



INPI
INSTITUTO
NACIONAL
DE PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 112015012918-8

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: BR 112015012918-8

(22) Data do Depósito: 05/12/2012

(43) Data da Publicação do Pedido: 12/06/2014

(51) Classificação Internacional: A61K 8/21; A61K 8/27; A61K 8/44; A61Q 11/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA CUIDADO ORAL, USO DE UM AMINOÁCIDO BÁSICO E USO DE UMA FONTE DE ÍONS DE ZINCO, DE UMA FONTE DE ÍONS DE FLUORETO E DE UM AMINOÁCIDO BÁSICO

(73) Titular: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY. Endereço: 300 PARK AVENUE, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US), 10022

(72) Inventor: AARTI REGE; DAVID F. SURIANO; RICHARD SULLIVAN; MICHAEL A. STRANICK

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 05/12/2012, observadas as condições legais

Expedida em: 30/10/2018

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

**"COMPOSIÇÃO PARA CUIDADO ORAL, USO DE UM AMINOÁCIDO BÁSICO
E USO DE UMA FONTE DE ÍONS DE ZINCO, DE UMA FONTE DE ÍONS
DE FLUORETO E DE UM AMINOÁCIDO BÁSICO."**

ANTECEDENTES

[001] A erosão dental envolve a desmineralização e danos à estrutura dental devido ao ataque de ácido a partir de fontes não bacterianas. A erosão é encontrada inicialmente no esmalte e, se não for controlada, pode avançar para a dentina subjacente. A erosão dental pode ser causada ou asubmetida à corrosão direcionada por bebidas e alimentos ácidos, exposição à água de piscina clorada e regurgitação de ácido gástrico. O esmalte do dente é uma superfície carregada negativamente, que naturalmente tende a atrair íons carregados positivamente tais como íons de hidrogênio e cálcio, enquanto resistindo a íons carregados negativamente, tais como íons de fluoreto. Dependendo do pH relativo da saliva circundante, o esmalte dos dentes vai perder ou ganhar íons carregados positivamente tais como íons de cálcio. Geralmente a saliva possui um pH entre 7,2 e 7,4. Quando o pH é reduzido e a concentração de íons de hidrogênio torna-se relativamente alta, os íons de hidrogênio vão substituir os íons de cálcio no esmalte, formando fosfato de hidrogênio (ácido fosfórico), que danifica o esmalte e cria uma superfície porosa, tipo esponja rugosa. Se a saliva permanece ácida durante um período prolongado, então pode não ocorrer a remineralização, e o dente vai continuar a perder os minerais, fazendo com que o dente se enfraqueça e finalmente peca a estrutura.

[002] Há uma necessidade de produtos melhorados para o

tratamento e redução da erosão.

[003] Os íons de metais pesados, tais como o zinco, são resistentes ao ataque ácido. O zinco está acima do hidrogênio na série eletroquímica, de modo que o zinco metálico em uma solução ácida irá reagir para liberar hidrogênio gasoso à medida que o zinco passa para a solução para formar di-cátions, Zn^{2+} . O zinco tem demonstrado ter propriedades antibacterianas em estudos de placa e cáries.

[004] Os sais de zinco solúveis, tais como citrato de zinco, têm sido usados em composições dentífricas, mas têm várias desvantagens. Íons de zinco livres podem reagir com os íons de fluoreto para produzir fluoreto de zinco, que é insolúvel e assim reduz a disponibilidade tanto do zinco e do fluoreto. Além disso, os íons de zinco em solução transmitir, um sabor adstringente desagradável, assim as formulações que proporcionam níveis eficazes de zinco, e também têm propriedades organolépticas aceitáveis, têm sido difíceis de alcançar. Finalmente, os íons de zinco irão reagir com surfactantes aniônicos tais como lauril sulfato de sódio, interferindo assim com a formação de espuma e de limpeza.

SUMÁRIO

[005] Foi agora descoberto que as formulações que compreendem íons de zinco em conjunto com fluoreto têm uma maior estabilidade quando colocadas em combinação com um aminoácido básico, por exemplo, arginina ou lisina. O aminoácido básico parece inibir a formação de fluoreto de zinco insolúvel em água, aumentando, assim, a disponibilidade tanto do zinco quanto de fluoreto. O zinco disponível auxilia na proteção contra a erosão, redução da

colonização bacteriana e desenvolvimento de biofilme, e fornecendo brilho acentuado aos dentes, enquanto o fluoreto auxilia no reforço do esmalte e redução da formação de cavidades. As formulações, além disso, não têm gosto pobre e sensação na boca e pobre formação de espuma e limpeza associadas com os produtos de cuidado oral à base de zinco convencionais.

[006] A invenção fornece assim composições para cuidados orais, por exemplo, dentifrícios, que compreendem uma fonte de íons de zinco, uma fonte de íons de fluoreto, e um aminoácido básico. As composições podem opcionalmente compreender ainda uma fonte de fosfato. As composições podem ser formuladas de uma base de dentifrício ou enxaguantes bucais convencionais, por exemplo, compreendendo abrasivos, por exemplo, abrasivos de sílica, surfactantes, agentes de formação de espuma, vitaminas, polímeros, enzimas, umectantes, espessantes, agentes antimicrobianos, conservantes, aromas, corantes, e/ou as combinações dos mesmos. Por exemplo, em uma modalidade, a invenção fornece um dentifrício que compreende cerca de 1% de citrato de zinco, cerca de 5% de arginina, cerca de 5% de sais de fosfato de álcali, e cerca de 1450ppm de fluoreto, em uma base de dentifrício abrasivo de sílica.

[007] A invenção fornece ainda métodos de uso das composições da invenção para reduzir e inibir a erosão do ácido do esmalte, limpar os dentes, reduzir o biofilme e placa bacterionalmente gerados, reduzir a gengivite, inibir a cárie dentária e formação de cavidades, e reduzir hipersensibilidade dentinária, compreendendo escovar os dentes com uma composição da invenção.

[008] Outras áreas de aplicabilidade da presente invenção se tornarão evidentes a partir da descrição detalhada fornecida daqui em diante. Deve ser entendido que a descrição detalhada e os exemplos específicos, embora indicando a modalidade preferencial da invenção, se destinam a fins de ilustração unicamente e não se destinam a limitar o escopo da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[009] A seguinte descrição da(s) modalidade(s) preferencial é meramente exemplar na natureza e não é, de modo algum destinada a limitar a invenção, a sua aplicação ou usos.

[010] A invenção fornece, portanto, em uma primeira modalidade, uma composição para cuidado oral, por exemplo, um enxaguante bucal ou um dentífrico, que compreende uma fonte de íons de zinco, uma fonte de íons de fluoreto, e um aminoácido básico (Composição 1), por exemplo:

1.1. composição 1, em que a fonte de íons de zinco é selecionada de citrato de zinco, sulfato de zinco, silicato de zinco, lactato de zinco, fosfato de zinco, óxido de zinco, e combinações dos mesmos, por exemplo, em uma quantidade eficaz, por exemplo, fornecendo uma quantidade de erosão de inibição eficaz de zinco, por exemplo, de 0,005-5% de zinco, por exemplo, 0,01-0,05% de um enxaguante bucal ou 0,1-3% de um dentífrico, por exemplo, um dentífrico que compreende 1-3% de citrato de zinco;

1.2. composição 1 sob a forma de um dentífrico, que compreende ainda um abrasivo, por exemplo, uma quantidade eficaz de um abrasivo de sílica, por exemplo, 10-30%, por exemplo, cerca de 20%;

1.3. composição 1 sob a forma de um enxaguante bucal;

1.4. qualquer uma das composições anteriores, em que o flúor está presente em uma quantidade eficaz de inibição da cárie dentária, por exemplo, 500-3000 ppm de flúor;

1.5. qualquer uma das composições anteriores, em que o fluoreto é um sal selecionado de fluoreto estanoso, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluorossilicato de sódio, fluorossilicato de amônio, fluoreto de amina (por exemplo, N'-octadeciltrimetilendiamina-N,N,N'-tris(2-etanol)-difluoridrato), fluoreto de amônio, fluoreto de titânio, hexafluorossulfato, e combinações dos mesmos;

1.6. qualquer uma das composições anteriores, em que o aminoácido básico está presente em uma quantidade suficiente para inibir a formação de precipitado de fluoreto de zinco, por exemplo, cerca de 0,5% a cerca de 20% em peso do peso total da composição, de cerca de 0,5% em peso a cerca de 10% em peso do peso total da composição, por exemplo, cerca de 1,5% em peso, cerca de 3,75% em peso, cerca de 5% em peso, ou cerca de 7,5% em peso do peso total da composição no caso de um dentífrico, ou, por exemplo, cerca de 0,5-2% em peso, por exemplo, cerca de 1% no caso de um enxaguante bucal;

1.7. qualquer uma das composições anteriores, em que o aminoácido básico é selecionado de f;

1.8. qualquer uma das composições anteriores, em que o aminoácido básico está presente em uma quantidade suficiente para aumentar o pH da formulação para maior que 8, por exemplo, a pH 8,5-10, por exemplo, cerca de pH 9-9,5;

1.9. qualquer uma das composições anteriores compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais sais de fosfato de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou cálcio, por exemplo, selecionados de fosfato dibásico alcalino e sais de pirofosfato de metais alcalinos, por exemplo, sais de fosfato de metais alcalinos selecionados de fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio dibásico, fosfato dicálcico di-hidratado, pirofosfato de cálcio, pirofosfato tetrassódico, pirofosfato tetrapotássico, tripolifosfato de sódio, e misturas de quaisquer dois ou mais destes, por exemplo, em uma quantidade de 1-20%, por exemplo, 2-8%, por exemplo, cerca de 5%, em peso da composição;

1.10. qualquer uma das composições anteriores compreendendo, agentes tampão, por exemplo, tampão de fosfato de sódio (por exemplo, fosfato de sódio monobásico e fosfato de dissódio). Qualquer uma das composições anteriores compreendendo um umectante, por exemplo, selecionado de glicerina, sorbitol, propileno glicol, polietileno glicol, xilitol, e misturas dos mesmos, por exemplo, compreendendo, pelo menos, 20%, por exemplo, 20-40%, por exemplo, 25-35% de glicerina;

1.12. qualquer uma das composições anteriores compreendendo um ou mais surfactantes, por exemplo, selecionados de surfactantes aniônicos, catiônicos, zwitteriônicos, e não iônicos, e misturas dos mesmos, por exemplo, compreendendo um surfactante aniônico, por exemplo, um surfactante selecionado de lauril sulfato de sódio, lauril éter sulfato de sódio, e misturas dos mesmos, por exemplo, em uma quantidade de cerca de 0,3% a cerca de

4,5% em peso, por exemplo, 1-2% de lauril sulfato de sódio (SLS); e/ou um surfactante zwitteriônico, por exemplo, um surfactante de betaína, por exemplo, cocamidopropilbetaína, por exemplo, em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 4,5% por peso, por exemplo, 0,5-2% de cocamidopropilbetaína;

1.13. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda uma quantidade modificadora da viscosidade de uma ou mais das gomas de polissacarídeos, por exemplo, goma de xantana ou carragenana, espessante de sílica, e combinações dos mesmos;

1.14. qualquer uma das composições anteriores compreendendo fragmentos ou tiras de goma;

1.15. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda aromatizantes, perfumes e/ou corantes;

1.16. qualquer uma das composições anteriores compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais agentes antibacterianos, por exemplo, compreendendo um agente antibacteriano selecionado de éter difenílico halogenado (por exemplo, triclosan), extratos à base de plantas e óleos essenciais (por exemplo, extrato de alecrim, extrato de chá, extrato de magnólia, timol, mentol, eucaliptol, geraniol, carvacrol, citral, hinoquitol, catecol, salicilato de metila, galato de epigalocatequina, galato, ácido gálico, extrato de miswak, extrato de espinheiro-mar), antissépticos de bisguanida (por exemplo, clorohexidina, alexidina ou octenidina), compostos de amônio quaternário (por exemplo, cloreto de cetilpiridínio (CPC), cloreto de benzalcônio, cloreto de tetradecilpiridínio (TPC), cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio (TDEPC)),

antissépticos fenólicos, hexetidina, octenidina, sanguinarina, iodo povidona, delmopinol, salifluor, íons metálicos (por exemplo, sais de zinco, por exemplo, citrato de zinco, sais de estanho, sais de cobre, sais de ferro), sanguinarina, própolis e agentes oxigenantes (por exemplo, peróxido de hidrogênio, peroxiborato de sódio ou peroxicarbonato tamponado), ácido ftálico e os sais dos mesmos, ácido monopertálico e os sais dos mesmos e ésteres, estearato de ascorbila, oleoil sarcosina, sulfato de alquila, sulfosuccinato de dioctila, salicilanilida, brometo de domifeno, delmopinol, octapinol e outros derivados de piperidino, preparações de nicina, sais de clorito; e misturas de qualquer um dos anteriores; por exemplo, compreendendo o triclosan ou cloreto de cetilpiridínio;

1.17. qualquer uma das composições anteriores compreendendo uma quantidade antibacterianamente eficaz de triclosan, por exemplo, 0,1-0,5%, por exemplo, cerca de 0,3%;

1.18. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um agente de branqueamento, por exemplo, um selecionado do grupo que consiste em peróxidos, cloritos de metais, perboratos, percarbonatos, perácidos, hipocloritos, e combinações dos mesmos;

1.19. qualquer uma das composições anteriores que compreende ainda peróxido de hidrogênio ou uma fonte de peróxido de hidrogênio, por exemplo, peróxido de ureia ou um sal de peróxido ou complexo (por exemplo, tal como peróxifosfato, peroxicarbonato, perborato, peróxissilicato, ou sais de persulfato, por exemplo, peróxifosfato de

cálcio, perborato de sódio, peróxido carbonato de sódio, peróxifosfato de sódio, e persulfato de potássio);

1.20. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um agente que interfere com ou impede a fixação bacteriana, por exemplo, solbrol ou quitosano;

1.21. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda uma fonte de cálcio e fosfato selecionada de (i) complexos de cálcio-vidro, por exemplo, phosphosilicatos de sódio de cálcio, e (ii) complexos de proteína-cálcio, por exemplo, fosfopeptídeo de caseína-fosfato de cálcio amorfo;

1.22. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um sal de cálcio solúvel, por exemplo, selecionado de sulfato de cálcio, cloreto de cálcio, nitrato de cálcio, acetato de cálcio, lactato de cálcio, e combinações dos mesmos.

1.23. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um sal de potássio fisiologicamente ou oralmente aceitável, por exemplo, nitrato de potássio ou cloreto de potássio, em uma quantidade eficaz para reduzir a sensibilidade da dentina;

1.24. qualquer uma das composições anteriores compreendendo, ainda, um polímero aniônico, por exemplo, um policarboxilato polimérico aniônico sintético, por exemplo, em que o polímero aniônico é selecionado de 1:4 a 4:1 de copolímeros de anidrido ou ácido maleico com outro monômero insaturado etilenicamente polimerizável; por exemplo, em que o polímero aniônico é um copolímero de metil vinil éter/anidrido maleico (PVM/MA), tendo um peso molecular médio (PM) de cerca de 30.000 a cerca de 1.000.000, por

exemplo, cerca de 300.000 a cerca de 800.000, por exemplo, em que o polímero aniônico é de cerca de 1-5%, por exemplo, cerca de 2%, do peso da composição;

1.25. qualquer uma das composições anteriores compreendendo ainda um refrescante do hálito, perfume ou aromatizante;

1.26. qualquer uma das composições anteriores, em que o pH da composição é ou ácido ou básico, por exemplo, a partir de pH 4 a pH 5,5 ou de pH 8 a pH 10;

1.27. qualquer uma das composições anteriores, que é um dentifrício, em que a composição compreende:

0,5-2,5%, por exemplo, cerca de 1% ou cerca de 2% de citrato de zinco;

1-10%, por exemplo, cerca de 5% de L-arginina (base livre);

2-8%, por exemplo, cerca de 5% de sais de fosfato alcalino, por exemplo, selecionados de fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio dibásico, fosfato de dicálcio di-hidratado, pirofosfato de cálcio, pirofosfato tetrassódico, pirofosfato tetrapotássico, tripolifosfato de sódio, e misturas de quaisquer dois ou mais destes;

700-2000 ppm, por exemplo, cerca de 1450ppm de fluoreto, por exemplo, de 0,3-0,4%, por exemplo, cerca de 0,32% de fluoreto de sódio;

em uma base de dentifrício abrasivo de sílica;

1.28. qualquer uma das composições anteriores compreendendo substancialmente os mesmos ingredientes que na formulação de teste A ou B no Exemplo 1 a seguir, por exemplo, compreendendo os ingredientes listados em quantidades num intervalo de +/- 5% dos valores indicados;

1.29. qualquer uma das composições anteriores eficazes após a aplicação na cavidade oral, por exemplo, com escova, para (i) reduzir a hipersensibilidade dos dentes, (ii) para reduzir a acumulação de placa bacteriana, (iii) reduzir ou inibir a desmineralização e promover a remineralização dos dentes, (iv) inibir a formação de biofilmes microbianos na cavidade oral, (v) reduzir ou inibir a gengivite, (vi) promover a cicatrização de feridas ou cortes na boca, (vii) reduzir os níveis de bactérias produtoras de ácido, (viii) para aumentar os níveis relativos de bactérias não formadoras de placas e/ou não cariogênicas, (ix) reduzir ou inibir a formação de cáries dentárias, (x) reduzir, reparar ou inibir lesões pré-cárie do esmalte, por exemplo, como detectado por fluorescência induzida por luz quantitativa (QLF) ou medição de cáries elétricas (ECM), (xi) tratar, aliviar ou reduzir a boca seca, (xii) limpar os dentes e cavidade oral, (xiii) reduzir a erosão, (xiv) branquear os dentes; e/ou (xv) promover a saúde sistêmica, incluindo a saúde cardiovascular, por exemplo, através da redução potencial de infecção sistêmica através dos tecidos orais;

1.30. uma composição obtida ou obtenível por combinação dos ingredientes tal como estabelecido em qualquer uma das composições anteriores.

[011] A invenção fornece ainda a uso de um aminoácido básico, por exemplo, arginina, para aumentar a liberação de fluoreto em uma composição para cuidado oral, por exemplo, um dentífrício, que compreende uma fonte de íons zinco e uma fonte de íons de fluoreto.

[012] A invenção fornece ainda métodos de uso das composições da invenção, para aumentar os níveis de zinco

no esmalte e para tratar, reduzir ou controlar a incidência da erosão do esmalte, compreendendo a aplicação de uma composição como acima descrita, por exemplo, qualquer uma de Composição 1, e seguintes, para os dentes, por exemplo, por escovagem. Em várias modalidades, a invenção fornece: (i) redução da hipersensibilidade dos dentes, (ii) redução da acumulação de placa bacteriana, (iii) redução ou inibição da desmineralização e promoção da remineralização dos dentes, (iv) inibição da formação de biofilmes microbianos na cavidade oral, (v) redução ou inibição da gengivite, (vi) promoção da cicatrização de feridas ou cortes na boca, (vii) redução dos níveis de bactérias produtoras de ácido, (viii) aumento dos níveis relativos de bactérias não formadoras de placas e/ou não cariogênicas, (ix) redução ou inibição da formação de cáries dentárias, (x), redução, ou inibição da reparação de lesões pré-cárie do esmalte, por exemplo, como detectado por fluorescência induzida por luz quantitativa (QLF) ou medição elétrica de cárie (ECM), (xi) tratamento, alívio ou redução da boca seca, (xii) limpeza dos dentes e cavidade oral, (xiii) redução da erosão, (xiv) branqueamento dos dentes; (xv) redução da acumulação de tártaro, e/ou (xvi) promoção da saúde sistêmica, incluindo a saúde cardiovascular, por exemplo, através da redução potencial de infecção sistêmica através dos tecidos orais, compreendendo a aplicação de qualquer uma das Composições 1, e seguintes, como descritas acima, para a cavidade oral de uma pessoa em necessidade do mesmo, por exemplo, escovando os dentes uma ou mais vezes por dia com qualquer uma das Composições 1, e seguintes. A invenção fornece ainda Composições 1, e seguintes, para uso

em qualquer um destes métodos.

[013] Agentes Ativos: As composições da invenção podem compreender vários agentes que são ativos para proteger e acentuar a força e a integridade da estrutura do esmalte e dentária e/ou a reduzir as bactérias e cárie dentária associada e/ou doença de gengiva. A concentração eficaz dos ingredientes ativos aqui usados irá depender do agente particular e do sistema de liberação usado. Entende-se que uma pasta de dentes, por exemplo, será tipicamente diluída com água mediante o uso, enquanto um enxague bucal q tipicamente não será. Assim, uma concentração eficaz de ingrediente ativo em uma pasta de dentes será normalmente de 5-15x maior do que a necessária para um enxaguante bucal. A concentração dependerá também do sal ou polímero exato selecionado. Por exemplo, quando o agente ativo é fornecido na forma de sal, o contraíon irá afetar o peso do sal, de modo que, se o contraíon é mais pesado, mais sal em peso, irá ser necessário para fornecer a mesma concentração de íon ativo no produto final. A arginina, quando presente, pode estar presente em níveis de, por exemplo, cerca de 0,1 a cerca de 20% em peso (expresso como peso de base livre), por exemplo, cerca de 1 a cerca de 10% em peso de uma pasta de dentes do consumidor ou cerca de 7 a cerca de 20% em peso para um produto de tratamento profissional ou de prescrição. O fluoreto quando presente pode estar presente em níveis de, por exemplo, cerca de 25 a cerca de 25.000 ppm, por exemplo, cerca de 750 a cerca de 2000 ppm para uma pasta de dentes do consumidor, ou cerca de 2000 a cerca de 25.000 ppm de um produto de tratamento profissional ou de prescrição. Os níveis de agentes antibacterianos irão

variar do mesmo modo, com níveis usados em pasta de dentes sendo, por exemplo, cerca de 5 a cerca de 15 vezes maior do que o usado em enxaguante bucal. Por exemplo, uma pasta de dentes de triclosan pode conter cerca de 0,3% em peso de Triclosan.

[014] Fonte de Íons Fluoreto: As composições para cuidados orais podem ainda incluir uma ou mais fontes de íons fluoreto, por exemplo, sais de fluoreto solúveis. Uma grande variedade de materiais produtores de íons fluoreto pode ser usada como fontes de fluoreto solúvel nas presentes composições. Exemplos de materiais produtores de íons de fluoreto adequados são encontrados na Patente US n°. 3.535.421, de Briner et al.; Patente US n°. 4.885.155, de Parran, Jr. et al. e Patente US n°. 3.678.154, de Widder et al. As fontes de íons de fluoreto representativas incluem, mas não estão limitadas a, fluoreto estano, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluorossilicato de sódio, fluorossilicato de amônio, fluoreto de amina, fluoreto de amônio, e combinações dos mesmos. Em certas modalidades, a fonte de íons de fluoreto inclui o fluoreto estano, fluoreto de sódio, monofluorofosfato de sódio, bem como misturas dos mesmos. Em certas modalidades, a composição para cuidado oral da invenção pode também conter uma fonte de íons fluoreto ou ingrediente fornecedor de flúor em quantidades suficientes para fornecer cerca de 25 ppm a cerca de 25.000 ppm de íons de fluoreto, geralmente pelo menos cerca de 500 ppm, por exemplo, cerca de 500 a cerca de 2000 ppm, por exemplo, cerca de 1000 a cerca de 1600 ppm, por exemplo, cerca de 1450 ppm. O nível apropriado de fluoreto vai

depender da aplicação particular. Uma pasta de dente para uso geral do consumidor teria tipicamente cerca de 1000 a cerca de 1500 ppm, com pasta de dente pediátrica tendo um pouco menos. Um dentifrício ou revestimento para aplicação profissional poderia ter tanto como cerca de 5.000 ou mesmo cerca de 25.000 ppm de fluoreto. As fontes de íons de fluoreto podem ser adicionadas às composições da invenção a um nível de cerca de 0,01 em peso a cerca de 10% em peso; em algumas modalidades, a partir de cerca de 0,1% em peso a cerca de 1,2% em peso; em outras modalidades, de cerca de 0,3% em peso a cerca de 1% em peso, e em outra modalidades cerca de 0,5% em peso a cerca de 0,8% em peso da composição em outra modalidade. Os pesos de sais de fluoreto para fornecer o nível adequado de íons de fluoreto irão, obviamente, variar de acordo com o peso do contraíon do sal.

[015] Aminoácidos: Em algumas modalidades, as composições da presente invenção compreendem um aminoácido. Em modalidades particulares, o aminoácido pode ser um aminoácido básico. Por "aminoácido básico" significa os aminoácidos básicos que ocorrem naturalmente, tais como arginina, lisina e histidina, bem como qualquer aminoácido básico tendo um grupo carboxila e um grupo amino na molécula, que é solúvel em água e fornece uma solução aquosa com um pH de cerca de 7 ou maior. Conseqüentemente, os aminoácidos básicos incluem, mas não se limitam a, arginina, lisina, citrulina, ornitina, creatina, histidina, ácido diaminobutanóico, ácido diaminopropriônico, sais dos mesmos ou combinações dos mesmos. Em uma modalidade particular, os aminoácidos básicos são selecionados de

arginina, citrulina, e ornitina. Em certas modalidades, o aminoácido básico é arginina, por exemplo, 1-arginina, ou um sal da mesma. Em outras modalidades, o aminoácido é quaternizado, isto é, o grupo amino é adicionalmente substituído para formar um radical de amônio quaternário, que pode formar um sal interno com o grupo carboxila, por exemplo, a betaína (N,N,N-trimetilglicina).

[016] Em várias modalidades, o aminoácido está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% em peso a cerca de 20% em peso do peso total da composição, de cerca de 0,5% em peso a cerca de 10% em peso do peso total da composição, por exemplo, cerca de 1,5% em peso, cerca de 3,75% em peso, cerca de 5% em peso, ou cerca de 7,5% em peso do peso total da composição no caso de um dentifrício, ou por exemplo, cerca de 0,5-2% em peso, por exemplo, cerca de 1% no caso de um enxaguante bucal.

[017] Abrasivos: As composições da invenção, por exemplo, Composição 1 e seguintes, incluem abrasivos de sílica, e podem compreender abrasivos adicionais, por exemplo, um abrasivo de fosfato de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcico ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), ou fosfato de dicálcio di-hidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, também por vezes referido aqui como DiCal) ou pirofosfato de cálcio; abrasivo de carbonato de cálcio; ou abrasivos, tais como metafosfato de sódio, metafosfato de potássio, silicato de alumínio, alumina calcinada, bentonita ou outros materiais siliciosos ou combinações dos mesmos.

[018] Outros materiais de polimento abrasivos de sílica úteis aqui, bem como os outros abrasivos, têm geralmente um

tamanho médio de partícula variando entre cerca de 0,1 e cerca de 30 μm , cerca de entre 5 e cerca de 15 μm . Os abrasivos de sílica podem ser de sílica precipitada ou géis de sílica, tais como os xerogéis de sílica descritos na Patente US n°. 3.538.230, de Pader et al. e Patente US n°. 3.862.307, de Digiulio. Xerogéis de sílica particulares são comercializados sob o nome comercial Syloid® pela W.R. Grace & Co., Davison Chemical Division. Os materiais de sílica precipitada incluem os comercializados pela J.M. Huber Corporation sob o nome comercial Zeodent®, incluindo a sílica com a designação Zeodent 115 e 119. Estes abrasivos de sílica são descritos na Patente US n°. 4.340.583, de Wason. Em certas modalidades, os materiais abrasivos úteis para a prática das composições para cuidados orais de acordo com a invenção incluem géis de sílica e sílica amorfa precipitada tendo um valor de absorção de óleo de menos de cerca de 100 cc/100 g de sílica e na faixa de cerca de 45 cc/100 g a cerca de 70 cc/100 g de sílica. Os valores de absorção de óleo são medidos utilizando o Método ASTA Rub-out D281. Em certas modalidades, as sílicas são partículas coloidais com um tamanho médio de partícula de cerca de 3 μm a cerca de 12 μm e cerca de 5 a cerca de 10 μm . Abrasivos de sílica com baixa absorção de óleo particularmente úteis na prática da invenção são comercializados sob a designação comercial Sylodent XWA® por Davison Chemical Division de W.R. Grace & Co., Baltimore, Md. 21203. Sylodent 650 XWA®, um hidrogel de sílica, composto de partículas de sílica coloidal tendo um teor de água de 29% em peso variando de cerca de 7 a cerca de 10 μm de diâmetro, e uma absorção de óleo de menos

de cerca de 70 cc/100 g de sílica é um exemplo de um abrasivo de sílica com baixa absorção de óleo útil na prática da presente invenção.

[019] Agentes de formação de espuma: As composições de cuidado oral da invenção podem também incluir um agente para aumentar a quantidade de espuma que é produzida quando a cavidade oral é escovada. Exemplos ilustrativos de agentes que aumentam a quantidade de espuma incluem, mas não estão limitados a polioxietileno e certos polímeros incluindo, mas não limitados a, polímeros de alginato. O polioxietileno pode aumentar a quantidade de espuma e a espessura da espuma gerada pelo componente de suporte de cuidado oral da presente invenção. O polioxietileno também é vulgarmente conhecido como o polietileno glicol ("PEG") ou óxido de polietileno. Os polioxietilenos adequados para esta invenção terão um peso molecular de cerca de 200.000 a cerca de 7.000.000. Em uma modalidade, o peso molecular será de cerca de 600.000 a cerca de 2.000.000 e em outra modalidade cerca de 800.000 a cerca de 1.000.000. Polyox® é o nome comercial para o polioxietileno de elevado peso molecular produzido pela Union Carbide. O polioxietileno pode estar presente em uma quantidade de cerca de 1% a cerca de 90%, em uma modalidade cerca de 5% a cerca de 50% e em outras modalidades cerca de 10% a cerca de 20%, em peso, do componente transportador do elemento de cuidado oral das composições para cuidado oral da presente invenção. Quando presente, a quantidade de agente de formação de espuma na composição para cuidado oral (isto é, uma dose única) é cerca de 0,01 a cerca de 0,9%, em peso, cerca de 0,05 a cerca de 0,5% em peso, e em outras

modalidades cerca de 0,1 a cerca de 0,2% em peso.

[020] Surfactantes: As composições úteis na presente invenção podem conter surfactantes aniônicos, por exemplo:

i. sais solúveis em água de monossulfatos de monoglicerídeos de ácidos graxos superiores, tais como o sal de sódio do monoglicerídeo monossulfatado de ácidos graxos de óleo de coco hidrogenado, tais como N-metil-N-cocoil-aurato de sódio, sulfato cocomonoglicerídeo de sódio;

ii. sulfatos de alquila superiores, tais como lauril sulfato de sódio;

iii. sulfatos de éter de alquila superiores, por exemplo, de fórmula $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OSO}_3\text{X}$, em que m é 6-16, por exemplo, 10, n é 1-6, por exemplo, 2, 3 ou 4 e X é Na ou K, por exemplo, laureto-2 sulfato de sódio ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSO}_3\text{Na}$);

iv. aril sulfonatos de alquila superiores tais como dodecil benzeno sulfonato de sódio (lauril benzeno sulfonato de sódio);

v. sulfoacetatos de alquila superior, tais como o lauril sulfoacetato de sódio (dodecilsulfoacetato de sódio), ésteres de ácidos graxos superiores de 1,2-dihidróxipropanossulfonato, sulfocolaurato (sulfoacetamida N-2-etil-laurato de potássio) e lauril-sarcosinato de sódio.

[021] Por "alquila superior" entende-se, por exemplo, C_{6-30} alquila. Em modalidades particulares, o surfactante aniônico é selecionado de lauril sulfato de sódio e lauril éter sulfato de sódio. O surfactante aniônico pode estar presente em uma quantidade que é eficaz, por exemplo, > 0,01% em peso da formulação, mas não a uma concentração que

seria irritante para o tecido oral, por exemplo, < 10%, e concentrações ótimas dependem da formulação particular e do surfactante particular. Por exemplo, as concentrações usadas ou um enxaguante bucal são tipicamente da ordem de um décimo da que é usada para uma pasta de dentes. Em uma modalidade, o surfactante aniônico está presente em uma pasta de dente de cerca de 0,3% a cerca de 4,5% em peso, por exemplo, cerca de 1,5%. As composições da invenção podem, opcionalmente, conter misturas de surfactantes, por exemplo, compreendendo surfactantes aniônicos e outros surfactantes que podem ser aniônicos, catiônicos, zwitteriônicos ou não iônicos. Geralmente, os surfactantes são aqueles que são razoavelmente estáveis ao longo de uma ampla faixa de pH. Os surfactantes são descritos mais completamente, por exemplo, na Patente US n°. 3.959.458, de Agrícola et al; Patente US n°. 3.937.807, de Haefele; e Patente US n°. 4.051.234, de Gieske et al. Em certas modalidades, os surfactantes aniônicos úteis para esta invenção incluem os sais solúveis em água de sulfatos de alquila tendo de cerca de 10 a cerca de 18 átomos de carbono no radical alquila e os sais solúveis em água de monoglicerídeos sulfonados de ácidos graxos tendo cerca de 10 a cerca de 18 átomos de carbono. Lauril sulfato de sódio, lauroil sarcosinato de sódio e sulfonatos de monoglicerídeo de sódio de coco são exemplos de surfactantes aniônicos deste tipo. Em uma modalidade particular, a composição da invenção, por exemplo, a Composição 1, e seguintes, compreende o lauril sulfato de sódio.

[022] O surfactante ou misturas de surfactantes

compatíveis podem estar presentes nas composições da presente invenção em cerca de 0,1% a cerca de 5,0%, em outras modalidades, cerca de 0,3% a cerca de 3,0% e em outras modalidades, cerca de 0,5% a cerca de 2,0% em peso da composição total.

[023] Agentes de controle do tártaro: Em várias modalidades da presente invenção, as composições compreendem um agente anticálcico (de controle tártaro). Agentes anticálcico adequados incluem, sem limitação, os fosfatos e polifosfatos (por exemplo, pirofosfatos), ácido poliaminopropanosulfônico (AMPS), sais de hexametáfosfato, tri-hidrato de citrato de zinco, polipeptídeos, sulfonatos de poliolefina, fosfatos de poliolefina, difosfonatos. A invenção pode, assim, compreender sais de fosfato, além do fosfato de zinco. Em modalidades particulares, estes sais são sais de fosfatos alcalinos, isto é, sais de hidróxidos de metais alcalinos ou hidróxidos alcalino-terrosos, por exemplo, sais de sódio, potássio ou cálcio. "Fosfato", tal como aqui usado, engloba mono- e polifosfatos oralmente aceitáveis, por exemplo, P_{1-6} fosfatos, por exemplo, fosfatos monoméricos, tais como fosfato monobásico, dibásico ou tribásico; fosfatos diméricos, tais como pirofosfatos; e fosfatos multiméricos, por exemplo, hexametáfosfato de sódio. Em exemplos particulares, o fosfato selecionado é selecionado de fosfato dibásico alcalino e sais de pirofosfato alcalino, por exemplo, selecionados de fosfato dibásico de sódio, fosfato dibásico de potássio, fosfato de dicálcio di-hidratado, pirofosfato de cálcio, pirofosfato tetrassódico, pirofosfato tetrapotássico, tripolifosfato de sódio, e misturas de

quaisquer dois ou mais destes. Em uma modalidades particular, por exemplo, as composições compreendem uma mistura de pirofosfato tetrassódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato de cálcio ($\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$), e fosfato de sódio dibásico (Na_2HPO_4), por exemplo, em quantidades de cerca de 3-4% do fosfato de sódio dibásico e cerca de 0,2-1% de cada um dos pirofosfatos. Em uma outra modalidade, as composições compreendem uma mistura de pirofosfato tetrassódico (TSPP) e tripolifosfato de sódio (STPP) ($\text{Na}_5\text{P}_3\text{O}_{10}$), por exemplo, em proporções de TSPP a cerca de 1-2% e STPP a cerca de 7% a cerca de 10%. Tais fosfatos são fornecidos em uma quantidade eficaz para reduzir a erosão do esmalte, para auxiliar na limpeza dos dentes, e/ou para reduzir a acumulação de tártaro nos dentes, por exemplo, em uma quantidade de 2-20%, por exemplo, cerca de 5-15%, em peso da composição.

[024] Agentes aromatizantes: As composições para cuidados orais da invenção podem também incluir um agente aromatizante. Os agentes aromatizantes que são usados na prática da presente invenção incluem, mas não estão limitados a, óleos essenciais, bem como vários aldeídos aromatizantes, ésteres, álcoois, e materiais semelhantes. Exemplos de óleos essenciais incluem os óleos de hortelã, hortelã-pimenta, gaultéria, sassafrás, cravo, sálvia, eucalipto, manjerona, canela, limão, lima, uva e laranja. Também úteis são os produtos químicos como o mentol, carvona e anetol. Certas modalidades empregam os óleos de hortelã-pimenta e hortelã. O agente aromatizante pode ser incorporado na composição oral a uma concentração de cerca de 0,1 a cerca de 5%, em peso, por exemplo, cerca de 0,5 a

cerca de 1,5% em peso.

[025] Polímeros: As composições para cuidados orais da invenção podem também incluir polímeros adicionais para ajustar a viscosidade da formulação ou acentuar a solubilidade de outros ingredientes. Tais polímeros adicionais incluem polietileno glicóis, polissacarídeos (por exemplo, derivados de celulose, por exemplo, carboximetilcelulose, gomas de polissacarídeos ou, por exemplo, goma xantana ou goma carragenano). Polímeros ácidos, por exemplo, géis de poliacrilato, podem ser fornecidos sob a forma dos seus ácidos livres ou metais alcalinos parcialmente ou totalmente neutralizados solúveis em água (por exemplo, potássio e sódio) ou sais de amônio.

[026] Os espessantes de sílica, que formam estruturas poliméricas ou géis em meio aquoso, podem estar presentes. Note-se que estes espessantes de sílica são fisicamente e funcionalmente distintos dos abrasivos de sílica particulados também presentes nas composições, já que os espessantes de sílica são muito finamente divididos e oferecem pouca ou nenhuma ação abrasiva. Outros agentes espessantes são polímeros de carboxivinila, carragenina, hidroxietilcelulose e sais solúveis em água de éteres de celulose tais como carboximetil celulose de sódio e carboximetil hidroxietil celulose de sódio. As gomas naturais tais como goma karaya, goma arábica, e goma de tragacanto podem também ser incorporadas. Silicato de alumínio e magnésio coloidal pode ser usado como componente da composição de espessamento para melhorar ainda mais a textura da composição. Em certas modalidades, os agentes espessantes em uma quantidade de cerca de 0,5% a cerca de

5,0%, em peso, da composição total são usados.

[027] As composições da invenção podem incluir um polímero aniônico, por exemplo, em uma quantidade de cerca de 0,05 até cerca de 5%. Tais agentes são conhecidos em geral para uso no dentífrico, embora não para esta aplicação particular, os úteis na presente invenção são divulgados nas Patentes US. N^os. 5.188.821 e 5.192.531; e incluem policarboxilatos poliméricos aniônicos sintéticos, tais como 1: 4 a 4: 1 de copolímeros de anidrido ou ácido maleico com outro monômero insaturado etilenicamente polimerizável, de preferência, éter metil-vinílico/anidrido maleico tendo um peso molecular (PM) de cerca de 30.000 a cerca de 1.000.000, com mais preferência, cerca de 300.000 a cerca de 800.000. Estes copolímeros estão disponíveis, por exemplo, como Gantrez., por exemplo, AN 139 (P.M. 500.000), AN 119 (P.M. 250.000) e, de preferência, de Grau Farmacêutico S-97 (P.M. 700.000) disponível a partir de ISP Technologies, Inc., Bound Brook, N.J. 08805. Os agentes de acentuação quando presentes estão presentes em quantidades que variam a partir de cerca de 0,05 a cerca de 3% em peso. Outros polímeros operativos incluem aqueles como os copolímeros 1:1 de anidrido maleico com acrilato de etila, metacrilato de hidroxietila, N-vinil-2-pirrolidona, ou etileno, sendo este último disponível, por exemplo, como Monsanto EMA No. 1103, P.M. 10.000 e EMA Grau 61, e copolímeros 1:1 de ácido acrílico com metacrilato de metila ou hidroxietila, acrilato de metila ou etila, éter isobutil vinílico ou N-vinil-2-pirrolidona. Geralmente adequados são os ácidos carboxílicos etilenicamente insaturados ou olefinicamente polimerizados que contêm uma ligação dupla

olefínica de carbono-a-carbono ativada e pelo menos um grupo carboxila, isto é, um ácido contendo uma ligação dupla olefínica que prontamente funciona na polimerização por causa da sua presença na molécula do monômero, quer na posição alfa-beta em relação a um grupo carboxila ou como parte de um agrupamento metileno terminal. Ilustrativos de tais ácidos são os ácidos acrílico, metacrílico, etacrílico, alfa-cloroacrílico, crotônico, beta-acrilóxi-propiónico, sórbico, alfa-clorsórbico, cinâmico, beta-estiril acrílico, mucônico, itacônico, citracônico, mesacônico, glutacônico, aconítico, alfa-fenilacrílico, 2-benzilacrílico, 2-ciclo-hexil-acrílico, angélico, umbélico, fumárico, e maleico. Outros monômeros olefínicos diferentes copolimerizáveis com estes monômeros carboxílicos incluem acetato de vinila, cloreto de vinila, maleato de dimetila e similares. Copolímeros contêm grupos de sais carboxílicos suficientes para solubilidade em água. Uma outra classe de agentes poliméricos inclui uma composição contendo os homopolímeros de acrilamida e/ou homopolímeros de ácidos sulfônicos insaturados e sais dos mesmos substituídos, em particular, onde os polímeros são baseados em ácidos sulfônicos insaturados selecionados de ácidos sulfônicos de acrilamidoalcano tais como ácido 2-acrilamida 2 metilpropano sulfônico tendo um peso molecular de cerca de 1.000 a cerca de 2.000.000, descrito na Pat. US n°. 4.842.847, de 27 de Junho, 1989 de Zahid. Outra classe útil de agentes poliméricos inclui poliaminoácidos que contêm proporções de aminoácidos ativos em superfície aniônica, tais como ácido aspártico, ácido glutâmico e fosfoserina, por exemplo, como divulgado na Patente US n°. 4.866.161 de

Sikes et al.

[028] Água: As composições orais podem compreender níveis significativos de água. A água usada na preparação de composições orais comerciais deve ser desionizada e livre de impurezas orgânicas. A quantidade de água nas composições incluem a água livre que é adicionada mais a quantidade que é introduzida com outros materiais.

[029] Umectantes: Dentro de certas modalidades das composições orais, é também desejável incorporar um umectante para evitar que a composição endureça por exposição ao ar. Certos umectantes também podem conferir doçura ou sabor desejável às composições dentífricas. Os umectantes adequados incluem álcoois poli-hídricos comestíveis tais como glicerina, sorbitol, xilitol, propileno glicol, bem como outros polióis e misturas destes umectantes. Em uma modalidade da invenção, o umectante principal é glicerina, que pode estar presente em níveis superiores a 25%, por exemplo, 25-35% a cerca de 30%, com 5% ou menos de outros umectantes.

[030] Outros ingredientes opcionais: Em adição aos componentes acima descritos, as modalidades desta invenção podem conter uma variedade de ingredientes dentífricos opcionais alguns dos quais sendo descritos abaixo. Os ingredientes opcionais incluem, por exemplo, mas não estão limitados a, adesivos, agentes de formação de espuma, agentes aromatizantes, agentes adoçantes, agentes antiplaca adicionais, abrasivos e agentes corantes. Estes e outros componentes opcionais são descritos adicionalmente na Patente US n°. 5.004.597, de Majeti; Pat US n°. 3.959.458 de Agricola et al. e Patente US n°. 3.937.807, de Haefele,

sendo todos aqui incorporados por referência.

[031] Tal como usado ao longo do presente documento, são usadas faixas como abreviatura para descrever cada e todos os valores que se encontram dentro da faixa. Qualquer valor dentro da faixa pode ser selecionado como o fim da faixa. Além disso, todas as referências aqui citadas são aqui incorporadas por referência na sua totalidade. Em caso de um conflito em uma definição na presente divulgação e a de uma referência citada, a presente divulgação prevalece.

[032] Salvo indicação em contrário, todas as porcentagens e quantidades expressas aqui e em outros locais no relatório descritivo devem ser entendidas como referindo-se a porcentagens em peso. As quantidades dadas são baseadas no peso do material ativo.

EXEMPLOS

Exemplo 1

[033] Os dentifrícios de teste compreendendo 1% e 2% de citrato de zinco em combinação com 5% de arginina, 1450 ppm de fluoreto, fosfatos e são preparados, em conjunto com dentifrícios de controle que não compreendem zinco ou sem nenhuma arginina, e a estabilidade das formulações, em particular, a disponibilidade de zinco e de fluoreto, é medida depois do envelhecimento acelerado, como segue:

TABELA 1

Ingrediente	A, 1% Zinco	B. 2%	C. Sem	D. Sem
PEG600	3,00	3,00	3,00	3,00
CMC-7	0,65	0,65	0,65	0,75
Xantana	0,20	0,20	0,20	0,20
Sorbitol	28,4	27,4	29,4	28,4
Glicerina	20,0	20,0	20,0	20,0
Sacarina	0,30	0,30	0,30	0,30

TSPP	0,50	0,50	0,50	0,50
Fosfato de Cu	0,25	0,25	0,25	0,25
Fosfato dibásico	3,50	3,50	3,50	3,50
Fluoreto de Na	0,32	0,32	0,32	0,32
Água	QS	QS	QS	QS
TiO ₂	0,50	0,50	0,50	0,50
Sílica Abrasiva	8,00	8,00	8,00	8,00
Espessante de sílica	8,00	8,00	8,00	8,00
L-Arginina	5,00	5,00	5,00	
SLS	1,50	1,50	1,50	1,50
Aromatizante de Brighter K91-5661	1,20	1,20	1,20	1,20
Citrato de Zinco	1,00	2,00		1,00
TEMPERATURA AMBIENTE INICIAL				
% Arginina (4,5 - 5,5)	4,90	4,90	4,90	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1490	1490	1460	1390
% Zinco (0,5 - 0,35)	0,09	0,14		0,08
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
1 Mês @ 49°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	4,80	4,80	4,70	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1480	1500	1480	1330
% Zinco (0,5 - 0,35)	0,06	0,09		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
1 Mês @ 40°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	4,90	4,80	4,70	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1420	1410	1480	1320
% Zinco (0,5 - 0,35)	0,10	0,10		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
1 Mês @ -4°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	5,00	5,00	4,90	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1430	1470	1500	1370
% Zinco (0,5 - 0,35)	0,07	0,13		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
2 Meses @ 49°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	4,70	4,70	4,60	

Fl (1250 - 1500 ppm)	1480	1410	1460	1380
% Zinco (0,5 - 0,35)	0,06	0,10		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
2 Meses @ 40°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	4,90	4,80	4,70	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1420	1470	1510	1290
% Zinco (0,5 - 0,35)	0,10	0,11		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
2 Meses @ -4°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	5,00	4,90	5,00	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1440	1440	1450	1280
% Zinc (0,5 - 0,35)	0,08	0,13		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
3 Meses @ 49°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	4,70	4,80	4,50	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1470	1470	1480	
% Zinc (0,5 - 0,35)	0,06	0,08		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
3 Meses @ 40°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	4,80	4,80	4,70	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1470	1480	1430	
% Zinc (0,5 - 0,35)	0,09	0,13		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	
3 Meses @ -4°C				
% Arginina (4,5 - 5,5)	5,00	4,90	4,90	
Fl (1250 - 1500 ppm)	1430	1430	1430	
% Zinc (0,5 - 0,35)	0,12	0,18		
pH (6,5 - 8,0)				
Cosmético	Bom	Bom	Bom	

[034] Como será notado, a Formulação D, uma formulação de zinco sem arginina, tem significativamente menos fluoreto disponível do que as formulações com arginina,

provavelmente devido à interação de íons de zinco e de fluoreto, mas as formulações com 1% e 2% de citrato de zinco e arginina têm aproximadamente os mesmos níveis de fluoreto disponíveis que a formulação sem o citrato de zinco, mesmo após envelhecimento a baixas ou altas temperaturas, o que sugere que a presença de arginina aumenta a disponibilidade do fluoreto em combinação com zinco.

Exemplo 2

[035] A capacidade das formulações de teste e de controle para fornecer fluoreto e zinco para o esmalte é medida usando espectroscopia de elétrons, para análise química (ESCA, também conhecida como espectroscopia de fotoelétron de raios-X ou XPS). ESCA é uma técnica de análise de superfície usada para a obtenção de informações químicas sobre as superfícies de materiais sólidos. O método de caracterização de materiais utiliza um feixe de raios-x para excitar uma amostra sólida resultante na emissão de fotoelétrons. Uma análise de energia desses fotoelétrons fornece informações tanto elementar quanto química da ligação sobre uma superfície de amostra. A energia cinética relativamente baixa dos fotoelétrons dá a ESCA uma profundidade de amostragem de aproximadamente 30 Å. ESCA é usado para analisar o teor de mineral do esmalte antes e depois da utilização do teste vs dentifrícios de controle sobre substratos de esmaltes polidos e gravados preparados e tratados tal como descrito nos exemplos anteriores, o que confirma que o zinco é liberado à superfície do esmalte e que o zinco continua sobre a superfície, mesmo após desafios com ácido, bem como

confirmando a liberação eficaz de fluoreto.

[036] Os dados de ESCA para as amostras de esmalte tratadas com as várias pastas antierosão de Zn/arginina/fosfato do Exemplo 1 são mostrados na Tabela 2 abaixo, que define os elementos detectados e suas respectivas concentrações atômicas. Todas as amostras são analisadas após cada polimento, gravura e etapa do tratamento. Para simplificar, apenas a composição média para todas as amostras é apresentada para as superfícies polidas e submetidas à corrosão direcionada. Em todos os casos, três a quatro áreas separadas são analisadas para cada amostra. Para as amostras tratadas, as composições das áreas individuais, bem como a composição média para cada amostra é apresentada.

[037] C e N são detectados nas amostras polidas e submetidas à corrosão direcionada a partir de compostos orgânicos de superfície. Ca e P são detectados a partir da hidroxilapatita (HAP) no esmalte, com razões de P/Ca típicos para as superfícies do esmalte. A razão média de P/Ca para as superfícies submetidas à corrosão direcionada é ligeiramente menor do que para as superfícies polidas, indicando que uma redução na superfície de fosfato em relação ao Ca ocorre após a corrosão direcionada. Um baixo nível de Zn é detectado para as superfícies polidas, que é removido por corrosão direcionada. O flúor é também detectado para ambas as superfícies polidas e submetidas à corrosão direcionada em níveis baixos. Também se observa um baixo nível de Na. Em geral, as composições das superfícies de esmalte polidas e submetidas à corrosão direcionada são típicas para o esmalte de bovino.

[038] C e N são detectados nas superfícies de todas as amostras tratadas a partir de compostos orgânicos de superfície. Os níveis de C para todos, mas para a amostra tratada "sem zinco" são mais elevados do que para as superfícies submetidas à corrosão direcionada, devido à presença de materiais orgânicos residuais, com maior probabilidade a partir das pastas. Os níveis de N são também mais elevados para as amostras tratadas em relação às superfícies submetidas à corrosão direcionada. Para as amostras tratadas com pastas contendo arginina, é possível que algum N seja devido à arginina nas superfícies. Assim, a análise de SIMS é conduzida em todos os blocos tratados para determinar a deposição de arginina. O pico do íon molecular de arginina a 175 amu é detectado só para a amostra tratada com a pasta sem Zn. Este exemplo também exibiu o nível de N mais elevado de ESCA de todas as amostras tratadas. Assim, para este exemplo, a concentração mais elevada de N determinada por ESCA é, pelo menos em parte, devido à presença de arginina na superfície. O pico do íon molecular de arginina não é observado para as outras amostras tratadas com pastas contendo arginina. A arginina ainda pode estar presente nestas amostras, mas em níveis abaixo do limite de detecção de SIMS. A concentração de N em ESCA para a amostra tratada com a arginina - a pasta livre é semelhante às apresentadas para as amostras restantes tratadas com pastas de arginina. Assim, o aumento em N nestas superfícies de esmalte pode ser também devido a outras fontes diferentes de arginina.

[039] Ca e P também são detectados na superfície das amostras, a partir do HAP no esmalte. As relações de P/Ca

para as amostras tratadas são mais elevadas do que para as superfícies submetidas à corrosão direcionada, indicando um excesso de fosfato em relação ao Ca. Para todas as amostras, as concentrações de Na são também significativamente maiores do que para o esmalte submetido à corrosão. Os maiores níveis de fosfato e Na sobre as amostras tratadas sugerem que o fosfato de Na a partir da pasta foi depositado sobre as superfícies de esmalte. O Si também é detectado em baixas quantidades nos esmaltes tratados, devido a sílica residual das pastas.

[040] Para as amostras de esmalte tratadas com as pastas que contêm zinco, elevados níveis de zinco são observados na superfície. Tal como para os estudos anteriores, as razões de Zn/Ca fornecem os melhores meios para comparação da absorção de zinco nas superfícies de esmalte. As razões de Zn/Ca para o esmalte tratado com pastas contendo citrato de zinco são todas iguais. Assim, os dados sugerem que nem a arginina nem duplicando a concentração de citrato de zinco tem qualquer efeito perceptível sobre a absorção de zinco.

[041] As posições de pico o zinco de ESCA podem fornecer informações sobre o estado químico de zinco sobre as superfícies de esmalte. As posições dos picos de zinco para todas as amostras tratadas com pastas contendo zinco são as mesmas. Isto sugere que o zinco presente em todas as amostras é de uma forma química semelhante. Além disso, as posições de pico de zinco para as amostras tratadas com pasta de zinco são as mesmas que aquelas para o zinco de base nas superfícies do esmalte polido. O zinco de base inerentemente presente no esmalte está provavelmente sob a

forma de um HAP zinco. Assim, os dados sugerem que o zinco no esmalte tratado também podem estar na forma de um HAP zinco.

[042] F, sob a forma de fluoreto é detectado na superfície de todas as amostras tratadas com a pasta de esmalte. A absorção de flúor relativa entre as amostras é também melhor determinada utilizando as razões de F/Ca. Os dados indicam que o esmalte tratado sem zinco, pastas com 1% e 2% de citrato de zinco tinham razões de F/Ca semelhantes, o que sugere a absorção de F semelhante. O esmalte tratado com o citrato de zinco sem arginina exibiu razões de F/Ca ligeiramente mais baixos, embora tenhamos notado alguma variação.

[043] Os resultados de ESCA indicam que a deposição de zinco ocorre para o esmalte tratado com pastas contendo ou citrato de zinco ou fosfato de zinco. A deposição de zinco é maior para a pasta contendo fosfato de zinco em comparação com as pastas de citrato de zinco. Os dados também sugerem que o zinco pode estar presente na superfície sob a forma de um zinco HAP. Os níveis elevados de fluoreto são também observados para todas as amostras de pasta tratada.

[044] Os resultados detalhados da análise são apresentados na Tabela 2 (abaixo).

TABELA 2

Análise de ESCA de esmalte - Pasta Antierosão de Zn / Arginina / PO ₄ / NaF														
Amostra	Percentual Atômico											Razão		
	C	O	N	Ca	P	Zn	Na	F	Si	P/Ca	Zn/Ca	F/Ca		
Polida - todas as 5 amostras														
	<i>média</i>	23,84	49,56	0,58	14,39	11,04	0,09	0,42	0,10	-	0,77	0,007	0,007	

Corrosão direcionada - todas as 5 amostras														
		<i>média</i>	31,88	44,05	0,46	13,22	9,75	0,00	0,51	0,13	-	0,74	0,000	0,010
1% Citrato de Zn sem Arginina														
<i>tratado</i>			40,57	36,10	0,82	8,78	8,32	0,54	3,35	0,48	1,05	0,95	0,062	0,055
			43,35	34,21	0,99	8,49	7,94	0,55	3,08	0,50	0,88	0,94	0,065	0,059
			44,50	33,64	1,00	8,47	7,82	0,53	2,88	0,49	0,67	0,92	0,063	0,058
		<i>média</i>	42,81	34,65	0,94	8,58	8,03	0,54	3,10	0,49	0,87	0,94	0,063	0,057
1% Citrato de Zn com Arginina														
<i>tratado</i>			43,06	37,74	0,93	6,23	6,11	0,33	2,88	0,45	2,27	0,98	0,053	0,072
			42,48	36,77	0,74	7,25	6,84	0,45	2,50	0,51	2,43	0,94	0,062	0,070
		*	38,71	37,10	0,82	8,14	8,00	0,47	3,99	0,51	1,15	0,98	0,058	0,063
		<i>média</i>	41,42	37,20	0,83	7,21	6,98	0,42	3,12	0,49	1,95	0,97	0,058	0,068
2% Citrato de Zn com Arginina														
<i>tratado</i>			47,28	31,68	1,19	7,15	7,42	0,39	2,42	0,49	1,15	1,04	0,055	0,069
			42,77	34,84	1,21	8,22	8,43	0,55	2,60	0,55	0,83	1,03	0,067	0,067
			43,07	34,28	1,26	7,94	8,22	0,51	3,12	0,52	1,08	1,04	0,064	0,065
		<i>média</i>	44,37	33,60	1,22	7,77	8,02	0,48	2,71	0,52	1,02	1,03	0,062	0,067

[045] Como Estes dados mostram, as formulações compreendendo zinco e arginina liberam fluoreto em níveis quase 20% mais elevados do que a formulação que compreende zinco sem arginina (F/Ca $0,057 \pm 0,0016$ vs. $0,068 \pm 0,0038$ para 1% citrato de zinco e $0,067 \pm 0,0016$ para 2% de citrato de zinco), que é consistente com os dados no exemplo anterior que estas formulações fornecem níveis mais elevados de fluoreto disponível.

Exemplo 3

[046] O dentifrício A do Exemplo 1 contendo 1% de citrato de zinco, em conjunto com a arginina e fluoreto, mostra uma eficácia superior para o desafio com ácido em comparação com os controles.

[047] Um método *in vitro* é usado para determinar a atividade de proteção do esmalte dos protótipos de formulações do Exemplo 1. Os substratos de esmalte (N = 6/8 por célula) são preparados por incorporação de incisivos bovinos na resina à base de metacrilato e polimento com lixa de carboneto 600 e 1200 de forma consecutiva. É tomado cuidado para não penetrar na camada de dentina, ao polir o esmalte para um acabamento espelhado. Antes do teste, todos os substratos de esmalte são pré-condicionadas com ácido cítrico a 5% durante 30 segundos. Metade de um lado de cada substrato é mascarada com fita resistente a ácido para proteger a superfície como um controle de superfície. O modelo usado para avaliar os produtos alternava-se em períodos de tratamento do produto de 1-minuto com períodos de exposição a ácido de 2 min de acordo com a sequência diária de T - C - C - C - C - T (T = tratamento do produto, C = desafio com ácido). O desafio com ácido é realizado com uma solução aquosa a 1% de ácido cítrico (não tamponada), ajustada para pH = 3,8 com NaOH. Todos os substratos de esmalte são mantidos em uma solução de saliva artificial estéril a 37°C, enquanto não submetidos a tratamento ou desafio. Este regime é conduzido para um total de cinco dias, no final dos quais uma análise de microdureza é usada para quantificar a quantidade de esmalte perdido devido a erosão em cada substrato do esmalte em superfícies protegidas e expostas. A alteração na dureza percentual é calculada. Sem tratamento, usando água desionizada em vez de dentifrício de teste, a alteração em porcentagem da dureza é muito alta, se aproximando de 80%, e apenas ligeiramente reduzida com o tratamento com um dentifrício

sem zinco (Formulação C), mas é muito reduzida com o tratamento com Formulação A do Exemplo 1

TABELA 3

	Água D1	Formulação C	Formulação A
% média de redução da	78,28	70,16	46,44
Desvio padrão	9,15	15,74	9,26

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para cuidado oral **caracterizada** pelo fato de que compreende:

de 0,05 a 5%, em peso, de uma fonte de íons de zinco compreendendo citrato de zinco;

uma fonte de íons de fluoreto em uma quantidade eficaz para fornecer de 500 até 5000 ppm de fluoreto, em que a fonte de fluoreto é fluoreto de sódio, e

de 0,1 a 10%, em peso, de arginina.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que é sob a forma de um dentifrício que compreende um abrasivo.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade de zinco é de 0,5 a 4% em peso.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que compreende um ou mais abrasivos, um ou mais umectantes e um ou mais surfactantes.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda uma quantidade eficaz de um ou mais sais de fosfato alcalinos.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda uma quantidade eficaz de um ou mais agentes antibacterianos.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda um agente de branqueamento.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** pelo fato de que compreende ainda uma ou mais fontes de íons de zinco em adição ao citrato de zinco.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada** pelo fato de que o pH da composição é básico.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada** pelo fato de que compreende:

1 a 3% de citrato de zinco;

1 a 8% de arginina;

2 a 8% de sais de fosfato alcalinos, selecionados de fosfato de sódio dibásico, fosfato de potássio dibásico, di-hidrato de fosfato de dicálcio, pirofosfato tetrassódico, pirofosfato tetrapotássico, pirofosfato de cálcio, tripolifosfato de sódio, e uma combinação de dois ou mais destes;

700 a 2000 ppm de fluoreto;

em uma base de dentifrício abrasivo de sílica.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de ser para uso no tratamento ou redução da erosão do esmalte dentário.

12. Uso de um aminoácido básico, **caracterizado** pelo fato de ser para aumentar a liberação de fluoreto em uma composição para cuidado oral que compreende uma fonte de íons de zinco e uma fonte de íons de fluoreto.

13. Uso de uma fonte de íons de zinco, de uma fonte de íons de fluoreto e de um aminoácido básico, **caracterizado** por ser na preparação de uma composição conforme definida

em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, para o tratamento ou redução da erosão do esmalte dentário, tratamento este que compreende a administração da composição na cavidade oral de um indivíduo em necessidade da mesma.