,0000	20,0000	7,0000
	100,0000	100,0000	100,0000

Método de preparação

Preparação da camada

5 O isomalte e a água são adicionados e misturados em um recipiente adequado usando aquecimento até cerca de 165 °C para formar uma base de bala. Um ácido adequado (por exemplo, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, etc.) é, a seguir, adicionado ao recipiente. A base de bala é, a seguir, esfriada até cerca de 145 °C. Um adoçante adequado (por exemplo, um adoçante de alta intensidade tal como acessulfame K, aspartame, neotame e similares ou misturas suas) é adicionado juntamente com o men-

⁴ Isomalte hidrogenado, fornecido por Palatinit of America. A % de isomalte no produto acabado se refere à quantidade de isomalte cozinhado a qual irá conter cerca de 1,5% de umidade.

tol, extrato de linhaça, aromatizante e os ingredientes remanescentes.

Preparação de enchimento central (núcleo)

5 O material do núcleo é preparado pela mistura de xarope de maltitol (Licasina 80/55 da Roquette America), substituto da saliva ou agente de substituição e, caso desejado, um corante em um recipiente adequado sob aquecimento para formar uma base de bala. A base de bala é, a seguir, esfriada até cerca de 70 °C ou menos para capacitar a adição de um betacaroteno, um agente modificador de viscosidade adequado, tal como glicerina, adoçante (por exemplo, adoçante de alta intensidade), o mentol, extrato de
10 linhaça e os ingredientes remanescentes.

Os respectivos materiais da camada e do núcleo são, a seguir, adicionados para separar funis de enchimento cujos materiais são, a seguir, combinados e distribuídos como um jato dos respectivos materiais para um cano com várias tubulações, o qual proporciona o fluxo ininterrupto dos ingredientes do núcleo e um fluxo contínuo dos ingredientes da camada ao
15 redor do núcleo. O produto resultante é ejetado em unidades discretas correspondendo ao peso e tamanho desejados da pastilha e colocado em bandejas com compartimentos individuais para estocar a pastilha até elas esfriarem até a temperatura ambiente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de proteção oral para substantividade melhorada, compreendendo:

- 5 a. uma quantidade eficaz de um ativo de proteção oral; e
b. uma quantidade eficaz de um agente intensificador de substantividade selecionado do grupo consistindo em composto de base de polissacarídeo de linhaça, composto de base de polissacarídeo de semente de tamarindo e suas misturas.

10 2. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 1, em que o ativo de proteção oral é selecionado do grupo consistindo em agentes antimicrobianos, agentes dessensibilizantes, ativos branqueadores de dentes, agentes antimanchas, agentes antitártaro, agentes antiplaca, fontes de íon fluoreto, agentes fortificadores de dentes, nutrientes, antioxidantes, anestésicos e suas misturas.

15 3. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é um agente antimicrobiano.

4. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é um ativo branqueador de dente.

20 5. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 6, em que o ativo branqueador de dente é peróxido.

6. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 7, em que o peróxido é selecionado do grupo consistindo em peróxido de hidrogênio, peróxido de cálcio, peróxido de carbamida e suas misturas.

25 7. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é um agente antitártaro.

8. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é uma fonte de íons fluoreto.

9. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é um antiinflamatório.

30 10. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é um antioxidante.

11. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação

2, em que o ativo de proteção oral é um nutriente.

12. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 11, em que o nutriente é selecionado a partir do grupo consistindo em minerais, vitaminas, suplementos nutricionais e suas misturas.

5 13. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é uma enzima.

14. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 2, em que o ativo de proteção oral é um anestésico.

10 15. Composição de proteção oral, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda pelo menos um timol, salicilato de metila, mentol e eucaliptol em quantidades eficazes.

16. Composição oral, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda pelo menos um álcool de açúcar.

15 17. Composição oral, de acordo com a reivindicação 16, em que o referido álcool de açúcar é selecionado a partir do grupo consistindo em sorbital, xilitol, lactitol, manitol, maltitol, hidrolisato de amido hidrogenado, eritritol, paratinose redutora e suas misturas.

20 18. Composição oral, de acordo com a reivindicação 1, em uma forma selecionada do grupo consistindo em pasta de dente, enxáguas bucais, géis, pós de dente, filme comestível, dentrífcios formadores de filme, gomas de mascar, comprimidos, cápsulas, borrifos bucais e pastilhas.

PI 02/0323-3

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES DE PROTEÇÃO ORAL COM SUBSTANTIVIDADE MELHORADA"**.

A presente invenção refere-se às composições de proteção oral proporcionando substantividade melhorada a e para os tecidos e superfícies duras da cavidade oral.