



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1003162-6 B1

(22) Data do Depósito: 03/08/2010

(45) Data de Concessão: 30/04/2024

(54) Título: COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO DA SENSIBILIDADE DENTAL

(51) Int.Cl.: A61K 8/29; A61K 8/362; A61Q 11/00.

(52) CPC: A61K 8/29; A61K 8/362; A61Q 11/00.

(30) Prioridade Unionista: 03/08/2009 US 12/534,621.

(73) Titular(es): JOHNSON & JOHNSON CONSUMER INC..

(72) Inventor(es): DEEPAK SHARMA.

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO DA SENSIBILIDADE DENTAL. É apresentada uma composição para tratamento da sensibilidade dental. A composição inclui um composto com a fórmula $M^{1+}-A-M^{2+}-B-M^{1+}$ (I) em que: M^{1+} é um metal monovalente ou divalente, M^{2+} é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos C_{2-6} . São apresentados, também, métodos para tratamento de sensibilidade dental.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO BUCAL**".

Deepak Sharma

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se a composições para tratamento da sensibilidade dental, que têm uma afinidade por dentina e causam a efetiva oclusão de túbulos dentinais abertos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Muitas pessoas sofrem de sensibilidade nos dentes, e essa condição é frequentemente chamada de hipersensibilidade dentinal, que é um problema comum na população adulta. Isso é definido como uma dor temporária oriunda de dentina exposta, tipicamente em resposta a estímulos químicos, térmicos, táteis ou osmóticos, e que não pode ser explicada por qualquer outro defeito ou patologia dental. A erosão da superfície externa
15 (esmalte) dos dentes e/ou retração gengival frequentemente resulta na exposição de túbulos dentinais, resultando em rotas entre a cavidade bucal e as fibras nervosas presentes na polpa. Foi demonstrado in vivo que existe um gradiente de pressão através da dentina, o qual causa um fluxo de fluidos para fora. Esse fluxo de fluidos é perturbado ou aumenta em resposta a
20 estímulos táteis, térmicos (calor ou frio) e osmóticos (altos teores de açúcar etc.) que, acredita-se, resultam em uma resposta dos mecanorreceptores nas fibras nervosas da polpa, que é detectada como dor. Dessensibilizantes dos nervos e agentes oclusores de túbulos dentinais têm sido usados para tratar a sensibilidade dental. Pastas dentais especiais, que contém nitrato de potássio
25 e/ou bio-vidro, fosfato de cálcio amorfo etc., são regularmente usadas por consumidores sofrendo de sensibilidade dentinal. Um outro agente oclutor que também é usado para tratar a sensibilidade dental é o oxalato de potássio. Nenhum desses agentes oclusores, porém, é completamente eficaz na mitigação da sensibilidade dentinal, já que a oclusão eficaz dos túbulos
30 dentinais depende de diferentes variáveis. Existe, portanto, uma necessidade contínua por composições para tratamento da sensibilidade dental, que tenham uma afinidade otimizada pela dentina e que efetivamente ocluam os

túbulos dentinais.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Descobriu-se que o supracitado objetivo pode ser alcançado mediante a seleção de compostos específicos que proporcionem uma barreira protetora para os dentes e/ou efetivamente ocluam os túbulos dentinais expostos, diminuindo assim a sensibilidade dos dentes. Em certas modalidades, a presente invenção apresenta uma composição bucal compreendendo:

a) pelo menos um composto com a Fórmula I

10



em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $C_2 - C_6$,

b) opcionalmente, um sabor,
c) opcionalmente, um adoçante,
d) opcionalmente, um tampão de pH, e
e) pelo menos um solvente oralmente aceitável,
em que a composição bucal tem um pH maior que (ou de pelo menos) 2,0 (ou cerca de 2).

Em outras modalidades, as composições da presente invenção referem-se a uma composição bucal, compreendendo:

a) pelo menos um composto com a Fórmula I

25



em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $C_2 - C_6$, e

30

b) pelo menos um solvente oralmente aceitável,
sendo que a composição é substancialmente isenta de água.

Em ainda outras modalidades, as composições da presente invenção referem-se a composições bucais compreendendo:

5 a) pelo menos um composto com a Fórmula I



em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $C_2 - C_6$,

b) pelo menos um agente dessensibilizante adicional, e
c) pelo menos um solvente oralmente aceitável.

15 Em outra modalidade, as composições da presente invenção referem-se a um método para tratamento de dentes sensíveis, compreendendo as etapas de aplicar aos mesmos, durante pelo menos duas aplicações consecutivas, uma composição que compreende:

a) pelo menos um composto com a fórmula I

20



em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $C_2 - C_6$, e

b) pelo menos um solvente oralmente aceitável,

em que as aplicações são espaçadas em não mais que (ou menos que) 12 (ou cerca de 12) horas entre si.

30 Em ainda outra modalidade, as composições da presente invenção referem-se a um método para oclusão de túbulos dentinais dos dentes, compreendendo as etapas de aplicar aos dentes, durante pelo me-

nos duas aplicações consecutivas, uma composição que compreende:

a) pelo menos um composto com a fórmula I



5 em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $C_2 - C_6$, e

b) colocar os dentes em contato com a composição durante pelo menos (ou mais que) 10 (ou cerca de 10) segundos
10 em que os túbulos são pelo menos (ou mais que) cerca de 5% ocluídos.

Em ainda outra modalidade, as composições da presente invenção referem-se a um método para oclusão de túbulos dentinais dos dentes, compreendendo as etapas de aplicar aos dentes, durante pelo menos duas aplicações consecutivas, uma composição que compreende:

a) pelo menos um composto com a fórmula I



20 em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $C_2 - C_6$, e

25 b) colocar os dentes em contato com a composição, na presença de cálcio, durante pelo menos 20 segundos

em que o composto forma um precipitado com o cálcio sobre os dentes ou próximo aos mesmos, de modo que pelo menos (ou mais que) 30% (ou cerca de 30%) do precipitado formado permaneça nos dentes após sonicação durante 2 (ou cerca de 2) minutos.
30

Em outra modalidade, as composições da presente invenção referem-se a um método para deposição de um precipitado sobre os den-

tes e/ou os túbulos dentinais dos dentes, compreendendo as etapas de aplicar aos dentes, durante pelo menos duas aplicações consecutivas, uma composição que compreende:

a) pelo menos um composto com a fórmula I

5



em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou um óxido metálico, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $\text{C}_2 - \text{C}_6$, e

b) colocar os dentes em contato com a composição na presença de cálcio durante pelo menos (ou mais que) 20 (ou cerca de 20) segundos em que M^2 está presente no precipitado a uma concentração de pelo menos (ou mais que) 5% (ou cerca de 5%) do precipitado depositado.

15

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 7 tratamentos com formulação de oxalato de potássio a 0,5%, e mostrando um mínimo de precipitação de oxalato sobre a superfície da lasca de dentina e/ou oclusão do túbulo dentinal após o tratamento.

20

A figura 2 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 14 tratamentos com formulação de oxalato de potássio a 0,5%, e mostrando um mínimo de precipitação de oxalato sobre a superfície da lasca de dentina e/ou oclusão do túbulo dentinal após o tratamento.

25

A figura 3 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 21 tratamentos com formulação de oxalato de potássio a 0,5%, e mostrando um mínimo de precipitação de oxalato sobre a superfície da lasca de dentina e/ou oclusão do túbulo dentinal após o tratamento.

30

A figura 4 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de

varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 28 tratamentos com formulação de oxalato de potássio a 0,5%, e mostrando um mínimo de precipitação de oxalato sobre a superfície da lasca de dentina e/ou oclusão do túbulo dentinal após o tratamento.

5 A figura 5 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 7 tratamentos com formulação de oxalato de óxido de potássio e titânio a 0,5%, mostrando uma substancial precipitação de oxalato de óxido de titânio sobre a superfície da lasca de dentina e/ou uma oclusão virtualmente completa dos
10 túbulos dentinais após o tratamento.

 A figura 6 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 14 tratamentos com formulação de oxalato de óxido de potássio e titânio a 0,5%, mostrando uma substancial precipitação de oxalato de óxido de titânio sobre a su-
15 perfície da lasca de dentina e/ou uma oclusão virtualmente completa dos túbulos dentinais após o tratamento.

 A figura 7 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 21 tratamentos com formulação de oxalato de óxido de potássio e titânio a 0,5%, mostran-
20 do uma substancial precipitação de oxalato de óxido de titânio sobre a superfície da lasca de dentina e/ou uma oclusão virtualmente completa dos túbulos dentinais após o tratamento.

 A figura 8 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 28 tratamentos
25 com formulação de oxalato de óxido de potássio e titânio a 0,5%, mostrando uma substancial precipitação de oxalato de óxido de titânio sobre a superfície da lasca de dentina e/ou uma oclusão virtualmente completa dos túbulos dentinais após o tratamento.

 A figura 9 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de
30 varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada antes do tratamento com uma formulação que tem os mesmos ingredientes daquelas usadas para tratar as lascas de dentina das figuras de 1 a 8, porém isenta de oxalato de po-

tássio ou oxalato de óxido de potássio e titânio, e não mostrando qualquer alteração na precipitação sobre a superfície da lasca de dentina e/ou na oclusão do túbulo dentinal antes do tratamento e após o tratamento.

5 A figura 10 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída, tomada após 28 tratamentos com uma formulação que tem os mesmos ingredientes daquelas usadas para tratar as lascas de dentina das figuras de 1 a 8, porém isenta de oxalato de potássio ou oxalato de óxido de potássio e titânio, e não mostrando qualquer alteração na precipitação sobre a superfície da lasca de dentina e/ou na oclusão do túbulo dentinal antes do tratamento e após o tratamento.

10 A figura 11 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída que foi submetida a 28 tratamentos com uma formulação contendo oxalato de potássio a 0,5% (Formulação B) e, então, sonicada durante 2 minutos com o uso de um sonicador em pulso normal.

15 A figura 12 é uma imagem obtida por microscópio eletrônico de varredura de uma lasca de dentina corroída que foi submetida a 28 tratamentos com uma formulação contendo óxido de titânio a 0,5% (Formulação D) e, então, sonicada durante 2 minutos com o uso de um sonicador em pulso normal. A comparação entre essas imagens de lascas de dentina nas figuras 11 e 12 e suas respectivas imagens após 28 dias de tratamento, conforme representado nas figuras 4 e 8, ilustra a estabilidade aumentada dos precipitados gerados pela formulação de oxalato de óxido de potássio e titânio versus a formulação de oxalato de potássio.

25 DESCRIÇÃO DETALHADA

As composições da presente invenção podem compreender, consistir em, ou consistir essencialmente em elementos essenciais e limitações da invenção aqui descrita, bem como de quaisquer dos ingredientes, componentes ou limitações adicionais ou opcionais aqui descritos.

30 Todos os documentos aqui incorporados, a título de referência, em sua totalidade só estão aqui incorporados até o ponto em que não sejam inconsistentes com este relatório descritivo.

Todas as porcentagens, partes e razões são baseadas no peso total da composição da presente invenção, exceto onde especificado em contrário. Todos esses pesos, no que refere-se aos ingredientes mencionados, têm por base o teor de ativo e, portanto, não incluem carreadores ou subprodutos que possam estar incluídos em materiais disponíveis comercialmente, exceto onde especificado em contrário.

O termo "quantidades seguras e eficazes", para uso na presente invenção, significa uma quantidade de um composto ou composição, como um ativo tópico ou sistêmico, que é suficiente para induzir significativamente um benefício positivo, por exemplo dessensitização dos dentes, mas baixa o suficiente para evitar efeitos colaterais sérios, isto é, para proporcionar uma razão razoável entre benefício e risco, dentro do escopo do bom julgamento do versado na técnica.

O termo "ocluído" ou "oclusão", para uso na presente invenção, significa que as aberturas expostas de entrada ou saída dos túbulos dentinais estão parcial, substancial ou completamente obstruídas.

As composições da presente invenção compreendem pelo menos um composto de fórmula I



em que: M^1 e M^3 são, independentemente, um metais monovalentes ou divalentes, M^2 é um metal polivalente ou óxidos metálicos do mesmo, e A e B são independentemente selecionados do grupo formado por diácidos, triácidos e tetrácidos $C_2 - C_6$, opcionalmente diácidos ou triácidos C_2-C_4 , opcionalmente diácidos ou triácidos $C_2 - C_3$ ou, opcionalmente, diácidos C_2 .

Exemplos de metais monovalentes adequados incluem, mas não limitam-se a Na, K e Li, opcionalmente Na ou K ou, opcionalmente, K.

Exemplos de metais divalentes adequados incluem, mas não limitam-se a, Mg, Ca, Sr, Ba e Zn, opcionalmente Mg, Ba e Zn ou, opcionalmente, Mg.

Exemplos de metais polivalentes adequados incluem, mas não limitam-se a Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Tc, Re, Os, Ir, Hg, Ce, Sn, Eu, Yb, Pa e U, opcionalmente Ti, Sn, Mn e Fe ou, opcionalmente, Ti.

Exemplos de óxidos metálicos adequados incluem, mas não limitam-se a, os óxidos correspondentes de Ba, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Tc, Re, Os, Ir, Hg, Ce, Sm, Eu, Yb, Pa e U, opcionalmente os óxidos correspondentes de Ba, Ti, Sr, Sn, Zr, Mn e Fe, opcionalmente os óxidos correspondentes de Ba, Ti, Sr, Sn, Zr ou, opcionalmente, os óxidos correspondentes de Ti.

Em certas modalidades, M^1 e/ou M^3 são independentemente selecionados do grupo formado por Na, K e Li. Opcionalmente, tanto M^1 como M^3 são K.

Em certas modalidades, M^2 é selecionado do grupo consistindo em Ti, Sr, Sn, Mg, Ca, Mn e Zr. Opcionalmente, M^2 é selecionado do grupo consistindo em óxidos de Ti, Sr, Sn, Mg, Ca, Mn e Zr. Em outras modalidades, M^2 é selecionado do grupo consistindo em Ti ou óxido de Ti.

Exemplos de diácidos adequados incluem, mas não limitam-se a, ácido oxálico, ácido succínico, ácido metil succínico, ácido diglicólico, ácido glutárico (isto é, pentanodióico), ácido 3,5,5-trimetil pentanodióico, ácido hexanodióico, ácido 3,5,5-trimetil hexanodióico, ácido 2,4,4-trimetil hexanodióico, ácido decanodióico, ácido undecanodióico, ácido dodecanodióico, ácido 1,4-cicloexano dicarboxílico, ácido cicloexano-1,4-diacético, ácido maléico, ácido citracônico, ácido itacônico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tereftálico, ácido ftálico e ácido isoftálico, ácido hidróxi succínico, ácido malônico, ácido adípico, ácido sebácico e ácido tartárico, opcionalmente ácido oxálico, ácido succínico ou, opcionalmente, ácido oxálico.

Exemplos de triácidos adequados incluem, mas não limitam-se a, ácido cítrico.

Exemplos de tetrácidos adequados incluem, mas não limitam-se a, ácido 1,1,2,2-etano tetracarboxílico, ácido 1,1,2,3-propano tetracarboxílico, ácido 1,1,4,4-butano tetracarboxílico, ácido 1,2,4,5-benzeno tricarboxílico e ácido etilenodiamino tetraacético ou, opcionalmente, ácido

1,1,2,2-etano tetracarboxílico.

Em certas modalidades, o composto de fórmula I é selecionado do grupo consistindo em oxalato de óxido de potássio e titânio ("KTO") (também chamado de oxalato de potássio e titânio), citrato de óxido de potássio e titânio, 5 oxalato de cálcio e titânio, e oxalato de potássio cálcio e titânio, opcionalmente oxalato de óxido de potássio e titânio ("KTO"), citrato de óxido de potássio e titânio ou, opcionalmente, oxalato de óxido de potássio e titânio ("KTO").

As composições da presente invenção incluem, com base no peso total da composição, de 0,01% (ou cerca de 0,01%) a 10,0% (ou cerca de 10,0%), 10 opcionalmente de 0,1% (ou cerca de 0,1%) a 7,0% (ou cerca de 7,0%) ou, opcionalmente, de 1% (ou cerca de 1%) a 5,0% (ou cerca de 5,0%) de pelo menos um composto de fórmula I.

Em certas modalidades, as composições da invenção incluem um solvente oralmente aceitável. Os solventes oralmente aceitáveis incluem, mas 15 não limitam-se a, água, etanol, n-propanol ou alcoóis poliidricos como glicerina, sorbitol e polietileno glicol, bem como quaisquer misturas dos mesmos, e podem estar presentes a concentrações de cerca de 0,1% a cerca de 99,9%, opcionalmente de cerca de 1% a cerca de 90% ou, opcionalmente, de cerca de 10% a cerca de 75% do solvente oralmente aceitável.

20 Em certas outras modalidades, as composições da presente invenção são substancialmente isentas de água. O termo "substancialmente isento", para uso na presente invenção, significa menos que 5% (ou cerca de 5%), opcionalmente menos que 3% (ou cerca de 3%), opcionalmente menos que 1% (ou cerca de 1%), opcionalmente menos que 0,5% (ou cerca de 0,5%) e, 25 opcionalmente, zero (ou anidro).

Em certas modalidades, as composições da presente invenção têm um pH de pelo menos 2 (ou cerca de 2), opcionalmente de 2,5 (ou cerca de 2,5) a 7,0 (ou cerca de 7,0), 30 opcionalmente de 3,5 (ou cerca de 3,5) a 6,0 (ou cerca de 6,0) ou, opcionalmente, de 3,2 (ou cerca de 3,2) a 4,5 (ou cerca de 4,5).

Em certas modalidades, o pH da composição da presente invenção podem ser tamponados com o uso de sistemas convencionais de áci-

do/sal. Os sistemas de tampão convencionais incluem ácido fosfórico e sais de fosfato de sódio, ou ácido cítrico e citrato de sódio. As combinações de tampões à base de ácido/sal ácido adequadas ao uso na presente invenção incluem ácido cítrico-citrato de sódio, ácido fosfórico-fosfato de sódio, fosfato 5 monobásico de sódio, fosfato dibásico de sódio, ácido acético-acetato de sódio, ácido succínico-succinato de sódio, ácido aconítico-aconitato de sódio e ácido benzóico-benzoato de sódio, em quantidades de até cerca de 1% peso/peso, opcionalmente de cerca de 0,05% peso/peso a cerca de 0,75% peso/peso da composição e/ou, opcionalmente, de cerca de 0,1% peso/peso 10 a cerca de 0,5% peso/peso da composição.

Componentes opcionais

Em certas modalidades, as composições da presente invenção incluem, ainda, outros agentes dessensibilizantes dentais. Exemplos de agentes dessensibilizantes dentais adicionais incluem, mas não limitam-se a, 15 citrato de potássio, cloreto de potássio, nitrato de potássio, ácido cítrico, sais de ácido cítrico, cloreto de estrôncio e misturas dos mesmos. São úteis à presente invenção, também, os materiais de vidro bioativo, conforme descrito nas patentes US n° 5735942, 5891233, 6086374, 6244871, 6338751 e 6365132, cada uma das quais está aqui incorporada a título de referência, 20 em sua totalidade, e fosfopeptídeos conforme descrito nas patentes US n° 5015628, 5981475, 6448374 e 6780844, cada uma das quais está aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade.

Em certas modalidades, o agente dessensibilizante dental adicional é nitrato de potássio. Em certas modalidades, a concentração do 25 agente dessensibilizante dental adicional é de 0,1% (ou cerca de 0,01%) a 10% (ou cerca de 10%), opcionalmente de 0,1% (ou cerca de 0,1%) a 8% (ou cerca de 8%) ou, opcionalmente, de 1% (ou cerca de 1%) a 7% (ou cerca de 7%), em peso da composição.

As fontes de íon fluoreto são bem conhecidas para uso em 30 composições para tratamento bucal como ativos anticárie e podem, também, ser incorporadas às composições da presente invenção. Os íons fluoreto estão contidos em inúmeras composições para tratamento bucal para

esse propósito, particularmente pastas dentais. As patentes apresentando essas pastas dentais incluem as patentes US n° 3538230, 3689637, 3711604, 3911104, 3935306 e 4040858, cada uma das quais está aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade.

- 5 A aplicação de íons fluoreto ao esmalte dental serve para proteger os dentes contra as cáries. Uma ampla variedade de materiais que fornecem íons fluoreto pode ser empregada como fonte de fluoretos nas composições da presente invenção. Os exemplos de materiais fornecedores de íon fluoreto adequados são encontrados na patente US n°
10 3.535.421, concedida a Briner et al. em 20 de outubro de 1970 e na patente US n° 3.678.154, concedida a Widder et al. em 18 de julho de 1972, estando ambas as patentes aqui incorporadas a título de referência, em sua totalidade. Em certas modalidades, as fontes de íon fluoreto para uso na presente invenção incluem fluoreto estanoso, monofluorofosfato, fluoreto de
15 sódio, fluoreto de potássio e fluoreto de amônio. Em outras modalidades, é incorporado o fluoreto de sódio. Em certas modalidades, as composições da presente invenção fornecem de cerca de 50 ppm a 10.000 ppm, opcionalmente de cerca de 100 a 3.000 ppm, de íons fluoreto nas soluções aquosa que entram em contato com as superfícies dentais.
- 20 Também são úteis, nas composições da presente invenção, os fosfatos. Os fosfatos incluem pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos e misturas dos mesmos. Os pirofosfatos estão entre os mais conhecidos para uso em produtos para cuidados dentais. Os íons de pirofosfato aplicados aos dentes derivam de sais de pirofosfato. Os sais de pirofosfato úteis às
25 composições da presente invenção incluem os sais de pirofosfato de metal di-alcalino, sais de pirofosfato de metal tetra-alcalino e misturas dos mesmos. As espécies preferenciais são di-hidrogênio pirofosfato dissódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrassódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) e pirofosfato tetrapotássico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), em suas formas tanto não hidratadas como hidratadas. Em cer-
30 tas modalidades, o sal de pirofosfato tetrassódico é o pirofosfato.

Os sais de pirofosfato são descritos com mais detalhes em "Encyclopedia of Clinical Technology", de Kirk & Othmer, Terceira Edição, Volume

17, Wiley-Interscience Publishers (1982), aqui incorporada na íntegra, a título de referência, inclusive todas as referências incorporadas a Kirk & Othmer. Os agentes anticálcio adicionais incluem pirofosfatos ou polifosfatos apresentados na patente US nº 4590066, poliacrilatos e outros policarboxilatos como

5 aqueles apresentados nas patentes US nº 3429963, 4304766 e 4661341, poliepóxi succinatos como aqueles apresentados na patente US nº 4846650, ácido etilenodiamino tetraacético conforme apresentado na patente britânica nº 490.384 dated 15 de fevereiro de 1937, ácido nitrilotriacético e compostos relacionados conforme apresentado na patente US nº 3678154, e polifosfonatos conforme apresentado nas patentes US nº 3737533, 3988443 e 4877603,

10 estando todas as patentes citadas aqui incorporadas a título de referência, em sua totalidade. Em certas modalidades, os fosfatos incluem pirofosfatos de potássio e sódio, tripolifosfato de sódio, difosfonatos como etano-1-hidróxi-1,1-difosfonato, 1-azacicloheptano-1,1-difosfonato, e difosfonatos de alquila linear,

15 fosfatos tricálcicos, ácidos carboxílicos lineares, sódio citrato de zinco e misturas e quaisquer dos fosfatos acima citados. Em certas modalidades, o fosfato é fosfato tricálcico mais lauril sulfato de sódio, conforme descrito em US 20080187500 A1, publicada em 7 de agosto de 2008 por Karlinsey, Robert L., e cuja publicação está aqui incorporada em sua totalidade, a título de referência.

20

Quando incorporados às composições da presente invenção, os fosfatos podem estar presentes a concentrações de cerca de 0,01% a cerca de 10%, opcionalmente de cerca de 0,1% a cerca de 7% e, opcionalmente, de cerca de 0,5% a cerca de 5%.

25 Em certas modalidades, as composições da presente invenção incluem, também, óleos essenciais. Os óleos essenciais são óleos aromáticos voláteis que são sintéticos ou derivados de plantas por meio de destilação, expressão ou extração. Os óleos essenciais geralmente apresentam o odor ou sabor da planta a partir do qual foram obtidos. Se usados nas composições

30 dentífricas da presente invenção, os óleos essenciais oferecem atividade antigengivite. Alguns desses óleos essenciais também agem como agentes flavorizantes. Os óleos essenciais da presente invenção incluem, mas não limi-

tam-se a, timol, mentol, salicilato de metila (óleo de gaultéria) e eucaliptol.

O timol, também conhecido pela fórmula química 5-metil 2-(1-metil etil)fenol, é obtido a partir dos óleos essenciais de *Thymus vulgaris* Labiatae e *Monarda punctata* Labiatae. O timol é um pó branco cristalino com odor e sabor aromáticos. O timol é solúvel em solventes orgânicos, porém só levemente solúvel em água desionizada.

O mentol é isolado principalmente a partir do óleo de *Mentha arvensis*. Em sua forma comercial, o mentol está disponível como cristais de L-mentol, obtidos a partir de um processo que envolve o resfriamento do óleo. A destilação fracionada de óleo de hortelã, que geralmente contém de cerca de 40% a cerca de 65% de mentol, representa uma outra importante fonte de mentol. Fontes sintéticas de L-mentol também estão disponíveis.

O eucaliptol é derivado da árvore de eucalipto. Dotado de um odor canforáceo e um sabor refrescante, esse óleo essencial é frequentemente combinado com outros óleos essenciais como mentol em formulações de confeito, para conferir um efeito medicinal. As combinações de mentol e eucaliptol são amplamente usadas. Os usos particularmente preferenciais da combinação de mentol-eucaliptol incluem, de acordo com a presente invenção, dentifrícos como pastas dentais ou géis dentais.

O salicilato de metila é o ingrediente principal em muitos óleos essenciais, constituindo de cerca de 99% do óleo de gaultéria (*Gaultheria procumbens*) e de bétula doce (*Betula lenta*). O salicilato de metila, que tem um distinto aroma refrescante, é amplamente usado em enxágues bucais, gomas de mascar e outras preparações de uso oral e farmacêutico.

As quantidades de óleos essenciais que podem ser usadas nas composições da presente invenção são de 0,001 (ou cerca de 0,001) a 1% (ou cerca de 1%) de timol, de 0,001 (ou cerca de 0,001) a 1% (ou cerca de 1%) de salicilato de metil, de 0,001 (ou cerca de 0,001) a 15% (ou cerca de 15%) de mentol e de 0,001 (ou cerca de 0,001) a 1% (ou cerca de 1%) de eucaliptol, em que as ditas quantidades são clinicamente eficazes para a inibição da gengivite. Opcionalmente, uma composição de acordo com a presente invenção contém cerca de 0,064% de timol, cerca de 0,060% de salicilato de metila, cerca de

0,042% de mentol e cerca de 0,092% de eucaliptol, em que as ditas quantidades são clinicamente eficazes para a inibição da gengivite.

Alternativamente ou adicionalmente aos óleos essenciais, as composições da presente invenção podem, também, incluir uma quantidade eficaz como microbicida de um agente microbicida selecionado do grupo consistindo em polifenóis (por exemplo triclosan), sais de zinco, fluoreto estânico, clorexidina, hexetidina, sanguinarina, cloreto de benzalcônio, salicilanilida, brometo de domifeno, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de tetradecilpiridínio (CTP), cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio (CTDEP), octenidina, delmopinol, octapinol e outros derivados de piperidina, preparações de niacina, agentes de íons de zinco/estanho, antibióticos como aumentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina e metronidazol, e análogos e sais dos supracitados, óleos essenciais inclusive eugenol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquítiol, catecol, peróxido de hidrogênio, sais metálicos de clorito, ou quaisquer combinações de todos os supracitados.

Também podem ser usadas misturas de quaisquer dos agentes acima mencionados.

As composições da invenção podem conter, também, um tensoativo selecionado a partir de aniônico, não iônico, anfotérico, betaína, catiônico e misturas dos mesmos. Os tensoativos aniônicos adequados incluem sulfatos de alquila, sulfatos de éter alquílico, sulfosuccinatos, isetionatos, acil amidas, carboxilatos de éter alquílico e fosfatos de alquila, em que o grupo alquila tem de cerca de 6 átomos de carbono a cerca de 30 átomos de carbono. Os tensoativos catiônicos adequados incluem cloreto de cetil piridínio. A quantidade total de tensoativos adequada para uso na composição da presente invenção pode estar na faixa, com base no peso total do total da composição, de cerca de 1% a cerca de 50%, opcionalmente de cerca de 5% a cerca de 40% ou, opcionalmente, de cerca de 8% a cerca de 25%.

Os tipos de tensoativos não iônicos que são adequados ao uso na presente invenção incluem ácido de álcool graxo ou etoxilatos de amida, etoxilatos de monoglicerídeos, etoxilatos de ésteres de sorbitano e alquil poliglicosídeos. Esses tensoativos não iônicos podem ser usados na com-

posição da presente invenção em uma quantidade, com base no peso total da composição, de cerca de 0,0% a cerca de 30%, por exemplo de cerca de 0,1% a cerca de 20% e de cerca de 0,1% a cerca de 15%.

As classes de tensoativos anfotéricos que são adequados ao uso na presente invenção incluem alquilimino-dipropionatos, alquil anfoglicinatos (mono ou di), alquil anfopropionatos (mono ou di), alquil anfoacetatos (mono ou di), ácidos N-alkil b-aminopropiônico, alquil poliamino carboxilatos, e imidazolininas fosforiladas. Esses tensoativos anfotéricos podem ser usados na composição da presente invenção em uma quantidade, com base no peso total da composição, de cerca de 0,1% a cerca de 20%, por exemplo de cerca de 0,1% a cerca de 15%, e de cerca de 0,1% a cerca de 10%.

Os tipos de betaínas que são adequados ao uso na presente invenção incluem alquil betaínas, alquilamido betaínas, alquil sultaínas e alquilamido sultaínas, em que o grupo alquila tem de cerca de 6 átomo de carbono a cerca de 30 átomo de carbono, sendo preferencial de cerca de 10 a cerca de 14 átomos de carbono. Esses tensoativos à base de betaína podem ser usados na composição da presente invenção em uma quantidade, com base no peso total da composição de limpeza, de cerca de 0,1% a cerca de 15%, por exemplo de cerca de 0,1% a cerca de 10% e de cerca de 0,1% a cerca de 8%.

As classes de tensoativo catiônico que são adequadas ao uso na presente invenção incluem quaternários de alquila (mono, di ou tri), quaternários de benzila (por exemplo cloreto de cetil piridínio), quaternários de éster, quaternários etoxilados, alquilaminas e misturas dos mesmos, em que o grupo alquila tem de cerca de 6 átomos de carbono a cerca de 30 átomos de carbono, sendo preferencial de cerca de 8 a cerca de 22 átomos de carbono. Esses tensoativos catiônicos podem ser usados na composição da presente invenção em uma quantidade, com base no peso total da composição, de cerca de 0,01% a cerca de 20%, opcionalmente de cerca de 0,05% a cerca de 15% e/ou opcionalmente de cerca de 0,1% a cerca de 10%.

As composições da presente invenção podem, também, incluir não exclusivamente um ou mais ingredientes opcionais, inclusive um agen-

te espessante, umectantes, agentes quelantes e aditivos como flavorizantes, conservantes e similares.

Os agentes espessantes disponíveis comercialmente, que são capazes de conferir a viscosidade adequada às composições, são adequadas ao uso na presente invenção. Os exemplos de agentes espessantes apropriados incluem, não exclusivamente: mono ou di-ésteres de 1) polietileno glicol de fórmula: $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_z\text{H}$, em z é um número inteiro de cerca de 3 a cerca de 200, e 2) ácidos graxos contendo de cerca de 16 a cerca de 22 átomo de carbono, éster de ácido graxo de polióis etoxilados, derivados etoxilados de mono e diésteres de ácidos graxos e glicerina, hidróxi alquil celulose, alquil celulose, hidróxi alquil alquil celulose e misturas dos mesmos. Os espessantes preferenciais incluem éster de polietileno glicol e, com mais preferência, diésterato de PEG-150 que está disponível junto à Stepan Company de Northfield, Illinois, EUA, ou junto à Comiel, S.p.A. de Bologna, Itália, sob o nome comercial "PEG 6000 DS".

Em certas modalidades, os agentes espessantes podem ser incluídos nas composições da presente invenção a concentrações de cerca de 0,01% a cerca de 10%, opcionalmente de cerca de 0,1 a cerca de 5% ou, opcionalmente, de cerca de 0,2% a cerca de 2,0%.

Os umectantes disponíveis comercialmente são adequados ao uso na presente invenção por suas propriedades umectantes, em adição a seu uso como potenciais solventes conforme detalhado acima. O umectante pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0% a cerca de 10%, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 5% e, com mais preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 3%, com base no peso da composição como um todo. Exemplos de umectantes adequados incluem, não exclusivamente: 1) polióis líquidos solúveis em água, selecionados do grupo que compreende glicerina, propileno glicol, hexileno glicol, butileno glicol, dipropileno glicol e misturas dos mesmos, 2) polialquilenos glicol com a seguinte fórmula: $\text{HO}-(\text{R}''\text{O})_b\text{H}$, em que R'' é um grupo alquilenos tendo de cerca de 2 a cerca de 3 átomos de carbono e b é um número inteiro de cerca de 2 a cerca de 10, 3) polietileno glicol éter de metil glicosse com a fórmula $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_c\text{OH}$, em que c é um número inteiro

de cerca de 5 a cerca de 25, 4) uréia, e 5) misturas dos mesmos, sendo a glicerina o umectante preferencial.

Em certas modalidades, os umectantes podem ser incorporados às composições da presente invenção a concentrações de cerca de 0,1% a cerca de 40%, opcionalmente de cerca de 1,0% a cerca de 30% ou, opcionalmente, de cerca de 5% a cerca de 25%.

Em certas modalidades, os agentes quelantes podem ser incorporados às composições da presente invenção. Exemplos de agentes quelantes adequados incluem aqueles que são capazes de proteger e conservar as composições dessa invenção. Opcionalmente, em adição a seu possível uso como um tetra-ácido nos compostos de fórmula I, o ácido etileno diamina tetra-acético ("EDTA") pode ser usado como agente quelante. Em certas modalidades, o agente quelante é EDTA tetrassódico, disponível comercialmente junto à Dow Chemical Company de Midland, Michigan, EUA, sob o nome comercial "Versene 100XL", e pode estar presente em uma quantidade, com base no peso total da composição, de cerca de 0 a cerca de 0,5% e, opcionalmente, de cerca de 0,05% a cerca de 0,25%.

Os conservantes adequados incluem benzoato de sódio e polissorbato, e estão presentes na composição em uma quantidade, com base no peso total da composição, de cerca de 0 a cerca de 0,2% e, de preferência, de cerca de 0,05% a cerca de 0,10%.

As composições da presente invenção podem estar sob a forma de enxaguatórios bucais, bochechos, dentifrícios, pastas como pastas dentais, pós como pós dentais, géis, tabletes, pastilhas, microcápsulas, aspersões, vernizes ou tiras (como tiras de remineralização, conforme apresentado na publicação de patente US nº 20070128130, de Kropt et al., publicada em 7 de junho de 2007, aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade, ou tiras com ou sem peróxido para branqueamento dos dentes, conforme apresentado na publicação de patente US nº 20080003248, de Georgiades et al., publicada em 3 de janeiro de 2008, e na patente US nº 6949240, de Sagel et al., concedida em 27 de setembro de 2005, estando ambos os documentos de patente aqui incorporados a título de referência,

em sua totalidade), revestimentos para essas tiras e similares. Conforme mencionado acima, as composições da presente invenção podem também ser aplicadas por meio de dispositivos convencionais de tratamento bucal, inclusive escovas de dentes, palitos de dente, fio dental, aspersores ou nebulizadores dentais e canetas dentais, conforme descrito na publicação de patente US nº 20080044363, de Montgomery, publicada em 21 de fevereiro de 2008, aqui incorporada a título de referência, em sua totalidade.

As composições da presente invenção podem também ser úteis como um revestimento para, ou como um impregnante para impregnação em, dispositivos dentais selecionados do grupo consistindo em escovas de dentes (manuais ou mecânicas), cerdas da escova de dentes, fio dental, palitos de dente e similares. As composições da presente invenção podem também ser úteis como revestimentos ou impregnantes para materiais compósitos dentais, obturações dentais e similares.

Método para uso das composições da presente invenção

A invenção ilustrativamente aqui apresentada pode ser praticada na ausência de qualquer componente, ingrediente ou etapa que não esteja especificamente apresentado neste documento.

Em certas modalidades, as composições da presente invenção são aplicadas a dentes sensíveis, durante pelo menos duas aplicações consecutivas, opcionalmente pelo menos (ou mais que) 7 (ou cerca de 7) aplicações consecutivas ou, opcionalmente, 14 (ou cerca de 14) aplicações consecutivas ou, opcionalmente, 21 (ou cerca de 21) aplicações consecutivas ou, opcionalmente, 28 (ou cerca de 28) aplicações consecutivas.

Quando aplicada a um dente (ou dentes) sensível, em certas modalidades, a composição é deixada permanecer em contato com os dentes sensíveis durante pelo menos (ou mais que) 10 (ou cerca de 10) segundos, opcionalmente 20 (ou cerca de 20) segundos, opcionalmente 30 (ou cerca de 30) segundos, opcionalmente 50 (ou cerca de 50) segundos ou, opcionalmente 60 (ou cerca de 60) segundos.

Em certas modalidades, o tempo entre aplicações consecutivas precisa ser de não mais que (ou menos que) 12 (ou cerca de 12) horas,

opcionalmente 8 (ou cerca de 8) horas, opcionalmente 4 (ou cerca de 4) horas, opcionalmente 2 (ou cerca de 2) horas ou, opcionalmente, uma (ou cerca de uma) hora.

Em certas modalidades, as composições da presente invenção
5 são aplicadas aos dentes sensíveis, de tal modo que os compostos da fórmula I formem depósitos de precipitados com o cálcio disponível nos dentes, para que ocorra a oclusão de pelo menos (ou mais que) 5% (ou cerca de 5%), opcionalmente 25% (ou cerca de 25%), opcionalmente 40% (ou cerca de 40%), opcionalmente 60% (ou cerca de 60%), opcionalmente 75% (ou
10 cerca de 75%), opcionalmente 85% (ou cerca de 85%) ou, opcionalmente, 95% (ou cerca de 95%) dos túbulos dentinais dos dentes.

Em certas modalidades, o M^2 da fórmula I está presente no depósito de precipitado formado pelos compostos de fórmula I e cálcio a uma concentração de pelo menos (ou mais que) 5% (ou cerca de 5%), opcionalmente 10% (ou cerca de 10%), opcionalmente 20% (ou cerca de 20%)
15 ou, opcionalmente, 35% (ou cerca de 35%).

Uma vez formados sobre os dentes, a estabilidade apresentada pelos depósitos de precipitado compreendendo os compostos de fórmula I e cálcio é tal que pelo menos (ou mais que) 5% (ou cerca de 5%), opcionalmente 30% (ou cerca de 30%), opcionalmente 35% (ou cerca de 35%), opcionalmente 50% (ou cerca de 50%), opcionalmente 75% (ou cerca de 75%) ou, opcionalmente, 90% (ou cerca de 90%) permanecem sobre os dentes após
20 sonicação durante 2 (ou cerca de 2) minutos, com o uso de um ultrassonicador CD-4800 (Digital Professional Ultrasonic Cleaner [CD-4800], produzido pela Best And More Electronics [Shenzhen] Co., Ltd., China), em pulso normal de cerca de 42 KHz. Nesse pulso, o sonicador geralmente proporciona uma força maior que aquela tipicamente usada na escovação sônica ou manual dos dentes. A frase "depósitos de precipitado", para uso na presente invenção, significa o depósito formado sobre os dentes e/ou que oclui os túbulos
25 dos dentes por precipitação dos compostos de fórmula I com o cálcio presente nos fluidos da cavidade bucal, após a aplicação de composições compreendendo os compostos de fórmula I, conforme apresentado no presente pedido.
30

A formação dos depósitos de precipitado com os compostos de fórmula I pode, também, ser gerada ou facilitada mediante a adição separada de cálcio à cavidade bucal, sob a forma de sais de cálcio solúveis em água, antes ou após a adição das composições da presente invenção compreendendo os compostos de fórmula I. Os exemplos de sais de cálcio solúveis em água adequados incluem, mas não limitam-se a cloreto de cálcio, nitrato de cálcio, brometo de cálcio e diidrogenofosfato de cálcio, bem como misturas dos mesmos. A quantidade do sal de cálcio solúvel em água precisa exceder, em uma base molar, a quantidade dos compostos de fórmula I fornecidos pelas composições da presente invenção.

Vários exemplos são demonstrados abaixo para ilustrar adicionalmente a natureza da invenção e a maneira de realizá-la.

Exemplos

As composições da presente invenção, conforme descritas nos exemplos a seguir, ilustram modalidades específicas de composições da presente invenção, mas não têm por finalidade ser uma limitação às mesmas. Outras modificações podem ser feitas pelo versado na técnica, sem que desvie-se do caráter e âmbito da presente invenção.

Preparação de formulações de enxaguatório bucal

As formulações de enxaguatórios bucais líquidos foram preparadas, e foi avaliada a eficácia para oclusão dentinal das formulações de oxalato de óxido de potássio e titânio (KTO). O método de preparação é descrito conforme exposto a seguir:

Em um tanque de formulação, foram adicionados água, KTO, ácido benzóico e poloxâmero, sendo misturados até a dissolução. Uma vez dissolvido o poloxâmero, foram adicionados o álcool, o n-propanol, o sorbitol e a água, seguidos de benzoato de sódio sendo, então, misturados até a dissolução. O pH foi verificado e determinado como sendo de cerca de 4,2.

À mistura de formulação supracitada, foram adicionados mentol, timol, eucaliptol e salicilato de metila, sendo misturados até ficar homogênea. Uma vez formada uma solução homogênea, foram adicionados sacarina sódica e verde FDC n° 3 (solução a 1%, ajustada conforme a pureza). A formulação foi

misturada até ficar homogênea. O pH final da formulação era de 4,2.

A composição das formulações de enxaguatório bucal líquido são descritas na tabela 1.

Tabela 1

Ingrediente	A	B	C	D	E
	%, em peso	%, em peso	%, em peso	%, em peso	%, em peso
Álcool USP	22,653	22,653	22,653	22,653	22,653
mentol USP	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
Timol NF	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
salicilato de metila NF	0,066	0,066	0,066	0,066	0,066
eucaliptol USP	0,092	0,092	0,092	0,092	0,092
n-Propanol	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
sabor de menta N & A	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085
poloxâmero 407	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
ácido benzóico, USP	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
benzoato de sódio	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
oxalato de potássio (KO)	0,100	0,5	0,000	0,000	0,000
oxalato de óxido de potássio e titânio (KTO)	0,000	0,000	0,100	0,500	0,000
sacarina sódica USP	0,117	0,117	0,117	0,117	0,117
Verde FD&C #3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
solução de sorbitol USP	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000

Água purificada, USP	55,885	55,485	55,885	55,485	55,985
TOTAL	100,000	100,000	100,000	100,000	100,000
pH	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2

Preparação de amostras de dentina e saliva artificial

A eficácia de oclusão para dentina dos compostos e formulações de KTO da presente invenção foi demonstrada conforme exposto a seguir:

- 5 Lascas de dentina (polidas e não corroídas) foram obtidas junto à Dental Product Testing, uma divisão da Thermametric Technologies Inc., de Indianapolis, Indiana, EUA. As lascas de dentina foram corroídas para remover completamente a camada de sujeira (ou camada de detritos causada pelo corte da dentina ou do esmalte) mergulhando-se as lasca de dentina em ácido cítrico a 6% durante até 2 minutos, seguido de enxágue e
- 10 sonicação em água desionizada.

O oxalato de potássio (KO) foi obtido junto à Fluka, de St. Louis, MO, EUA, (lote nº 430462/1). O oxalato de óxido de potássio e titânio (KTO) diidrato foi obtido junto à Sigma, de St. Louis MO, EUA (lote nº 51740).

- 15 A saliva artificial foi preparada com o uso de equipamentos e protocolos convencionais usados rotineiramente em protocolos de laboratório, e tendo a composição conforme mostrado na tabela 2:

Tabela 2

Ingrediente	Concentração
Cloreto de sódio	0,381 g/L
di-hidrato de cloreto de cálcio	0,213 g/L
Di-hidrogenofosfato de potássio	0,738 g/L
cloreto de potássio	1,114 g/L
mucina gástrica	2,20 g/L

pH = 7,0

Teste de comparação e análise

- 20 Todas as amostras de lasca de dentina corroída (10 no total) foram

randomizadas e divididas em cinco grupos de tratamento. Foram usadas microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise química de superfície com o uso de espectroscopia de dispersão de elétrons (EDS) para monitorar a oclusão dos túbulos e a deposição na superfície geradas pelas formulações de

5 KTO. Os cinco grupos de tratamento eram conforme exposto a seguir:

grupo 1: tratado com a formulação A

grupo 2: tratado com a formulação B

grupo 3: tratado com a formulação C

grupo 4: tratado com a formulação D

10 grupo 5: tratado com a formulação E (isto é, sem KTO nem KO)

O regime de tratamento para os grupos de 1 a 5 consistia no seguinte:

1. Tratar as amostras de lascas em cada grupo com 20 ml da respectiva formulação de tratamento, sob agitação, durante 30 segundos.

15 2. Enxaguar as amostras de lascas em cada grupo com H₂O desionizada durante 1 minuto.

3. Mergulhar as amostras de lascas na composição de saliva artificial entre tratamentos, e não mais que dois tratamentos foram realizados por dia.

20 4. Repetir as etapas de 1 a 3 durante um total de 28 tratamentos.

5. As amostras de dentina foram analisadas por MEV e/ou EDS após 7, 14, 21 e 28 tratamentos. Antes da análise, as lascas foram enxaguadas em H₂O desionizada durante 3 minutos, e secas em ar durante a análise por MEV.

25 Os dados obtidos da análise de EDS de 2 amostras de lasca por grupo (Lasca 1 e Lasca 2) são sumarizados nas tabelas 3 e 4, abaixo.

Tabela 3

EDS após 7 tratamentos						
Formulação		S (%)	K (%)	P (%)	Ca (%)	Ti (%)
A	Lasca 1	39,0	5,4	12,5	43,1	x
	Lasca 2	37,9	6,2	13,5	42,4	x

B	Lasca 1	16,9	9,3	17,2	56,6	x
	Lasca 2	17,7	9,7	18,0	54,6	x
C	Lasca 1	5,7	12,0	21,7	34,6	26,0
	Lasca 2	4,6	12,4	19,6	35,2	28,2
D	Lasca 1	x	11,6	28,0	28,3	32,1
	Lasca 2	x	12,5	25,7	33,3	28,5
E	Lasca 1	48,2	x	13,0	38,8	x
	Lasca 2	47,7	x	13,2	39,1	x

Tabela 4

EDS após 14 tratamentos						
Formulação		S (%)	K (%)	P (%)	Ca (%)	Ti (%)
A	Lasca 1	30,6	8,4	12,5	48,5	x
	Lasca 2	29,5	9,0	11,3	50,2	x
B	Lasca 1	6,8	13,5	16,0	60,5	x
	Lasca 2	8,7	15,4	18,4	57,5	x
C	Lasca 1	1,8	10,2	27,4	26,3	26,7
	Lasca 2	2,1	11,7	29,4	25,8	28,4
D	Lasca 1	x	18,7	22,1	26,4	32,8
	Lasca 2	x	20,9	17,7	30,0	31,4
E	Lasca 1	47,5	x	13,6	38,9	x
	Lasca 2	48,1	x	12,7	39,2	x

- Após 7 tratamentos, as amostras tratadas com KTO a 0,5% (Formulação D) mostram a mais alta afinidade por superfícies de dentina corroída, conforme fica evidente a partir da redução da porcentagem de enxofre detectada na leitura de EDS (o espectro em EDS da superfície de dentina corroída tipicamente apresenta cerca de 45 a 50% de enxofre). A porcentagem de enxofre

detectada é reduzida conforme o enxofre presente na superfície da lasca de dentina fica coberto ou mascarado pela deposição na superfície, gerada pelos tratamentos com formulação de KTO. Embora não esteja completamente ausente, a porcentagem de enxofre detectada é dramaticamente reduzida na amostra tratada com KTO a 0,1% (Formulação C). Após 14 tratamentos, a porcentagem de enxofre detectada permaneceu baixa na amostra tratada com KTO a 0,5% (Formulação D), e mais significativamente reduzida na amostra tratada com KTO a 0,1% (Formulação C).

A microscopia eletrônica de varredura realizada nessas amostras sugere a iniciação ou a formação de precipitação de superfície sobre a superfície da dentina para as amostras da Formulação D, e o grau de oclusão de túbulos aumenta com o número de tratamentos.

A análise por MEV, a classificação de imagens e o cálculo do percentual de oclusão dos túbulos foram realizados para se obter uma comparação semi-quantitativa da eficácia para oclusão dos túbulos dentinais de diferentes formulações. Os métodos e cálculos para análise dos dados de MEV, classificação da imagens e obtenção do percentual de oclusão de túbulos foram realizados de acordo com os métodos descritos em West NX, Addy, M, Hughes, J. (1998) J. Oral Rehabil, 25, 885, e confirmados de acordo com os os métodos descritos em Lee SY, Kwon HK, Kim BI (2008) J. Oral Rehabil, 35, 847. Com base nas análises acima descritas dos dados de MEV, o percentual de oclusão de túbulos foi determinado para as Formulações de A a E nos tratamentos 7, 14, 21 e 28, estando sumarizado na tabela 5.

Tabela 5

25 Porcentagem de oclusão de túbulos

Formulação	7 tratamentos	14 tratamentos	21 tratamentos	28 tratamentos
A	5%	15%	25%	40%
B	20%	35%	45%	60%
C	25%	35%	55%	75%

D	40%	65%	85%	>99%
E	0%	5%	5%	5%

Uma comparação analisando dados para micrografias eletrônicas por varredura pré (antes dos tratamentos) e pós-tratamento, em diferentes momentos do ciclo de tratamento e com diferentes concentrações de KTO (conforme ilustrado na tabela 5 e nas figuras de 1 a 4 (tratamento por KO), de 5 a 8 (tratamento por KTO) e 9 e 10 (tratamento sem oxalato) demonstrou claramente um aumento na precipitação de superfície levando a um aumento otimizado e eficaz na oclusão dos túbulos.

Determinação da aderência para os depósitos de precipitado formados

Os procedimentos a seguir foram realizados para determinar a aderência (ou capacidade do precipitado para permanecer sobre a superfície dental) do precipitado de KTO depositado sobre as amostras de lasca de dentina durante o ciclo de tratamento. As lascas de dentina tratadas com a Formulação B (KO a 0,5%) e a Formulação D (KTO a 0,5%) durante 28 tratamentos foram sonicadas durante 2 minutos (também pode-se usar cerca de 2 minutos) com o uso de um ultrassonicador CD-4800 em pulso normal (cerca de 42 KHz). A comparação entre as imagens das lascas sonicadas (figuras 11 e 12) e suas respectivas imagens no dia 28 do tratamento, conforme representado nas figuras 4 e 8, demonstram que os depósitos de precipitado gerados KTO foram mais resistentes à sonicação (cerca de 92% do precipitado gerado por KTO permaneceram sobre a amostra de lasca) que os precipitados gerados por KO (cerca de 38% do precipitado gerado por KO permaneceram sobre a amostra de lasca), indicando que os depósitos de precipitado gerados por KTO oferecem estabilidade aumentada, em comparação aos depósitos de precipitado gerados por KO. Sem se ater à teoria, acredita-se que essa estabilidade otimizada dos depósitos de precipitado gerados pelos compostos da fórmula I não só ofereçam um maior grau de dessensitização dental, como também uma dessensitização dental mais duradoura.

As tabelas 6 e 7 apresentam os exemplos de F a O, ilustrando

exemplos adicionais de enxaguatórios bucais das composições da presente invenção. Os exemplos de F a O podem ser preparados da maneira descrita para os exemplos de A a E, acima.

Tabela 6

	F	g	H	I	J
	%, em peso	%, em peso	%, em peso	%, em peso	%, em peso
Álcool USP	22,653	22,653	22,653	22,653	22,653
mentol USP	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
Timol NF	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
salicilato de metila NF	0,066	0,066	0,066	0,066	0,066
eucaliptol USP	0,092	0,092	0,092	0,092	0,092
n-Propanol	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500
sabor de menta N & A	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085
poloxâmero 407	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
ácido benzóico, USP	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
benzoato de sódio	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
citrato de óxido de potássio e titânio	0,100	0,5	-	-	-
oxalato de cálcio e titânio	-	-	0,100	0,500	-
oxalato de óxido de potássio e titânio					2,00
sacarina sódica USP	0,117	0,117	0,117	0,117	0,117
Verde FD&C #3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
solução de sorbitol	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000

USP					
Água purificada, USP	55,885	55,485	55,885	55,485	53,485
TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	100,000
pH	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2

Tabela 7

	K	L	M	N	o
	%, em peso	%, em peso	%, em peso	%, em peso	%, em peso
Álcool USP	22,653	22,653	22,653	22,653	22,653
mentol USP	0,032	0,032	0,032	0,032	0,032
Timol NF	0,064	0,064	0,064	0,064	0,064
salicilato de metila NF	0,066	0,066	0,066	0,066	0,066
eucaliptol USP	0,092	0,092	0,092	0,092	0,092
sabor de menta N & A	0,085	0,085	0,085	0,085	0,085
poloxâmero 407	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250
ácido benzóico, USP	0,120	0,120	0,120	0,120	0,120
benzoato de sódio	0,035	0,035	0,035	0,035	0,035
oxalato de óxido de potássio e titânio	0,100	0,500	0,5	1,0	2,0
nitrato de potássio	2,4	2,4	3,0	3,0	3,0
sacarina sódica USP	0,117	0,117	0,117	0,117	0,117
Verde FD&C #3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
solução de sorbitol USP	20,000	20,000	20,000	20,000	20,000
Água purificada, USP	53,210	52,810	52,210	52,710	51,710

TOTAL	100,00	100,00	100,00	100,00	100,000
pH	4,2	4,2	4,2	4,2	4,2

A tabela 8 apresenta os exemplos de P a S ilustrando os exemplos de dentífrico das composições da presente invenção. Os exemplos de P a S podem ser preparados com o uso de tecnologias convencionais de misturação de dentífrico. Os exemplos S ilustra uma modalidade de dentífrico anidro da presente invenção.

5

Tabela 8

Ingredientes	P	q	R	S
	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)	(% p/p)
Água	15,00	12,50	10,00	---
glicerina 99,7%, USP	23,00	23,00	23,00	28,00
carbóxi metil celulose de sódio	0,60	0,60	0,60	0,60
Sorbitol (70%)	24,96	24,96	24,96	29,96
sacarina sódica	0,20	0,20	0,20	0,20
Sucralose	0,80	0,80	0,80	0,80
fluoreto de sódio	0,24	0,24	0,24	0,24
sílica hidratada	20,00	20,00	20,00	20,00
nitrato de potássio	0,00	5,00	5,00	5,00
oxalato de potássio e titânio (KTO)	5,00	2,50	5,00	5,00
sílica amorfa sintética	6,50	6,50	6,50	6,50
lauroil sarcosinato de sódio	1,00	1,00	1,00	1,00
lauril glicosídeo	1,00	1,00	1,00	1,00

Cocamido propil Betaína	0,50	0,50	0,50	0,50
Sabor	1,20	1,20	1,20	1,20
Total	100,00	100,00	100,00	100,00

REIVINDICAÇÕES

1. Composição bucal, caracterizada pelo fato de que compreende:

a) pelo menos um composto com a fórmula I



em que: M^1 e M^3 são K; M^2 é selecionado de titânio (Ti) ou óxido de titânio (Ti); e A e B são, independentemente, selecionados do grupo consistindo em ácido oxálico e ácido cítrico; e

10 b) pelo menos um solvente oralmente aceitável; e

i) compreendendo adicionalmente pelo menos um agente dessensibilizante; e/ou

ii) em que a composição bucal tem um pH de pelo menos 2,0.

15 2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pH é de 2,5 a 7,0.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o composto de fórmula I é selecionado do grupo consistindo em oxalato de óxido de potássio e titânio, citrato de óxido de potássio e titânio, e misturas dos mesmos, opcionalmente:

20 i) o composto da fórmula I é oxalato de óxido de potássio e titânio; ou

ii) o composto da fórmula I é citrato de óxido de potássio e titânio.

25 4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende, adicionalmente, um tampão de pH.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o tampão de pH é uma combinação de ácido/sal ácido selecionada do grupo consistindo em ácido cítrico-citrato de sódio, ácido fosfórico-fosfato de sódio, fosfato monobásico de sódio, fosfato dibásico de sódio, ácido acético-acetato de sódio, ácido succínico-succinato de sódio, ácido aconítico-aconitato de sódio e ácido benzoico-benzoato de sódio.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 5, caracterizada pelo fato de que compreende, adicionalmente, um sabor.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que compreende, adicionalmente, um adoçante.

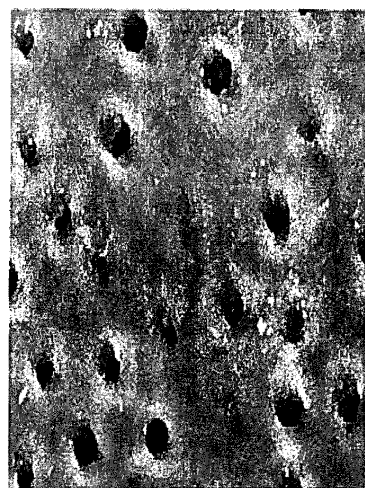
5 8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que está sob a forma de enxágue bucal, bochecho, dentifrício, pasta, pó, gel, tablete, pastilha, microcápsula, tira ou revestimento em faixas.

10 9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que é um revestimento ou impregnante para dispositivos dentais selecionados do grupo consistindo em escovas de dentes, cerdas da escova de dentes, fio dental e palitos dentais.

15 10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o agente dessensibilizante adicional é selecionado do grupo consistindo em citrato de potássio, cloreto de potássio, nitrato de potássio, ácido cítrico, sais de ácido cítrico, cloreto de estrôncio, materiais de vidro bioativo, fosfopeptídeos e misturas dos mesmos.

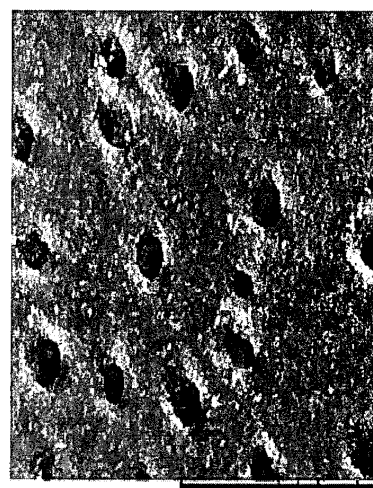
20 11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de ser para uso em um método para tratamento de dentes sensíveis, o método compreendendo a etapa de colocar os dentes sensíveis em contato com a composição durante pelo menos 10 segundos.

Fig 1



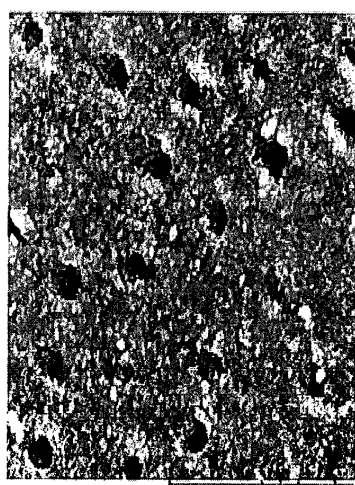
7 tratamientos

Fig 2



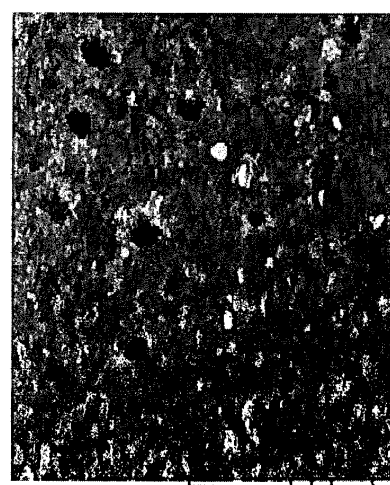
14 tratamientos

Fig 3



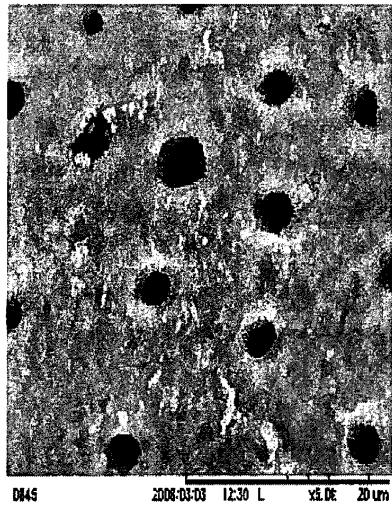
21 tratamientos

Fig 4



28 tratamientos

Fig 5



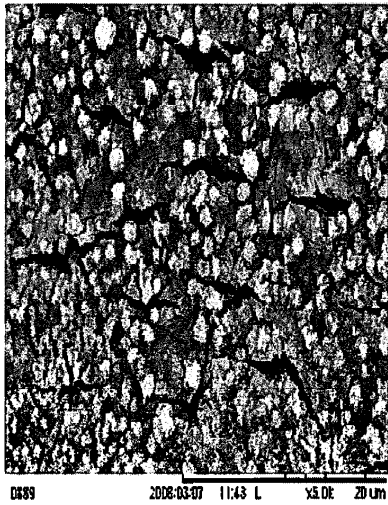
7 tratamientos

Fig 6



14 tratamientos

Fig 7



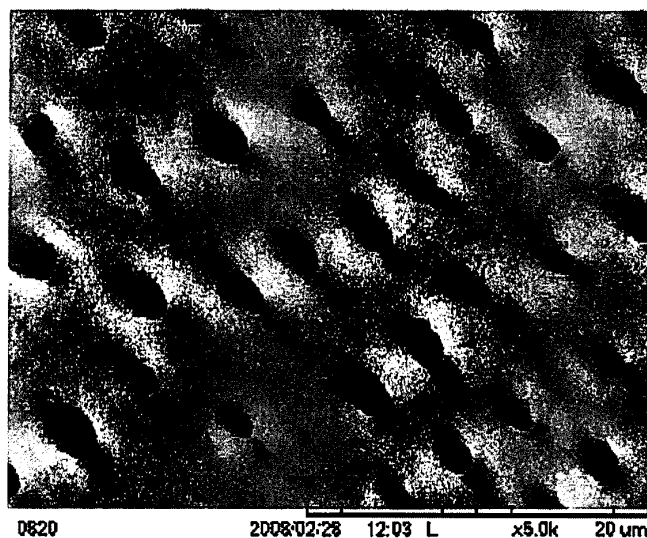
21 tratamientos

Fig 8



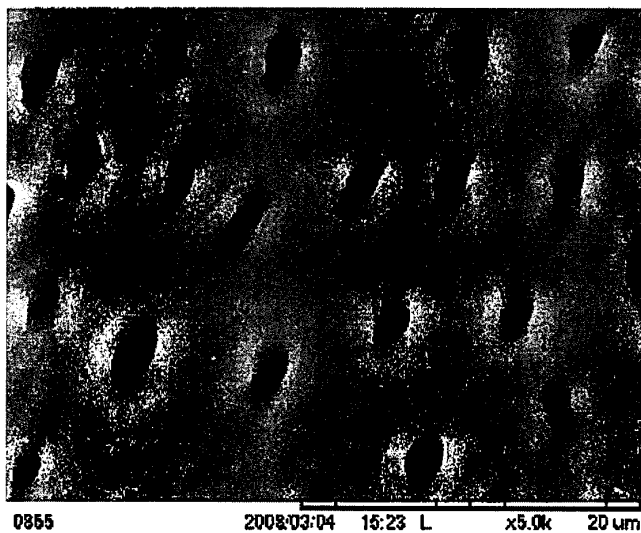
28 tratamientos

Fig 9

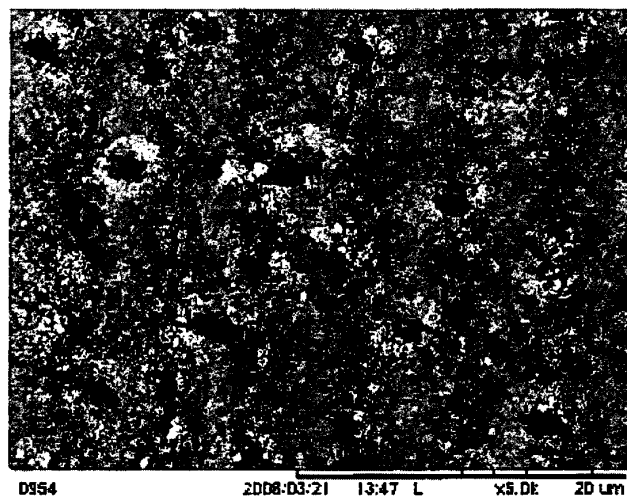


Dentina corroída antes do tratamento com a
Formulação E

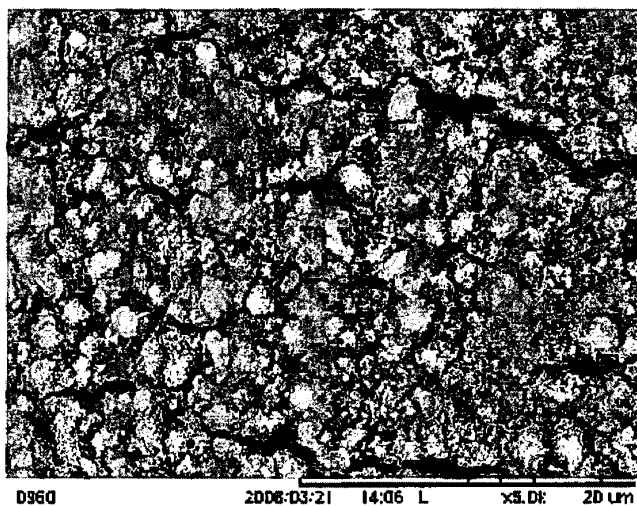
Fig 10



Dentina corroída após 28 tratamentos com a
Formulação E

Fig 11

Dentina corroída tratada com a Formulação B durante 28 tratamentos, após 2 minutos de sonicação

Fig 12

Dentina corroída tratada com a Formulação D durante 28 tratamentos, após 2 minutos de sonicação