



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

(21) **PI0710643-2 A2**

(22) Data de Depósito: 05/04/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) Int.Cl.:

A61K 8/19 2006.01
A61K 8/21 2006.01
A61K 8/24 2006.01
A61K 8/34 2006.01
A61K 8/41 2006.01
A61K 8/49 2006.01
A61Q 11/00 2006.01

(54) Título: **REGIMES E KITS PARA TRATAMENTO BUCAL**

(30) Prioridade Unionista: 07/04/2006 US 60/790,505

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

(72) Inventor(es): Aaro Reed Biesbrock, Donald James Jr. White

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

(86) Pedido Internacional: PCT US07008377 de 05/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/117498 de 18/10/2007

(57) Resumo: REGIMES E KITS PARA TRATAMENTO BUCAL A presente invenção refere-se a regimes de higiene bucal compreendendo uma pluralidade de etapas que envolvem o uso de dois ou mais produtos para tratamento bucal contendo ativos eficazes para a obtenção de um ou mais benefícios, inclusive limpeza, microbicida, antiplaca, anticárie, anticálculo, antidesm ineralização, antierosão, anti-sensibilidade/dessensibilizante, branqueamento, condicionamento da superfície, polimento e equilíbrio de pH, sendo que a pluralidade de etapas é executada e seqüenciada de modo a maximizar a liberação de ativos para tratamento bucal nas superfícies-alvo da cavidade bucal de um indivíduo, obtendo assim benefícios ótimos de saúde e higiene bucal. Em um aspecto, um regime compreende a execução, pelo menos uma vez por dia, de cada uma das seguintes etapas: (a) aplicação de um dentifício microbicida às superfícies da cavidade bucal, e (b) enxágue da cavidade bucal com um enxaguatório bucalmicrobicida, sendo que pelo menos uma dentre as etapas (a) e (b) é executada antes de o usuário se recolher à noite. De preferência, o regime compreende uma etapa (c) de tratamento das áreas interproximais, gengivais e subgengivais da cavidade bucal com o uso de um dispositivo interproximal selecionado dentre fio dental, fio dental em suporte, fita dental e escova interdental, sendo que a etapa (c) é executada imediatamente antes ou imediatamente após uma ou ambas as etapas (a) e (b).



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**REGIMES E KITS PARA TRATAMENTO BUCAL**".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a regimes e kits para tratamento bucal, os quais podem ser usados para maximizar a liberação de ativos para tratamento bucal na cavidade bucal de um indivíduo e, desse modo, obter excelente saúde bucal, higiene e benefícios cosméticos.

Antecedentes

Produtos para tratamento bucal, como dentifrício e enxaguatório bucal, são rotineiramente usados pelos consumidores como parte de seus regimes higiênicos de tratamento bucal. É fato bem-conhecido que os produtos para tratamento bucal podem proporcionar aos consumidores benefícios terapêuticos, de higiene e cosméticos. Os benefícios terapêuticos incluem prevenção de cáries, que é tipicamente obtida com o uso de vários sais de flúoreto, prevenção de gengivite com o uso de um agente microbicida como triclosan, flúoreto estânico ou óleos essenciais, ou controle da hipersensibilidade com o uso de ingredientes como cloreto de estrôncio, flúoreto estânico ou nitrato de potássio. Os benefícios higiênicos e cosméticos oferecidos pelos produtos para tratamento bucal incluem o controle da formação de placa e cálculo, a remoção e a prevenção de manchas nos dentes, o branqueamento dos dentes, a refrescância do hálito e melhorias gerais na impressão sensorial na boca que podem ser amplamente caracterizadas como estética da impressão sensorial na boca. O cálculo e a placa, juntamente com fatores comportamentais e ambientais, levam à formação de manchas nos dentes, afetando significativamente a aparência estética dos mesmos. Os fatores comportamentais e ambientais que contribuem para propensão à produção de manchas nos dentes incluem uso regular de produtos à base de café, chá, noz-cola ou tabaco, bem como o uso de determinados produtos bucais contendo ingredientes que promovem o manchamento, como clorexidina e sais de metal.

A placa dental é uma matriz mista de bactérias, células epiteliais, leucócitos, macrófagos e outros exsudatos bucais. As bactérias compre-

endem aproximadamente três-quartos da matriz da placa. Qualquer amostra de placa dental pode conter até cerca de 400 diferentes variedades de microorganismos. Essa mistura inclui bactérias tanto aeróbicas como anaeróbicas, fungos e protozoários. Também foram encontrados vírus em amostras de placa dental.

Essa matriz de organismos e exsudatos bucais continua se expandindo, e coalesce com outros pontos de proliferação de placa situados nas proximidades. As bactérias sintetizam levanos e glucanos a partir dos açúcares encontrados na cavidade bucal, produzindo energia para os microorganismos. Esses glucanos, levanos e microorganismos formam um esqueleto adesivo para a contínua proliferação da placa em algo que é, também, chamado de "biofilme", o qual é tenazmente adesivo e de difícil remoção.

O cálculo dental, ou tártaro como às vezes é chamado, é um depósito que se forma sobre as superfícies os dentes, na margem gengival. O cálculo supragengival aparece principalmente nas áreas próximas aos orifícios dos dutos salivares, por exemplo nas superfícies linguais dos dentes inferiores anteriores, nas superfícies bucais dos primeiro e segundo molares superiores, e nas superfícies distais dos molares posteriores. O cálculo maduro consiste em uma porção inorgânica que é amplamente constituída de fosfato de cálcio disposto em uma estrutura de retícula de cristal de hidróxiapatita, similar a osso, esmalte e dentina. Uma porção orgânica também está presente, e consiste em células epiteliais descamadas, leucócitos, sedimento salivar, restos alimentares e diversos tipos de microorganismos. A placa em desenvolvimento pode aderir-se com maior facilidade a superfícies relativamente irregulares, como aquelas oferecidas pelo cálculo. Conforme o cálculo maduro se desenvolve, o mesmo adquire uma cor visivelmente branca ou amarelada, a menos que seja manchado ou descolorido por algum agente estranho, assumindo uma aparência desagradável e indesejável de um ponto de vista estético.

Se a proliferação da placa não for retardada ou interrompida, poderão ocorrer danos à saúde bucal, como o surgimento de cáries dentais, inflamação das gengivas, doenças periodontais e, por fim, perda de dentes.

As duas doenças do periodonto com maior prevalência são a gengivite induzida por placa, que é uma condição reversível, e a periodontite crônica, que é uma condição irreversível que pode levar à perda de dentes. O papel da placa dental no desenvolvimento dessas doenças foi estabelecido em muitos estudos. Acredita-se que a melhor abordagem para o manejo das doenças periodontais seja a prevenção, seguida de detecção e tratamento precoces. A prevenção de doenças periodontais tem por alvo o controle da placa dental. Demonstrou-se que os agentes químicos com atividade antiplaca, como agentes microbicidas, representam um valioso complemento ao controle mecânico da placa, como a escovação dos dentes. Muitos dentífricos e enxaguatórios bucais são, portanto, formulados com agentes microbicidas para proporcionar uma eficácia antiplaca e para reduzir ou evitar a ocorrência de gengivite.

Está disponível uma ampla variedade de produtos como dentífricos e enxaguatórios bucais, destinados a proporcionar um ou mais dos benefícios terapêuticos e estéticos acima mencionados. Além disso, muitos outros produtos para tratamento bucal estão disponíveis para vários problemas ou tratamentos, como escovas de dentes manuais ou elétricas, dispositivos interproximais como fio dental e palitos, e produtos para branqueamento como fitas e géis para aplicação a pincel.

Embora esses itens sejam satisfatórios em vários aspectos, permanece a necessidade por maiores avanços e melhorias no tratamento da saúde bucal, especificamente em regimes realizados pelos consumidores de produtos para cuidados com a saúde bucal, de modo a maximizar os benefícios derivados desses produtos para tratamento bucal.

Sumário da Invenção

A presente invenção apresenta regimes de higiene bucal compreendendo uma pluralidade de etapas que envolvem o uso de dois ou mais produtos para tratamento bucal contendo ativos eficazes para a obtenção de um ou mais benefícios, inclusive limpeza, microbicida, antiplaca, anticárie, anticálculo, antidesmineralização, antierosão, anti-sensibilidade/dessensibilizante, branqueamento, condicionamento da superfície, polimento e equilíbrio

de pH, sendo que a pluralidade de etapas é executada e seqüenciada de modo a maximizar a liberação de ativos para tratamento bucal nas superfícies-alvo da cavidade bucal de um indivíduo, obtendo assim benefícios ótimos de saúde e higiene bucal.

5 Em um aspecto, um regime de acordo com a presente invenção compreende a execução, pelo menos uma vez por dia, de cada uma das seguintes etapas:

(a) aplicação de um dentífrico microbicida às superfícies da cavidade bucal, e

10 (b) enxágüe da cavidade bucal com um enxaguatório bucal microbicida.

De preferência, pelo menos uma das etapas (a) e (b) é executada antes de o usuário se recolher à noite.

Os benefícios derivados desse tipo de regime incluem excelente controle da placa, redução da ocorrência de hálito com odor desagradável e eficácia antigengivite. De preferência, cada uma das etapas (a) e (b) é executada pelo menos duas vezes por dia. As etapas podem ser conduzidas simultaneamente ou a intervalos espaçados, por exemplo com pelo menos cerca de 30 minutos entre as etapas. Dessa forma, um regime pode incluir a aplicação de um dentífrico microbicida mediante escovação dos dentes, de preferência com uma escova de dentes elétrica, seguida de enxágüe com um enxaguatório bucal microbicida. Ou ainda o regime pode incluir primeiro o enxágüe e, então, a escovação. As etapas do regime têm por objetivo a remoção da placa existente, e a obtenção de ação microbicida imediata e prolongada na cavidade bucal, inibindo assim a formação ou o recrescimento da placa.

25 O regime inclui, de preferência, uma etapa adicional (c) de limpeza e tratamento das áreas interproximais, gengivais e subgengivais da cavidade bucal, com o uso de um dispositivo interproximal selecionado dentre fio dental, fio dental em suporte, fita dental e escova interdental, sendo

30 que a etapa (c) é executada imediatamente antes ou imediatamente após uma ou ambas as etapas (a) e (b).

Os microbicidas preferenciais contidos nos produtos de dentifrí-
cio e enxaguatório bucal incluem uma fonte de íon estanoso, uma fonte de
íon de zinco, triclosan, uma fonte de peróxido, cloreto de cetilpiridínio, bro-
meto de domifeno, clorexidina, triclosan, monofosfato de triclosan, óleos es-
5 senciais e misturas dos mesmos.

Estes e outros aspectos, bem como suas características e van-
tagens da presente invenção ficarão aparentes aos versados na técnica a
partir da leitura da descrição detalhada apresentada a seguir.

Descrição Detalhada da Invenção

10 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
15 indicado em contrário. Todas as porcentagens, razões e teores de ingredien-
tes 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 dis-
ponível comercialmente, exceto onde indicado em contrário.

20 Todas as medições aqui mencionadas são feitas a 25°C, exceto
onde indicado em 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
25 consiste essencialmente em".

Para uso na presente invenção, a palavra "incluem" e suas vari-
antes 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
30 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 circunstâncias 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, o termo "composição para tratamento 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 oral durante tempo suficiente para que entre em contato com substancialmente todas as superfícies dentais e/ou tecidos bucais, para propósitos de atividade bucal. As composições para tratamento bucal da presente invenção podem estar sob várias formas, inclusive dentifrício, creme dental, gel dental, mousse, espuma, gel subgingival, enxaguatório bucal ou colutório, nebulizador bucal, pastilha, comprimido mastigável ou goma para mascar. A composição para tratamento bucal pode, também, ser incorporada sobre fitas ou películas para aplicação direta ou fixação a superfícies bucais.

O termo "dentifrício", para uso na presente invenção, significa formulações sob a forma de pasta, gel, soro, concentrados ou líquidos, 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 camadas, com um 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. O dentifrício pode ser aplicado a dentes, gengivas e outras superfícies bucais mediante escovação, pinceladas sobre a dita superfície, ou mediante a adesão de uma fita revestida com a composição dentifrícia sobre a dita superfície bucal.

O termo "veículos ou excipientes aceitáveis para uso bucal" in-

clui materiais seguros e eficazes, bem como aditivos convencionais, usados em composições para tratamento bucal incluindo, mas não se limitando a fontes de íon fluoreto, agentes anticálcico ou antitártaro, tampões, abrasivos como sílica, sais de bicarbonato de metal alcalino, materiais espessantes, 5 umectantes, água, tensoativos, dióxido de titânio, sistema de sabor, agentes adoçantes, xilitol, agentes corantes e misturas dos mesmos. A escolha de um veículo a ser usado é basicamente determinada pela maneira pela qual a composição será introduzida na cavidade bucal. Os veículos adequados à preparação das composições da presente invenção são bem-conhecidos na 10 técnica. Sua seleção dependerá de considerações secundárias como gosto, custo, estabilidade durante o armazenamento, etc. Os materiais carreadores para diversos tipos de composições para tratamento bucal são apresentados, por exemplo, nas patentes U.S. nº 3.988.433 de Benedict, 4.083.955 de Grabenstetter et al., 5.198.220 e 5.242.910, ambas de Damani, 5.213.790, 15 5.145.666 e 5.281.410, todas de Lukacovic et al., 4.849.213 e 4.528.180 de Schaeffer, 5.939.052 de White, et al., 6.696.045 de Yue et al., 6.740.311 de White et al., 6.846.478 de Doyle, et al. e 7.063.833 de Glandorf, et al.

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 20 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 ape- 25 nas fins de conveniência e não devem limitar o uso do ingrediente à aplicação, ou aplicações, particularmente indicada(s).

Na presente invenção, o termo "biofilme" refere-se a placa dental envelhecida. Os termos "tártaro" e "cálculo" são usados de forma intercambiável e se referem a biofilmes de placa dental mineralizados.

30 Em uma modalidade, o regime compreende escovação com um dentífrico contendo estanho, seguido de enxágüe com um enxaguatório bucal compreendendo microbicidas à base de amônio quaternário de alta bio-

disponibilidade, como cloreto de cetilpiridínio (CPC), conforme descrito no pedido U.S. nº 2005000037560, cedido à mesma requerente, publicado como US 20050169852A1 em 4 de agosto de 2005. As formulações de dentifício contendo estanho adequadas incluem aquelas apresentadas nas patentes U.S. nº 5.004.597, 5.939.052, 6.187.295, 6.350.436, 6.667.027, 6.521.216, 6.555.094, 6.696.045, 6.821.507, 6.713.049 e 6.685.920, cedidas à mesma requerente, e nas patentes U.S. nº 5.871.715, 5.017.363 e 5.009.883, atribuídas a Gillette.

Em uma modalidade, o regime inclui a etapa (a) de escovação dos dentes e das superfícies da cavidade bucal com o uso de uma escova de dentes com um dentifício, o qual compreende:

- (i) uma fonte de íon estanoso em uma quantidade microbicida eficaz,
- (ii) uma fonte de íon fluoreto em uma quantidade anticárie eficaz,
- e
- (iii) um ou mais polifosfatos lineares com um comprimento médio de cadeia de cerca de 4 ou mais.

A escova de dentes pode ser do tipo manual, alimentado por bateria ou elétrico. No entanto, em estudos clínicos demonstrou-se que as escovas equipadas com motor proporcionam um benefício maior do que aquele oferecido por escovas manuais, e podem ser preferenciais nos presentes regimes. Exemplos de escovas de dentes adequadas incluem aquelas produzidas pela Oral-B® sob os nomes comerciais Pulsar Pro-Health®, Cross Action e Renewal Daily Whitening.

A etapa (a) é seguida pela etapa (b), que inclui o enxágüe dos dentes e das superfícies da cavidade bucal com um enxaguatório bucal, o qual compreende:

- (i) um ou mais agentes microbicidas à base de amônio quaternário, em uma quantidade suficiente para liberar pelo menos cerca de 300 ppm de agente microbicida à base de amônio quaternário biodisponível, selecionado do grupo consistindo em cloreto de cetilpiridínio (CPC), cloreto de tetradecilpiridínio, cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio, brometo de domifeno e

misturas dos mesmos, e

(ii) um excipiente líquido farmacologicamente aceitável compreendendo a maior parte em água e de cerca de 5% a cerca de 30%, em peso da composição, de um umectante à base de álcool poliidríco.

5 De preferência, o enxaguatório bucal compreende pelo menos cerca de 0,035% de cloreto de cetilpiridínio (CPC), em peso da composição. A etapa de enxágüe pode ser executada imediatamente antes ou depois da etapa de escovação, ou pode ser executada pelo menos cerca de 30 minutos após a escovação. Em estudos clínicos, demonstrou-se que benefícios
10 maiores podem ser obtidos quando se usa um intervalo entre as etapas de escovação e enxágüe, em termos de redução do recrescimento de placa e da ocorrência de odores desagradáveis no hálito. Acredita-se que a escovação com um dentífrico microbicida eficaz possa remover suficientemente a maior parte das bactérias da placa, e o enxágüe imediato com um colutório
15 microbicida pode proporcionar apenas um pequeno benefício incremental. O benefício pode ter maior magnitude se a etapa de enxágüe for executada depois de passado algum tempo, isto é, quando a placa tiver começado a formar-se novamente. Além do mais, podem haver na boca resíduos dos ingredientes do dentífrico que podem interferir com o ativo microbicida presente no enxágüe. Por exemplo, tensoativos aniônicos e aditivos presentes
20 no dentífrico podem interferir com a biodisponibilidade dos microbicidas catiônicos, como o CPC, presentes no enxaguatório bucal. Um exemplo de um regime diário inclui escovação e enxágüe pela manhã, enxágüe após o almoço e após o jantar, e escovação e enxágüe à noite, antes de o usuário se
25 recolher.

O regime incluirá ainda, de preferência, a etapa de uso do fio dental, de preferência imediatamente antes ou imediatamente após as etapas de escovação e enxágüe. A etapa de uso do fio dental limpa as áreas entre os dentes, a linha das gengivas e outras áreas de difícil acesso, tornando-as mais acessíveis para a aplicação de ativos oriundos do dentífrico
30 e do enxágüe. De preferência, o próprio fio dental contém um ativo microbicida que é liberado durante o uso do mesmo. O fio dental pode ser fornecido

já contendo um microbicida, ou o consumidor pode impregná-lo com o dentífrico ou enxaguatório bucal microbicida como parte do regime.

O regime incluirá também, de preferência, um meio evidenciador de placa para identificação, localização e quantificação dos depósitos de placa presentes na cavidade bucal, de modo a auxiliar na execução das etapas de tratamento necessárias, como escovação, uso de fio dental e enxágüe, para a remoção dessa placa. Os produtos evidenciadores de placa geralmente contêm agentes corantes ou pigmentos que são absorvidos pela placa e a tornam visível. A maioria das composições evidenciadoras de placa é baseada em colorantes, conforme apresentado nas patentes U.S. nº 3.309.274, 3.624.219, 3.997.658, 4.302.439, 4.459.277, 4.517.172, 4.590.061, 4.666.700, 4.992.256, 5.098.691, 5.190.743 e 7.182.935. Exemplos incluem colorantes orgânicos sintéticos, como eritrosina (Vermelho FD&C nº 3), Allura Red (Vermelho FD&C nº 40), Verde nº 8, Vermelho nº 19, Vermelho nº 22, Vermelho nº 28, fluoresceína (Amarelo nº 7) e sal dissódico de fluoresceína (Amarelo nº 8), entre outros. Os colorantes naturais que têm sido usados incluem um corante vermelho extraído de beterraba sacarina, um sal de sanguinarina e compostos de cobalamina, particularmente cianocobalamina (vitamina B12). Alguns desses colorantes são invisíveis ao olho humano sob luz diurna normal ou iluminação artificial, e podem requerer o uso de luz com um comprimento de onda específico para tornar-se visível. O agente evidenciador de placa pode estar incorporado ao dentífrico, enxágüe ou dispositivo interproximal, ou pode ser fornecido como um produto separado sob várias formas, como comprimidos, soluções, géis ou aerossóis.

Além disso, o regime pode incluir uma etapa de desinfecção/sanitização com o uso do enxaguatório bucal microbicida como desinfetante para a escova de dentes ou o dispositivo interproximal, de modo a evitar a reintrodução de micróbios na cavidade bucal. A escova ou o dispositivo pode ser embebido em enxaguatório bucal após o uso, de preferência de um dia para outro.

A presente invenção apresenta, também, kits para higiene bucal destinados a auxiliar na adesão dos consumidores ao regime recomendado.

Um exemplo de um kit compreende um dentífrico microbicida (por exemplo, dentífrico com fluoreto estano Crest[®] PRO-HEALTH[®]) para uso em combinação com uma escova de dentes (por exemplo, escova Oral-B[®] Pulsar Pro-Health[®]), um enxaguatório bucal microbicida (por exemplo, enxaguatório bucal com CPC Crest[®] PRO-HEALTH[®]), pelo menos um dispositivo interproximal (por exemplo, fio dental Oral-B[®] Satin), e instruções para a execução do regime de modo a se obter benefícios ótimos. Esse tipo de kit e regime seria particularmente útil para consumidores que têm, ou estão em risco de ter, gengivite e doença periodontal, por exemplo consumidores que experimentam sangramentos e gengivas doloridas, bem como aqueles que foram diagnosticados ou que indicaram sofrer de descolamento gengival significativo, isto é, de 3 mm ou mais. Esses consumidores estão, também, arriscados a desenvolver várias doenças sistêmicas.

É fato conhecido que as infecções orais podem levar a uma infecção sistêmica. As bactérias podem propagar-se a partir da boca para a corrente sanguínea e para outras partes do corpo, colocando assim em risco a saúde de uma pessoa. Pesquisas recentes descobriram que a infecção periodontal pode contribuir para o desenvolvimento de diversos problemas de saúde sérios, inclusive doença cardíaca, diabetes e doenças respiratórias, bem como nascimentos prematuros e com baixo peso. Foi demonstrado que a infecção periodontal crônica produz uma carga biológica de toxinas bacterianas e citocinas inflamatórias que pode iniciar e exacerbar aterosclerose e eventos tromboembólicos. Adicionalmente, um conhecido patógeno periodontal, *Porphyromonas gingivalis*, foi isolado de placas ateroscleróticas. Demonstrou-se, também, que a doença periodontal pode induzir episódios de bacteremia significativa, e eventos tromboembólicos como infarto do miocárdio e derrame podem ocorrer em seguida a uma bacteremia. Demonstrou-se que as bactérias associadas à doença periodontal, como *Streptococcus sanguis* e *Porphyromonas gingivalis*, fazem com que as plaquetas se agreguem ao contato com essas bactérias. Os resultantes agregados de plaquetas induzidos por bactérias podem formar os êmbolos que são responsáveis pela ocorrência de infarto agudo do miocárdio ou derrame.

Os presentes regimes que oferecem eficácia microbicida intensificada no tratamento e na prevenção de infecções orais também são benéficos quanto à promoção da saúde sistêmica. As composições microbicidas que podem ser usadas nos presentes regimes para tratamento de doenças e infecções da cavidade bucal, bem como para a promoção da saúde sistêmica ou do corpo como um todo são apresentados nas patentes U.S. nº 6.846.478 e 6.696.045, cedidas à mesma requerente, e nos pedidos publicados como US 2003/0206874A1, US 2005/0163727A1, US 2005/0169852A1 e WO 02/02096. Especificamente, é evitada ou minimizada a propagação para a corrente sangüínea de bactérias orais patogênicas, das toxinas bacterianas e endotoxinas associadas às mesmas, e das citocinas inflamatórias e mediadores resultantes cuja produção é induzida por esses patógenos orais, diminuindo assim os fatores etiológicos que contribuem para o desenvolvimento de doenças sistêmicas, como doença cardíaca, em seres humanos e em outros animais. Com a diminuição dos fatores etiológicos para uma doença sistêmica, o risco de desenvolvimento de tal doença também diminui, levando a uma melhor saúde sistêmica geral para o indivíduo.

A eficácia dos presentes regimes é demonstrada nos testes clínicos apresentados a seguir.

20 Regimes para Tratamento de Odor Desagradável na Cavidade Bucal

Neste estudo, a eficácia da combinação de formas de produto contendo agentes microbicidas (dentifrício e enxaguatório bucal) em um regime higiênico sistemático de tratamento bucal foi avaliado em relação ao uso de apenas uma forma por si só (dentifrício ou enxaguatório bucal microbicida). Um estado otimizado do hálito como resultado bucal desejado foi usado para avaliar os regimes expostos a seguir (A-F).

A. Dentifrício com fluoreto de sódio [dentifrício Crest® Cavity Protection (CCP)]

B. Dentifrício com fluoreto estanooso [dentifrício Crest® PRO-HEALTH™ (CPHD)]

C. Dentifrício com triclosan + enxaguatório bucal com óleos essenciais [dentifrício Colgate Total® + enxaguatório bucal Listerine®, produzi-

dos pela Colgate-Palmolive e pela Pfizer, Inc., respectivamente]

5 D. Dentifrício com fluoreto de sódio + enxaguatório bucal com cloreto de cetilpiridínio (CPC) [dentifrício Crest® Cavity Protection (CCP) + enxaguatório bucal Crest® PRO-HEALTH® (CPHR), produzidos pela The Procter & Gamble Co.]

E. Dentifrício com fluoreto estansoso + enxaguatório bucal com cloreto de cetilpiridínio (CPC) [dentifrício Crest® PRO-HEALTH® (CPHD) + enxaguatório bucal Crest® PRO-HEALTH® (CPHR), produzidos pela The Procter & Gamble Co., uso pela manhã e à noite]

10 F. Dentifrício com fluoreto estansoso + enxaguatório bucal com cloreto de cetilpiridínio (CPC) [dentifrício Crest® PRO-HEALTH® (CPHD) + enxaguatório bucal Crest® PRO-HEALTH® (CPHR), uso do dentifrício pela manhã e à noite, uso do enxaguatório bucal após o almoço e após o jantar]

15 O teste clínico foi um estudo cruzado de centro único, com 6 tratamentos, 6 períodos e rótulo aberto, e com examinador cego. Trinta indivíduos que mostraram evidências de hálito com odor desagradável reproduzível, com base em um exercício de triagem realizado fora deste protocolo, foram inscritos neste estudo. Medições do hálito foram tomadas na linha de base e aproximadamente 24 horas e 48 horas pós-linha de base de cada período de tratamento. As medições com halímetro foram tomadas a cada visita do estudo. As medições foram tomadas pela manhã, antes que qualquer procedimento de higiene bucal fosse realizado. Os indivíduos foram avaliados quanto a emissões de compostos voláteis de enxofre (VSC), com o uso de um instrumento portátil disponível comercialmente, denominado Halímetro (Interscan Corporation, CA). Esse instrumento é sensível a sulfeto de hidrogênio e metil mercaptano, dois dos componentes principais do mau hálito. Um técnico treinado realizou todas as medições com halímetro. A calibração do halímetro foi realizada de acordo com os procedimentos descritos pelo fabricante.

30 Os indivíduos receberam produtos de aclimatação sob a forma de dentifrício (Crest® Cavity Protection) e escova (manual, de referência da ADA - American Dental Association) a serem usados pela manhã e à noite

durante aproximadamente 7 dias antes de sua primeira visita para avaliação da linha de base, e durante o intervalo de descanso entre períodos de tratamento.

5 Durante a aclimatação, os indivíduos foram instruídos a dispensar uma tira completa de dentífrico e escovar os dentes duas vezes por dia (uma vez pela manhã e uma vez à noite), de seu modo costumeiro, durante 60 segundos, excluindo-se a escovação da língua e seguida de um bochecho com pasta fluida de dentífrico durante 20 segundos. Então, os indivíduos enxaguaram suas bocas duas vezes com 15 mL de água, durante 10
10 segundos de cada vez.

Durante o período de tratamento, os indivíduos escovaram seus dentes da mesma forma que durante o período de aclimatação. Caso estivessem em um regime com um enxaguatório bucal, os indivíduos faziam o enxágüe usando 20 mL do enxaguatório bucal designado durante 30 segundos, cuspiendo-o em seguida. Três regimes incluindo produto de enxaguatório bucal instruíam os indivíduos a usar o enxágüe designado imediatamente após a escovação, pela manhã e à noite, e um regime instruíam os indivíduos a usar o enxágüe designado após o almoço e o jantar. Os indivíduos foram instruídos a evitar comer e beber durante 30 minutos após o uso do(s) produto(s).
15
20

Na visita para determinação da linha de base, pediu-se aos indivíduos que fornecessem amostras para uma medição de hálito, depois de não ter executado qualquer procedimento de higiene bucal, nem ter comido ou bebido qualquer coisa desde a noite anterior. Uma vez tomada a medição com o halímetro, foram atribuídos aos indivíduos, de modo aleatório, um dos 6 regimes de teste, sendo então realizado um uso supervisionado dos produtos atribuídos. Os indivíduos usaram o regime de tratamento designado naquela noite, e duas vezes no dia seguinte, para um total de 4 usos do produto.
25

30 Os indivíduos retornaram após seu segundo uso do produto, para repetir a medição de hálito feita na visita para determinação da linha de base (aproximadamente 24 horas após a medição de linha de base). Os in-

divíduos tiveram seus hálitos novamente medidos aproximadamente 48 horas após a visita de linha de base. Esse procedimento foi repetido para cada um dos 6 períodos de tratamento. Os resultados estão resumidos na Tabela 1, abaixo.

5 A média de pontuação para VSC de linha de base para o estudo foi de aproximadamente 122,0 ppb. Após 24 e 48 horas de tratamento, essas pontuações caíram para teores médios ajustados na faixa de 72,6 ppb a 118,1 ppb, dependendo do regime de tratamento. Tanto na visita a 24 horas como na visita a 48 horas, a o teor médio ajustado de VSC obtido com o regime de tratamento por Crest Cavity Protection foi significativamente ($p \leq 0,0825$) o mais alto. Cada um dos regimes microbicidas (C, E e F) tinha pontuações de VSC significativamente ou direcionalmente mais baixas com o Regime F (regime de tratamento com dentifrício contendo estanho + enxaguatório bucal com CPC, usados após as refeições) tendo a mais baixa pontuação de teor médio ajustada de VSC. A ordem relativa dos demais regimes de tratamento variou entre a hora 24 e a hora 48.

 Esse estudo demonstra que a abordagem de um regime combinando formas de produto fornece maiores benefícios ao hálito que produtos de dentifrício e enxaguatório bucal usados separadamente. Os regimes combinando um dentifrício microbicida (dentifrício com fluoreto estanoso ou dentifrício com triclosan) e um enxaguatório bucal microbicida (enxaguatório bucal com CPC altamente biodisponível ou enxaguatório bucal com óleos essenciais) oferece maiores benefícios ao hálito, sendo este medido pela manhã. Algumas evidências sugerem que a alternância no uso das formas de tratamento ao longo do dia pode consistir em uma melhor abordagem de regime, em comparação ao uso de escovação e enxágüe juntos. Não foram registrados eventos adversos ao longo do estudo.

TABELA 1							
COMPARAÇÕES ENTRE TRATAMENTOS - ANÁLISE DE COVARIÂNCIA PARA ESTUDOS CRUZADOS COMPOSTOS SULFURADOS VOLÁTEIS (PPB)A INDIVÍDUOS PASSÍVEIS DE AVALIAÇÃO							
GRUPO DE TRATA- MENTO	NB	MÉDIA AJUSTADA (SE)	VALORES PC DA COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTOS				
			B	D	C	E	F
24 horas (média da linha de base = 122,0, variância entre indivíduos = 0,17, variância de erro = 0,09)							
A	29	118,1 (0,10)	0,0081	0,0111	0,0004	0,0005	< 0,0001
B	30	97,2 (0,09)		0,9310	0,2973	0,1455	0,0003
D	29	97,8 (0,10)			0,2624	0,2607	0,0005
C	28	89,2 (0,10)				0,4862	0,0080
E	26	89,0 (0,10)					0,0183
F	27	72,6 (0,10)					
48 horas (média da linha de base = 120,7, variância entre indivíduos = 0,07, variância de erro = 0,12)							
A	29	110,6 (0,08)	0,0825	0,0373	0,0003	0,0028	0,0002
B	29	97,2 (0,08)		0,6619	0,0306	0,0718	0,0120
D	27	93,2 (0,08)			0,0895	0,3120	0,0739
C	28	79,2 (0,08)				0,7447	0,4425
E	26	84,4 (0,08)					0,4299
F	26	78,0 (0,09)					
<p>A Os dados foram analisados na escala logarítmica natural. As médias foram transformadas de volta para a escala original para fins de registro.</p> <p>B O número de indivíduos que receberão o tratamento em questão.</p> <p>C Os valores p da comparação entre tratamentos mostrados em negrito são unilaterais na direção de maior eficácia do tratamento da coluna.</p>							

Regimes para controle do recrescimento de placa

Este estudo demonstrou que a inibição do recrescimento de placa beneficia-se dos presentes regimes. O controle d placa bacteriana na boca é essencial para evitar problemas de saúde da cavidade bucal, inclusive

cáries, gengivite, doença periodontal e perda de dentes. As práticas de limpeza mecânica dos dentes (escovação, fio dental, enxágüe), em combinação com agentes químicos (microbicidas ou agentes que impedem a fixação bacteriana a superfícies, ou que destaca a placa) são usadas para o controlar a placa. A correlação geral entre proliferação e vitalidade da placa e suscetibilidade à gengivite sugere que uma avaliação das propriedades antiplaca de um regime, particularmente ao longo do dia, seria ideal dimensionar o possível efeito combinado e a duração da atividade terapêutica. A Metodologia usada para a avaliação da limpeza ou remoção da placa e da inibição da formação ou do recrescimento da placa é a técnica denominada DPIARM ("Repeated Measures Digital Plaque Image Analysis", ou medições repetidas em análise de imagens digitais da placa), descrita em White et al. J Clin Dent 17:22-26, 2006.

Os testes anteriores das formulações com CPC e das formulações de enxaguatório bucal com óleo essencial com este método indicaram que os enxágües usados duas vezes por dia após a escovação, de acordo com as instruções, tinham um efeito significativo sobre a placa diurna em todos os pontos no tempo medidos. Da mesma forma, os testes anteriores separados de dentifrícios contendo fluoreto estanoso ou triclosan, com análise das imagens digitais da placa, ofereceu evidências de que essas formulações também afetam a placa diurna em um menor grau. A técnica DPIARM é, portanto, usada na presente invenção para testar o efeito de um regime combinado de enxágües e dentifrícios microbicidas sobre a eficácia antiplaca como um todo.

Este estudo empregou um design de intervenção de tratamento para examinar o efeito combinado de um regime de 700 ppm de enxaguatório bucal com CPC (enxaguatório bucal Crest® PRO-HEALTH®) usado duas vezes por dia, pela manhã e à noite, após a escovação com um dentifrício com fluoreto estanoso (dentifrício Crest® PRO-HEALTH®), em comparação com o efeito combinado de um regime de enxaguatório bucal com óleos essenciais (Listerine) usado duas vezes por dia, pela manhã e à noite, após a escovação com um dentifrício com triclosan (Colgate Total®), e em compa-

ração à linha de base (somente dentifrício Crest Cavity Protection) e em comparação ao uso de dentifrício com fluoreto estanoso por si só, ou ainda em comparação ao dentifrício com triclosan por si só sobre a resposta dos níveis de placa diurna na banca de DPIARM.

5 Os níveis diurnos de formação de placa observados durante o uso do dentifrício Crest Cavity Protection (CCP) foram usados para verificar os níveis de placa em equilíbrio, em um período pré-estudo, até a linha de base (período A) do estudo. Uma vez que os níveis de placa em equilíbrio foram verificados nos examinadores, foram registrados dados referentes a
10 uma semana de resposta de linha de base da placa ao CCP. Em seguida, a banca examinadora foi separada em dois grupos, com equilíbrio quanto aos níveis médios de placa na linha de base, e os níveis de placa diurna foram avaliados durante uma semana com metade da banca usando o dentifrício com fluoreto estanoso Crest® PRO-HEALTH® duas vezes por dia em lugar
15 do CCP, e a outra metade da banca usando o dentifrício com triclosan Colgate Total duas vezes por dia em lugar do CCP. Esse período teve por objetivo a medição da eficácia dos dentifrícios microbicidas. O estudo continuou, então, durante mais 3 semanas com a adição do uso, duas vezes por dia, de enxaguatório bucal microbicida. Os examinadores usando o dentifrício com
20 fluoreto estanoso Crest® PRO-HEALTH® adicionaram o enxágüe Crest® PRO-HEALTH®, e os examinadores usando o dentifrício Colgate Total® adicionaram o enxágüe Listerine®.

Os níveis de placa dental foram avaliados com o uso de um protocolo padronizado para análise de imagens digitais da placa, para revelar a
25 área total de dente (em pixels) e a área total coberta com placa. O total de dente em pixels é usado para fazer uma verificação cruzada da precisão do reposicionamento e da avaliação. A porcentagem de dentes cobertos com placa em seguida a cada revelação é medida para cada tratamento. Isso é derivado de medições da superfície dental coberta com placa e do total da
30 superfície dental (isenta de placa + coberta com placa).

A revelação da placa para formação de imagens usou uma solução tampão de fluoresceína contendo 1.240 ppm de fluoresceína. Antes de

ser fotografada, a placa do indivíduo é revelada pela fluoresceína, utilizando-se o seguinte procedimento:

Enxágüe durante 10 segundos com 25 ml de tampão de fosfato;

5 Enxágüe durante 1 minuto com 5,0 ml de 1.240 ppm de fluoresceína em um tampão de fosfato;

Enxágüe três vezes durante 10 segundos com 25 ml de tampão de fosfato;

O tampão de fosfato é compreendido por 3,62 gramas de fosfato monossódico e 0,349 gramas de fosfato dissódico diluídos em 2 litros de água ultrapura. O pH final dessa mistura é de 5,5. A solução é preparada fresca a cada dia, em um laboratório para processamento que atende às normas de GMP ("Good Manufacturing Practices", ou boas práticas de fabricação).

15 Para cada período de tratamento, os indivíduos receberam um dentífrico para teste e uma escova de dentes Oral-B® 40 macia, sendo instruídos para escovar como o fariam normalmente, duas vezes por dia, com a escovação da noite ocorrendo imediatamente antes de se recolherem. Durante os períodos de tratamento que envolviam enxaguatório bucal, o enxágüe se seguia à escovação dos dentes, tanto pela manhã como à noite. A escovação dos dentes era seguida por enxágües extra com água, para remover qualquer resíduo de tensoativo do dentífrico. Em seguida à escovação e ao enxágüe com água, os indivíduos foram instruídos a dispensar aproximadamente 20 ml de enxaguatório bucal em seus copos de dosagem designados, bochechar durante 30 segundos (foi fornecido um temporizador) e cuspir o enxaguatório bucal. Em seguida ao enxágüe noturno, foram instruídos a não enxaguar com água, nem comer ou beber antes de se recolherem à noite. Pela manhã, o uso de enxaguatório bucal seguiu da mesma forma a escovação matinal dos dentes, embora o uso enxágüe tenha sido diferente nos dias classificados, em comparação ao dos dias não-classificados. Em dias não-classificados, os indivíduos foram instruídos a enxaguar com seu enxaguatório bucal designado em seguida à escovação

matinal dos dentes, em casa, novamente usando enxágües extras com água entre a escovação e a aplicação do enxágüe. No uso matinal, os indivíduos foram instruídos a não comer ou beber durante 30 minutos em seguida à aplicação de enxágüe. Nos dias de classificação, um uso matinal diferente
5 foi seguido. A cada semana, os indivíduos foram classificados em 3 dias com 3 medições a cada dia: (1) pré-escovação matinal, (2) pós-escovação matinal e (3) noturna. Os indivíduos compareceram ao laboratório de imagens para classificação pela manhã, antes de ingerir quaisquer alimentos ou
10 bebidas e sem higiene bucal adicional. (Cada indivíduo havia escovado os dentes como de costume, e enxaguado com o produto designado na noite anterior). Os indivíduos evidenciaram, então, a placa dental (com o uso de um enxágüe de fluoresceína) e foram submetidos a uma captura de imagens da placa 'pré-escovação matinal', seguida de uma escovação temporizada durante 40 segundos com o dentifrício designado, fornecido em doses medi-
15 das de 1,5 gramas e usando uma escova descartável Anchor[®] de cabeça plana. Em seguida à escovação, os indivíduos tornaram a evidenciar a placa dental e foram submetidos a uma segunda captura de imagens da placa (pós-escovação matinal). Em seguida à classificação da placa pós-escovação, pediu-se aos indivíduos que enxaguassem mais três vezes com
20 solução de enxágüe de tampão de fosfato, e mais três vezes com água para eliminar qualquer resíduo do corante fluoresceína. Os indivíduos enxaguaram, então, com o enxaguatório bucal designado, e pediu-se que os mesmos não comessem nem bebessem (café, etc.) durante 30 minutos mais. Em seguida a isso, os indivíduos foram liberados para tomar desjejum e almoçar,
25 bem como comer petiscos e outros itens ao longo do dia de classificação. À tarde (cerca de 2:00 a 3:00 horas da tarde) os indivíduos compareceram novamente ao laboratório de imagens dentais para uma terceira sessão de revelação e medição da placa. Os indivíduos foram instruídos a evitar alimentos e bebidas durante ao menos ½ hora antes dessa avaliação. O período de
30 tratamento com dentifrício + enxágüe microbicida ocorreu ao longo de três semanas, fornecendo 9 medições repetidas da formação de placa. Os resultados deste estudo, sumarizados abaixo, demonstram grandes reduções

- adicionais a partir de um regime combinando um dentífrico microbicida e um enxágüe microbicida, com o máximo de redução da placa e inibição do recrescimento de placa sendo derivado da combinação de dentífrico com fluoreto estanoso e enxágüe com CPC altamente biodisponível. Esse regime proporcionou o menor recrescimento de placa durante o dia, similar a uma condição de "recém-escovado" durante um longo período de tempo. Os níveis de placa ao longo de um período de 24 horas permaneceram constantemente baixos, resultando assim em proteção contra o desenvolvimento de doenças da cavidade bucal induzidas por placa.

Tratamento	N	Porcentagem média de placa sobre os dentes, medida via DPIA			
		manhã, pré-escovação	manhã, pós-escovação	à noite	% de redução vs. CCP (à noite)
CCP (Grupo 1)	9	13,80	6,92	14,23	
CCP (Grupo 2)	7	15,46	8,04	12,93	
dentífrico com CPH	9	11,30	6,52	10,32	27,48
dentífrico Colgate Total®	7	15,85	8,63	13,10	-1,31
Semana 3					
dentífrico com CPH + enxágüe	9	7,18	5,55	6,12	56,98
Colgate Total® + Listerine®	7	8,90	6,70	8,12	37,17
Semana 4					
dentífrico com CPH + enxágüe	9	5,64	4,48	5,05	64,48
Colgate Total® + Listerine®	7	7,67	5,83	6,94	46,31
Semana 5					
dentífrico com CPH + enxágüe	9	4,97	4,20	4,31	69,68
Colgate Total® + Listerine®	7	7,38	5,82	6,81	47,30

Estudo com escova de dentes elétrica

Neste estudo a eficácia adicional de um dentifrício microbicida (fluoreto estanoso + hexametáfosfato, Crest® PRO-HEALTH®, CPHD) e de uma escova de dentes elétrica (Oral-B® Triumph®, OBT) foi avaliada em uma metodologia de análise de imagens digitais da placa baseada em intervenção (DPIA, ou "Digital Plaque Image Analysis"). Dezesesseis indivíduos receberam bisnagas comercialmente disponíveis de dentifrício Crest® Cavity Protection (CCP) e escovas de dentes Oral-B® Triumph™ Professional Care 9000® (CCP-OBT) com instruções para escovação pela manhã e à noite. Os indivíduos permaneceram no regime CCP-OBT durante duas semanas. Durante a semana 2, os indivíduos foram avaliados quando aos níveis de placa diurna em 3 dias de classificação separados, cada um dos quais incluindo avaliações de pré-escovação matinal, pós-escovação matinal e recrescimento de placa à tarde (metade da tarde), respectivamente, com o uso de técnicas padronizadas de formação de imagens em UV, conforme descrito anteriormente (White et al. *J Clin Dent* 17:22-26, 2006). Na semana 3, os indivíduos substituíram o dentifrício CCP por um dentifrício microbicida com fluoreto estanoso (CPHD) e os indivíduos continuaram a escovação durante duas semanas adicionais, sendo a placa reavaliada durante a semana 4.

Pré-escovação (% média de placa \pm SD): CCP: $8,8 \pm 4,9$, CPHD = $6,3 \pm 4,2$ (29,1% de redução relativa, $p < 0,05$), Pós-escovação: CCP: $2,6 \pm 1,8$, CPHD = $2,1 \pm 1,3$ (17,9% de redução relativa, não significativo); Recrescimento à tarde: CCP: $5,6 \pm 3,0$, CPHD = $4,1 \pm 2,5$ (26,8% de redução relativa, $p < 0,05$). Esses resultados demonstram que a aplicação de um dentifrício microbicida com fluoreto estanoso clinicamente comprovado otimizou ainda mais a eficácia clinicamente significativa da higiene bucal de uma escova de dentes elétrica (OBT), primariamente mediante o controle do recrescimento da placa entre as intervenções de higiene. O CPHD oferece eficácia terapêutica adicional para usuários de escova de dentes equipada com motor. As escovas equipadas com motor são, portanto, preferenciais nos presentes regimes e kits.

Os regimes podem ser projetados para intervalos diários, bi-

semanais, semanais, mensais, ou em qualquer outro período de tempo. Um regime pode ser projetado para a obtenção do máximo benefício caso seja executado em determinados horários do dia, como à noite, pela manhã, dentro de um determinado período de tempo (por exemplo ao longo de quatro horas), ou ao longo do dia. Um regime semanal pode incluir o uso de um ou mais produtos que são usados somente uma ou duas vezes por semana. Um produto para branqueamento pode ser usado somente uma vez por semana, um outro dia pode se destinar ao uso de um dentífrico para limpeza profunda, e um outro dia para o uso de um produto intensivo. O produto intensivo pode ser um gel, um soro ou outra forma que forneça fluoreto extra, microbicidas otimizados ou qualquer outro ingrediente ativo para tratamento bucal que ofereça um benefício com uma base de uso menos que diária.

Uma etapa em um regime pode compreender o uso de uma composição ativadora. A composição ativadora pode ser um enxágüe ou gel, ou estar sob qualquer outra forma que libere a composição nas superfícies bucais. A composição ativadora se destina a intensificar o tratamento ou o efeito da etapa subsequente. Por exemplo, um enxágüe ativador pode ser usado antes da escovação para permitir uma melhor absorção do fluoreto durante a escovação com um dentífrico fluoretado. Um gel ativador pode ser usado como uma etapa de pré-branqueamento para melhor branqueamento ou absorção do peróxido.

Uma outra modalidade contempla um tratamento noturno intensivo para proteger a boca durante a noite, quando a mesma se encontra mais vulnerável à proliferação das bactérias da placa, conforme evidenciado pela reclamação comum, entre os consumidores, de mau-hálito matinal. O regime inclui uma etapa de enxágüe usando um enxágüe ativador seguido da aplicação de um produto para tratamento contendo ingredientes como agentes branqueadores, microbicidas e fluoreto. O produto para tratamento intensivo de preferência incluirá, como veículo para os ativos de tratamento bucal, um material que é aderente aos dentes e a outras superfícies bucais e que, dessa forma, depositará um revestimento sobre os mesmos para facilitar a deposição e a retenção de ativos sobre as superfícies bucais, onde os

mesmos podem desempenhar sua função pretendida. Além do mais, o revestimento aderente oferece resistência ao sujamento, ao aparecimento de manchas e à aderência de bactérias e outros depósitos indesejados. As composições adequadas como produto para tratamento intensivo são apresentadas, por exemplo, na patente U.S. nº 7.025.950 e no pedido U.S. nº 10/430.520 publicado como US 20030211050A1, usando polissiloxanos funcionalizados aniônicos como agente aderente, e nas patentes U.S. nº 6.555.094, 6.821.507 e 6.713.049, usando polifosfatos.

Uma etapa em um regime pode compreender um produto reforçador. Isso pode ser uma composição que é colocada na escova de dentes com um dentífrico. O produto reforçador pode estar sob a forma de um soro, gel, líquido, pó ou outra forma que possa ser combinada a um dentífrico. O produto reforçador pode ser usado ocasionalmente com uma etapa de escovação, ou conforme especificado em um regime.

Em outra modalidade, um regime é projetado para balancear e controlar o pH na cavidade bucal. O regime inclui as etapas de escovação e enxágüe com um produto microbicida. Os produtos microbicidas podem, de preferência, ser formulados para proporcionar capacidade intensificada de tamponagem na boca. As etapas nos regimes são, de preferência, espaçadas entre si para máximo eficácia. De preferência, uma etapa de enxágüe ocorrerá pelo menos 30 minutos após, pelo menos 60 minutos após e até 120 minutos após a escovação. O regime também compreende, de preferência, uma etapa de enxágüe ou escovação após cada farinha. Um kit para um regime destinado a balancear o pH na cavidade bucal pode incluir um dentífrico microbicida, um enxaguatório bucal microbicida e um dentífrico ou enxaguatório bucal microbicida pequeno ou em tamanho de viagem para usar fora de casa.

Conforme descrito acima, os presentes regimes podem incluir o uso de dispositivos interproximais como fio dental, conforme apresentado por exemplo na patente U.S. nº 5.518.012 de Dolan et al., que apresenta um fio dental de politetrafluoroetileno (PTFE) expandido que pode incorporar agentes microbicidas como cloreto de cetilpiridínio (CPC). Um fio dental con-

tendo um primeiro agente microbicida pode ser usado após um enxágüe que também contém o primeiro agente microbicida e/ou um segundo agente microbicida. Por exemplo, um fio dental poderia conter CPC e o enxágüe poderia também conter CPC ou, alternativamente, peróxido de hidrogênio. Um

5 enxágüe contendo teores altamente biodisponíveis de CPC é comercializado pela The Procter & Gamble Company sob o nome Crest®PRO-HEALTH®. O enxágüe e o fio dental podem ser usados à noite, em combinação com uma fita de material contendo um ativo de peróxido que pode ser usada pela manhã ou a qualquer tempo antes da noite. Um exemplo desse tipo de fita de

10 material é apresentado na patente U.S. nº 5.891.453 de Sagel et al., e a mesma pode ser usada pela manhã. Alternativamente, a fita de material poderia conter um agente microbicida ou bactericida, conforme apresentado na patente U.S. nº 6.096.328 de Sagel et al. Em ainda outra modalidade, a fita de material pode conter um agente para branqueamento dos dentes em

15 combinação com um ou mais agentes microbicidas, sendo um exemplo apresentado no pedido U.S. nº 60/701.778, depositado em 22 de julho de 2005 e intitulado "Tooth Whitening Products". Em ainda outra modalidade, um enxágüe e um fio dental contendo um agente microbicida podem ser usados à noite, em combinação com uma fita de material contendo um agente

20 microbicida que pode ser usada durante o sono, sendo que uma fita de material que poderia ser adequada ao uso durante o sono e que poderia incorporar um agente microbicida é apresentada na patente U.S. nº 6.649.147 de Ye et al. Os regimes anteriormente mencionados podem, ainda, ser combinados, no todo ou em parte, com uma escova de dentes que possa aplicar

25 um agente microbicida à cavidade bucal, ou que possa evitar ou reduzir a proliferação de micróbios em uma escova de dentes, reduzindo ou eliminando, assim, a transmissão de micróbios de uma escova de dentes para a cavidade bucal, sendo que exemplos desse item são apresentados nas patentes U.S. nº 5.998.431 e 6.009.589. Quaisquer dos produtos anteriormente

30 mencionados podem ser combinados e embalados sob a forma de um kit, sendo distribuídos como um sistema único de componentes para tratamento bucal.

Em ainda outra modalidade, uma escova de dentes que libera oxigênio ou radicais de oxigênio nos tecidos gengivais ou sob os mesmos pode ser combinada, no todo ou em parte, aos regimes e produtos acima descritos. Em um exemplo, uma escova de dentes vibratória pode ser usada para liberar oxigênio ou radicais de oxigênio no tecido gengival. Uma escova de dentes que poderia ser adequada ao uso é apresentada na patente U.S. nº 5.378.153. Também pode ser usada uma escova de dentes que libera uma composição compreendendo um agente gerador de oxigênio, como um peróxido (por exemplo, peróxido de hidrogênio, peróxido de carbamida ou peróxido de cálcio), no tecido gengival. São apresentados exemplos, nas patentes U.S. nº 5.476.384 e 6.648.641, de escovas de dentes que poderiam dispensar e liberar uma composição compreendendo um agente gerador de oxigênio no tecido gengival, ou sob o mesmo. Em um regime, um enxágüe ou fio dental compreendendo um agente gerador de oxigênio poderia ser usado em combinação com uma escova de dentes que dispensa ou libera um agente gerador de oxigênio. Em outra modalidade, um enxágüe ou fio dental que libera um primeiro agente no tecido gengival, ou sob o mesmo, poderia ser usado em combinação com uma escova de dentes que libera um segundo agente que, quando combinado ao primeiro agente, gera oxigênio, radicais de oxigênio, outros radicais e/ou misturas dos mesmos. Alternativamente, a escova de dentes poderia liberar o primeiro agente, e o enxágüe e/ou fio dental poderia liberar o segundo agente. O primeiro agente poderia ser dotado de uma afinidade por tártaro, placa ou tecidos bucais (por exemplo, tecidos moles e/ou duros), de modo que a aplicação do segundo agente gere oxigênio, radicais de oxigênio ou outros radicais nos locais em que bactérias e outros micróbios possam se concentrar, inclusive locais no tecido gengival, ou sob o mesmo. Em ainda outra modalidade, o fio dental pode liberar o primeiro agente e o enxágüe pode liberar o segundo agente. Exemplos de composições que podem aderir aos tecidos bucais/orgânicos para liberar um primeiro agente são apresentados nas publicações U.S. nº 2003/0211051 e 2003/0211050. O primeiro e o segundo agentes que podem gerar oxigênio, radicais de oxigênio, outros radicais e/ou misturas dos mes-

mos, direta ou indiretamente, que podem ser adequados ao uso são apresentados, por exemplo, na patente U.S. nº 5.302.375 de Viscio.

Em mais uma outra modalidade, uma escova de dentes com um elemento emissor de luz que pode interagir com um fio dental, enxágüe ou dentífrico é combinada com as composições, produtos, etapas e regimes aqui descritos. Um exemplo desse tipo de escova de dentes é apresentado no pedido U.S. nº 60/774.710.

Os exemplos não-limitadores a seguir descrevem com mais detalhes os enxaguatórios bucais e dentífricos adequados ao uso nos presentes regimes. Todas as porcentagens usadas na presente invenção são em peso da composição, exceto onde indicado em contrário. Essas composições podem ser produzidas por meio de métodos convencionais.

Composições de enxaguatório bucal microbicida

Compo- nente	Ex. 7	Ex. 8	Ex. 9	Ex. 10	Ex. 11	Ex. 12	Ex. 13	Ex. 14
Cloreto de cetilpiridí- nio	0,040	0,075	0,070	0,050	0,045	0,075	--	--
Brometo de domi- feno	--	--	--	--	0,005	--	--	--
Lactato de zinco	--	--	--	0,250	--	0,050	--	--
Peróxido de hidro- gênio ¹	--	2,143	--	--	--	--	4,286	4,286
Glicerina	23,000	20,000	20,000	13,000	5,000	18,000	11,000	11,000
Propileno glicol		4,000					3,000	--
polifosfato de sódio ²		--				--	1,00	1,00
Sabor	0,080	0,210	0,120	0,160	0,080	0,190	0,205	0,205
Adoçante ³	0,025	0,060	0,018	0,030	0,025	0,020	0,080	0,068
Poloxâme- ro 407	--	0,100	0,050	0,025	--	0,001	0,750	0,750

Componente	Ex. 7	Ex. 8	Ex. 9	Ex. 10	Ex. 11	Ex. 12	Ex. 13	Ex. 14
Fosfato monossódico	0,085	--	--	--	--	--	--	0,053
Fosfato de sódio dibásico	0,070	--	--	--	--	--	--	0,020
Metil parabeno			0,020			0,020	--	--
Propil parabeno			0,005			0,005	--	--
Colorante 4	0,020	--	0,010	0,020	0,020	--	--	0,020
Ácido cítrico							0,052	0,052
Citrato de sódio							0,212	0,212
Etanol	--	--	--	1,200	5,000	--	--	5,000
Água purificada	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

- 1 Solução a 35% de peróxido de hidrogênio de grau cosmético
- 2 Polifosfato com comprimento de cadeia médio de 18 a 30, disponível junto à ICL Performance Products
- 3 O adoçante é sacarina sódica, sucralose ou misturas dos mesmos.
- 5 4 O colorante pode incluir agente evidenciador de placa.

Composições de dentifrício microbicida

Componente	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
Fluoreto estanoso	0,454	0,454			--	0,454
Cloreto estanoso			1,500			1,500
Diidrato lactato de zinco	2,500				--	
Citrato de zinco diidrato	--				2,000	
Carbonato de zinco ¹		1,000	2,000			

Componente	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
Triclosan	--			0,280	--	
Polifosfato de sódio ²	13,000			7,000	14,030	
Fluoreto de sódio	--		0,243	0,243	0,243	
Ácido fítico (solução a 20%)		2,000				
Gluconato de sódio	0,652	0,600	0,672		0,650	2,100
Glicerina	38,519			57,725	38,400	14,425
Solução de sorbitol.		35,785	34,275			37,496
PEG-300	7,000			5,000	7,000	
Propileno glicol	7,000				7,000	
Carbóxi metil celulose (CMC)		1,200	1,200			0,600
Hidróxi etil celulose (HEC)		0,300	0,300			
carragenina	0,600	0,500	0,500	0,900	0,600	
Goma de xantana	0,350				0,350	0,700
Abrasivo à base de sílica	25,000	16,000	20,000	20,000	25,000	20,000
Dióxido de titânio		0,525	0,525			0,525
Lauril sulfato de sódio (solução a 28%)	2,500	7,500	7,500	6,000	2,500	5,000
Lauril sulfato de sódio em pó	--				--	
Betaína	--			1,500	--	
Sabor	0,800	0,950	0,950	1,100	0,600	1,000
Sacarina sódica	0,500	0,250	0,250	0,250	0,500	0,300
Fosfato trissódico	1,100				--	
Hidróxido de sódio	--	0,122	0,006		--	0,600

Componente	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6
Água e ingredientes secundários, por exemplo salpicos e colorante ³	QS	QS	QS	QS	QS	QS

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

2 Polifosfato com comprimento de cadeia médio de 18 a 30, disponível junto à ICL Performance Products

5 3 O colorante pode incluir agente evidenciador de placa.

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 significa 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 estão, em sua parte relevante, aqui incorporados, a título de referência. A citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito 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 particulares da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, deve ficar evidente 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. Regime de higiene bucal para a obtenção de ótima saúde e higiene bucal, compreendendo a execução, pelo menos uma vez por dia, de cada uma das seguintes etapas:

5 (a) escovação dos dentes e das superfícies da cavidade bucal com um dentífrico fluoretado microbicida, de preferência usando uma escova de dentes elétrica, e

(b) enxágüe da cavidade bucal com um enxaguatório bucal microbicida,

10 sendo que pelo menos uma dentre as etapas (a) e (b) é executada antes de o usuário se recolher à noite, e sendo que o regime proporciona atividade microbicida eficaz na boca, além de benefícios de redução ou inibição de um ou mais dentre placa, recrescimento de placa, cáries, cálculo, gengivite e hálito com odor desagradável.

15 2. Regime, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo, ainda, a etapa (c) de tratamento das áreas interproximais, gengivais e subgengivais com o uso de um dispositivo interproximal selecionado dentre fio dental, fio dental em suporte, fita dental e escova interdental, sendo que a etapa (c) é executada imediatamente antes ou imediatamente após uma ou
20 ambas as etapas (a) e (b) sendo que, de preferência, cada uma das etapas de (a) a (c) é executada pelo menos duas vezes por dia e sendo que, de preferência, o dispositivo interproximal incorpora um agente microbicida.

3. Regime, de acordo com a reivindicação 1, em que as etapas (a) e (b) são separadas entre si por pelo menos cerca de 30 minutos.

25 4. Regime, de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos uma dentre as etapas (a) e (b) é executada após as refeições.

5. Regime, de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa (a) compreende a escovação dos dentes e das superfícies da cavidade bucal com um dentífrico compreendendo:

30 (i) uma fonte de íon estanoso em uma quantidade microbicida eficaz,

(ii) uma fonte de íon fluoreto em uma quantidade anticárie eficaz,

e

(iii) um ou mais polifosfatos lineares com um comprimento médio de cadeia de 4 ou mais.

5 6. Regime, de acordo com a reivindicação 1, em que a etapa (b) compreende o enxágüe dos dentes e das superfícies da cavidade bucal com um enxaguatório bucal compreendendo:

10 (i) um ou mais agentes microbicidas à base de amônio quaternário, em uma quantidade suficiente para liberar pelo menos 300 ppm de agente microbicida à base de amônio quaternário biodisponível, selecionado do grupo consistindo em cloreto de cetilpiridínio, cloreto de tetradecilpiridínio, cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio, brometo de domifeno e misturas dos mesmos, de preferência pelo menos 0,035% de cloreto de cetilpiridínio, em peso da composição, e

15 (ii) um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, compreendendo uma grande proporção de água e de 5% a 30%, em peso da composição, de um umectante à base de álcool poliídrico.

7. Regime, de acordo com a reivindicação 1, em que ou o dentífrico, ou o enxaguatório bucal, compreende um agente evidenciador de placa para identificar áreas com acúmulo de placa.

20 8. Kit para higiene bucal, compreendendo um dentífrico fluoretado microbicida, uma escova de dentes, um enxaguatório bucal microbicida, um dispositivo interproximal e instruções para um regime diário compreendendo a execução, pelo menos uma vez por dia, de cada uma das seguintes etapas:

25 (a) escovação dos dentes e das superfícies da cavidade bucal com o dentífrico, e

(b) enxágüe da cavidade bucal com o enxaguatório bucal, sendo que pelo menos uma dentre as etapas (a) e (b) é executada antes de o usuário se recolher à noite,

30 sendo que o creme dental compreende:

(i) uma quantidade segura e terapeuticamente eficaz de um agente microbicida selecionado dentre uma fonte de íon estanoso, uma fonte

de íon de zinco, triclosan, uma fonte de peróxido, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, triclosan, monofosfato de triclosan, óleos essenciais e misturas dos mesmos,

(ii) uma quantidade segura e eficaz de uma fonte de íon fluoreto,

5 (iii) um abrasivo;

sendo que o enxagatório bucal compreende:

(i) uma quantidade segura e terapeuticamente eficaz de um agente microbicida selecionado dentre uma fonte de íon estanoso, uma fonte de íon de zinco, triclosan, uma fonte de peróxido, cloreto de cetilpiridínio, brometo de domifeno, clorexidina, triclosan, monofosfato de triclosan, óleos
10 essenciais e misturas dos mesmos; e

(ii) um veículo líquido aquoso;

sendo que, de preferência, a escova de dentes é uma escova de dentes elétrica e compreendendo ainda, de preferência, um agente evidenciador de placa para identificação de áreas com acúmulo de placa.
15

9. Kit para higiene bucal, de acordo com a reivindicação 8, em que o agente evidenciador de placa é um componente de qualquer um dentre o dentífrico, o enxagatório bucal ou o dispositivo interproximal, ou é um componente de um produto para tratamento bucal separado, incluído no kit.

20 10. Kit para higiene bucal, de acordo com a reivindicação 8, incluindo instruções para a execução de pelo menos uma dentre as etapas (a) e (b) após as refeições.

RESUMO

Patente de Invenção "**REGIMES E KITS PARA TRATAMENTO BUCAL**".

A presente invenção refere-se a regimes de higiene bucal compreendendo uma pluralidade de etapas que envolvem o uso de dois ou mais produtos para tratamento bucal contendo ativos eficazes para a obtenção de um ou mais benefícios, inclusive limpeza, microbicida, antiplaca, anticárie, anticálculo, antidesmineralização, antierosão, anti-sensibilidade/dessensibilizante, branqueamento, condicionamento da superfície, polimento e equilíbrio de pH, sendo que a pluralidade de etapas é executada e seqüenciada de modo a maximizar a liberação de ativos para tratamento bucal nas superfícies-alvo da cavidade bucal de um indivíduo, obtendo assim benefícios ótimos de saúde e higiene bucal. Em um aspecto, um regime compreende a execução, pelo menos uma vez por dia, de cada uma das seguintes etapas:

(a) aplicação de um dentífrico microbicida às superfícies da cavidade bucal, e

(b) enxágüe da cavidade bucal com um enxaguatório bucal microbicida, sendo que pelo menos uma dentre as etapas (a) e (b) é executada antes de o usuário se recolher à noite. De preferência, o regime compreende uma etapa (c) de tratamento das áreas interproximais, gengivais e subgengivais da cavidade bucal com o uso de um dispositivo interproximal selecionado dentre fio dental, fio dental em suporte, fita dental e escova interdental, sendo que a etapa (c) é executada imediatamente antes ou imediatamente após uma ou ambas as etapas (a) e (b).