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

(11) PI 0916486-3 B1

(22) Data do Depósito: 13/11/2009

(45) Data de Concessão: 13/12/2016

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO BUCAL

(51) Int.Cl.: A61K 8/19; A61K 8/21; A61K 8/24; A61K 8/27; A61K 8/365; A61Q 11/00

(52) CPC: A61K 8/19,A61K 8/21,A61K 8/24,A61K 8/27,A61K 8/365,A61Q 11/00,A61K 2800/52

(30) Prioridade Unionista: 28/11/2008 EP 08170278.9

(73) Titular(es): UNILEVER N.V.

(72) Inventor(es): IRENE INGEGNERI

# "COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO BUCAL"

## CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a uma composição para tratamento bucal que compreende hidroxiapatita e uma fonte de fluoreto. A invenção também se refere à estabilização do fluoreto em tais produtos.

## ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A publicação US 4.244.931 (Monsanto Co., 1981) apresenta abrasivos de dentifrício que compreendem diidrato de fosfato dicálcico que tem uma estabilidade de fluoreto aprimorada. A publicação US 5.037.636 (Monsanto Co., 1991) apresenta abrasivos de dentifrício que compreendem diidrato de fosfato dicálcico e pequenas quantidades de sais de zinco que têm estabilidade de fluoreto aprimorada. A publicação WO 03/059303 (*P&G Co.*, 2003) apresenta composições para tratamento bucal que compreendem complexos de fosfatos de cálcio amorfos e fosfopeptídeos, com um pH específico e um sistema de tampão, que têm uma estabilidade de fluoreto aprimorada.

## DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[003] Em um primeiro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição para tratamento bucal que compreende hidroxiapatita particulada, uma fonte de fluoreto, uma fonte de cátions potássio e uma fonte de ânions citrato.

[004] Em um segundo aspecto da presente invenção, é fornecido um método de aperfeiçoamento da estabilidade de fluoreto em uma composição para tratamento bucal que também compreende hidroxiapatita particulada, sendo que o dito método compreende a inclusão de uma fonte de cátions potássio e uma fonte de ânions citrato na composição para tratamento bucal.

[005] Em um terceiro aspecto da presente invenção, é fornecido um método de fabricação de uma composição para tratamento bucal de acordo com o primeiro aspecto da invenção.

[006] Em um quarto aspecto da presente invenção, é fornecido o uso de hidroxiapatita particulada, uma fonte de fluoreto, uma fonte de cátions potássio e uma fonte de ânions citrato na fabricação de uma composição para tratamento bucal para o tratamento dos dentes na cavidade oral.

[007] O tratamento citado no quarto aspecto da invenção pode ser referente a benefícios anticárie, à remineralização dos dentes ou à redução de hipersensibilidade.

## DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[008] As composições para tratamento bucal da presente invenção são usadas, tipicamente, para tratar os dentes da boca de seres humanos. A composição pode ser um enxaguatório bucal ou uma goma, porém, é mais tipicamente uma pasta de dentes.

[009] A hidroxiapatita usada na presente invenção pode estar em qualquer uma das formas adequadas para a inclusão na composição em que é incorporada. A hidroxiapatita finamente dividida é particularmente adequada, sendo que tal material foi usado previamente como um abrasivo de dentifrício (consulte CA-A 999.238, US-A 4.634.589 e US-A-4. 327.079). O tamanho médio de partícula de tal hidroxiapatita finamente dividida está usualmente na faixa de cerca de 0,5 mícron a cerca de 15 mícron, de preferência de 1 a 10 e particularmente de cerca de 2 a cerca de 5 mícron.

[010] As hidroxiapatitas particuladas preferenciais são sintéticas e têm uma alta pureza que consiste em pelo menos 92% em peso de $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. O restante compreenderá principalmente água ligada (tipicamente um máximo de 6% em peso) e uma quantidade pequena de carbonato de cálcio.

[011] As hidroxiapatitas particuladas preferenciais têm cristalitos primários em formato de agulha, tipicamente com um comprimento de 100 a 200 nm e uma largura e uma espessura de 10 a 20 nm. Esses cristalitos primários são tipicamente aglomerados em partículas maiores que têm as distribuições de tamanho de partícula indicadas acima.

[012] A hidroxiapatita particulada é tipicamente incorporada a 0,1 a 20% em peso, de preferência a 0,25 a 10% e, mais preferencialmente, a 0,5 a 5% em peso da composição da qual faz parte.

[013] A fonte de fluoreto é tipicamente um sal complexo de fluoreto, como monofluorofosfato de sódio (SMFP) ou monofluorofosfato de potássio. Os sais complexos de fluoreto devem ser compreendidos como sais em que o átomo de flúor é ligado a outro átomo no ânion do sal, ao invés de estar presente como um ânion fluoreto livre. O SMFP é a fonte de fluoreto mais preferencial.

[014] A fonte de fluoreto está presente, de preferência, em um determinado nível de modo a fornecer fluoreto a 100 a 2000 ppm, e, de preferência, de 900 a 1500 ppm na composição.

[015] Quando a fonte de fluoreto é SMFP, é tipicamente incorporada a 0,1 % a 10%, de preferência, a 0,25 a 5% e mais preferencialmente a 0,5 a 2,5% em peso da composição da qual faz parte.

[016] A fonte de cátions potássio é tipicamente um sal simples. O citrato de potássio é a fonte mais preferencial de íons potássio devido ao fato de que também é uma fonte de íons citrato (consulte abaixo).

[017] A fonte de ânions citrato é tipicamente um sal simples. Tipicamente, o íon citrato está presente em sua forma tribásica; no entanto, os sais ácidos podem ser contemplados. O citrato de potássio é a fonte mais preferencial de íons citrato devido ao fato de que também é uma fonte de íons potássio (consulte acima).

[018] Quando o citrato de potássio, isto é, tricitrato de potássio, é incorporado nas composições da invenção, é tipicamente usado a 0,1 a 30%, de preferência a 0,5 a 20% e mais preferencialmente a 1 a 10% em peso da composição da qual faz parte.

[019] Bem como estabilizar o fluoreto, o citrato de potássio pode aperfeiçoar o benefício de dessensibilização da composição.

[020] Um componente adicional preferencial é uma fonte de íons zinco, em particular, citrato de zinco.

[021] Quando incluído, o citrato de zinco está tipicamente presente a 0,1 a 10%, de preferência de 0,5 a 5%, e mais preferencialmente 1 a 3% em peso da composição da qual faz parte.

[022] Nas realizações preferenciais, as composições da invenção compreendem um ou mais tipos de sílica. Uma sílica espessante é uma sílica, através da qual se faz referência a uma sílica que causa um aumento na viscosidade da composição.

[023] Uma sílica abrasiva é outro componente adicional preferencial, sendo que tais sílicas são materiais particulados que são relativamente sólidos e abrasivos.

[024] A composição pode conter outros materiais abrasivos particulados, como alumina, fosfato de dicálcio, pirofosfato de cálcio, trimetafosfato ou hexametafosfato insolúvel.

[025] A quantidade total de material abrasivo particulado, incluindo a hidroxiapatita e qualquer sílica abrasiva (consulte abaixo) presente, é tipicamente de 3 a 60% em peso da composição.

[026] Além de uma fonte de fluoreto, a composição pode compreender outros agentes anticáries, como trimetafosfato de sódio ou caseína.

[027] A composição de pasta de dentes, de acordo com a invenção, pode compreender, ainda, ingredientes que são comuns na técnica, como:

agentes microbicidas, por exemplo, clorexidina, extrato de sanguinarina, metronidazol, compostos de amônio quaternário, como cloreto de cetilpiridínio; bis- guanidas, como digluconato de clorexidina, hexetidina, octenidina, alexidina; e compostos bisfenólicos halogenados, como 2,2' metilenobis-(4-cloro-6- bromofenol);

agentes anti-inflamatórios, como ibuprefeno, flurbiprofeno, aspirina, indometacina, etc;

tampões de placa, como uréia, lactato de cálcio, glicerofosfato de cálcio e poliacrilatos de estrôncio;

vitaminas, como Vitaminas A, C e E;

extratos de plantas;

agentes de dessensibilização, por exemplo, citrato de potássio, cloreto de potássio tartarato de potássio, bicarbonato de potássio, oxalato de potássio, nitrato de potássio e sais de estrôncio;

agentes anti-cálculo, por exemplo, pirofosfato de metal alcalino, polímeros que contêm hipofosfito, fosfonatos orgânicos e fosfocitratos, etc.;

biomoléculas, por exemplo, bacteriocinas, anticorpos, enzimas, etc.;

sabores, por exemplo, óleos de hortelã e de menta;

materiais proteináceos, como colágeno;

conservantes;

agentes opacificantes;

agentes colorantes;

agentes de ajuste de pH;

agentes adoçantes;

carreadores farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, amido, sacarose, água ou sistemas se água/álcool, etc.;

tensoativos, como tensoativos aniônicos, não iônicos, catiônicos e zwiteriônicos ou anfotéricos;

[028] Umectantes, como glicerol, sorbitol, propilenoglicol, xilitol, lactitol etc.;

aglutinantes e espessantes, como carbóxi metil celulose de sódio, hidróxi etil celulose (*Natrosol®*), goma de xantana, goma arábica, etc., bem como polímeros sintéticos, como poliacrilatos e polímeros de carboxivinila, como *Carbopol®;* compostos poliméricos, os quais podem aperfeiçoar a entrega de ingredientes ativos, como agentes microbicidas, também podem ser incluídos;

tampões e sais para tamponar o pH e a força iônica da composição da pasta de dentes; e

outros ingredientes opcionais que podem estar incluídos são, por exemplo, agentes alvejantes, como compostos de peróxi, por exemplo, peroxidifosfato de potássio, sistemas efervescentes, como sistemas de bicarbonato de sódio/ácido cítrico, sistemas de alteração de cor e assim por diante.

[029] Os lipossomas também podem ser usados para aperfeiçoar a entrega ou a estabilidade de ingredientes ativos.

[030] Exceto nos exemplos comparativos ou de operação, ou quando é explicitamente indicado de outra maneira, todos os números nesse relatório descritivo que incidam quantidades de material devem se compreendidos como modificados pela expressão "cerca de".

[031] O termo "que compreende" não é limitativo de quaisquer elementos citados subsequentemente, porém abrange elementos não específicos de maior ou menor importância funcional. Em outras palavras, as etapas, elementos ou opções listados não precisam ser apurados. Quando as

expressões "que inclui" ou "que tem" são usadas, esses termos são equivalentes a "que compreende", conforma definido acima.

[032] As realizações, de acordo com a invenção, serão agora discutidas com referência aos exemplos não limitantes a seguir.

## EXEMPLOS

[033] Os exemplos, de acordo com a invenção, são indicados por números e exemplos comparativos são indicados por letras. As quantidades dadas são porcentagens em peso, a menos que seja indicado de outra maneira.

[034] As composições de pasta de dentes indicadas na Tabela 1 foram preparadas.

**TABELA 1**

| | **Exemplo** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **1** | **A** | **2** | **B** |
| Água | 25,5 | 30,9 | 24,1 | 29,8 |
| Sorbitol (70% aquoso) | 45 | 45 | 45 | 45 |
| Sacarina de sódio | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,2 |
| PEG 32 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Fosfato de trisódio | -- | -- | 1,1 | 1,1 |
| Acetato de tocoferila | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,1 |
| Triclosan | -- | -- | 0,3 | -- |
| Citrato de potássio | 5,4 | -- | 5,4 | -- |
| Hidroxiapatita (1) | 2 | 2 | 2 | 2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Sílica espessante (2) | 7 | 7 | 7 | 7 |
| Sorbosil AC77 (3) | 6 | 6 | 6 | 6 |
| SMFP | 1,1 | 1,1 | 1,1 | 1,1 |
| | **Exemplo** | | | |
| | **1** | **A** | **2** | **B** |
| Citrato de zinco | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Lauril sulfato de sódio | 1,8 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| | **Exemplo** | | | |
| | **1** | **A** | **2** | **B** |
| Sabor | 1,2 | 1,2 | 1,2 | 1,2 |
| CMC (4) | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 |

1. Ex Budenheim.

2. Tixosil 43, ex Ineos.

3. Sorbosil AC77, ex Ineos.

4. Carboximetilcelulose: CMC 9H, ex Dansico.

[035] As composições de pasta de dentes indicadas na Tabela 1 foram colocadas em armazenamento a 40 °C por dois ou três meses. O nível de fluoreto nas composições foi monitorado, medições foram feitas com o uso de cromatografia gasosa, após a conversão do fluoreto em trimetilfluorosilano através da reação com trimetilclorosilano sob condições ácidas. Os resultados indicados na Tabela 2 foram obtidos.

**TABELA 2**

| **Armazenamento** | **Nível de fluoreto (ppm)** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Exemplo | | | |
| | 1 | A | 2 | B |
| Por 2 meses | -- | -- | 1412 | 1177 |
| Por 3 meses | 1208 | 1091 | -- | -- |

[036] É notável que as composições que compreendem citrato de potássio têm um nível de fluoreto restante maior do que as composições correspondentes que não compreendem citrato de potássio após o armazenamento.

[037] Também é notável que o efeito de estabilização em longo prazo do citrato de potássio seja particularmente importante em temperaturas mais altas. A Tabela 3 ilustra esse ponto para o Exemplo 2 versus o Exemplo Comparativo B.

**TABELA 3**

| **Armazenamento** | **Nível de fluoreto (ppm)** | | |
|---|---|---|---|
| | Exemplo | | Porcentagem |
| | 2 | B | (B de 2) |
| **Armazenamento** | **Nível de fluoreto (ppm)** | | |
| | Exemplo | | Porcentagem |
| A 5°C | | | |
| Por 2 meses | 1502 | 1412 | 94,0 |
| A 25°C | | | |
| **Armazenamento** | **Nível de fluoreto (ppm)** | | |
| Por 2 meses | 1485 | 1370 | 92,3 |
| A 40°C | | | |
| Por 2 meses | 1412 | 1177 | 83,4 |

## REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO BUCAL, caracterizada pelo fato de que compreende de 0,5% a 5% em peso da composição de hidroxiapatita particulada, uma fonte de fluoreto, citrato de potássio e um abrasivo à base de sílica.

2. COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO BUCAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende uma fonte de cátions zinco.

3. COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO BUCAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o citrato de zinco é a fonte de cátions zinco.