



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

(21) **PI 0620265-9 A2**

(22) Data de Depósito: 21/12/2006
(43) Data da Publicação: 15/01/2013
(RPI 2193)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 8/27

A61K 8/365

A61Q 11/00

A61K 31/194

A61K 33/30

(54) Título: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UMA SUPERFÍCIE ORAL TENDO SENSIBILIDADE DENTAL, DE REDUÇÃO DE ADSTRINGÊNCIA, DE REDUÇÃO DA FORMAÇÃO DE PLACA OU TÁRTARO, CÁRIES OU MAU CHEIRO E DE TRATAMENTO DE INFLAMAÇÃO EM UM TECIDO ORAL, E, COMPOSIÇÃO ORAL

(57) Resumo: MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UMA SUPERFÍCIE ORAL TENDO SENSIBILIDADE DENTAL DE REDUÇÃO DE ADSTRINGÊNCIA, DE REDUÇÃO DA FORMAÇÃO DE PLACA OU TÁRTARO, CÁRIES OU MAU CHEIRO E DE TRATAMENTO DE INFLAMAÇÃO EM UM TECIDO ORAL, E, COMPOSIÇÃO ORAL. Métodos e composições orais para reduzir um ou mais de placa, tártaro/cáries, sensibilidades dentinal, mau cheiro, e/ou inflamação são providos. A composição compreende um ingrediente ativo, que compreende um sal de zinco.

(30) Prioridade Unionista: 21/12/2005 US 60/752341

(73) Titular(es): Colgate-Palmolive Company

(72) Inventor(es): Abdul Gaffar, Linh Fruge, Michael Prencipe, Sarita V. Mello

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006062499 de 21/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/076444de 05/07/2007

“MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UMA SUPERFÍCIE ORAL TENDO SENSIBILIDADE DENTAL, DE REDUÇÃO DE ADSTRINGÊNCIA, DE REDUÇÃO DA FORMAÇÃO DE PLACA OU TÁRTARO, CÁRIES OU MAU CHEIRO E DE TRATAMENTO DE INFLAMAÇÃO EM UM
5 TECIDO ORAL, E, COMPOSIÇÃO ORAL”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

A presente invenção reivindica o benefício do Pedido Provisório US Nº 60/752. 341, depositado em 21 de dezembro de 2005, que é incorporado a este, a título referencial, em sua totalidade.

10

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A placa dental é considerada, de modo geral, como sendo formada como um subproduto de crescimento bacteriano, e compreende uma camada microbiana densa, contendo uma massa de microorganismos embutida em uma matriz de polissacarídeo, que adere às superfícies dos
15 dentes e à margem gengival. As doenças periodontais são distúrbios inflamatórios, que são o resultado de interações complexas entre periodontopatógenos e a resposta do sistema imune do hospedeiro. A gengivite é a inflamação ou a infecção das gengivas e os ossos alveolares que suportam os dentes, e a causa é tida, de modo geral, como sendo ambas as
20 bactérias na boca (em particular, as bactérias associadas com a formação da placa) e a resposta inflamatória é disparada pela presença de toxinas de bactérias/ subprodutos bacterianos. A periodontite é um estado progressivamente piorado de doença quando comparado à gengivite, em que as gengivas inflamadas começam a se afastar dos dentes, o que pode,
25 finalmente, resultar na destruição dos ossos e do ligamento periodontal. A infecção crônica e a inflamação resultam potencialmente na perda subsequente.

Além disso, as bactérias geram ácidos como produtos finais da degradação bacteriana de carboidratos fermentáveis. Estes ácidos podem

dissolver hidroxiapatita, o que pode resultar na perda do cimento e/ ou do esmalte, conduzindo potencialmente à formação de cáries dentais ou à hipersensibilidade dentinal. A hipersensibilidade dentinal pode ocorrer quando o esmalte protetor ou cimento que cobre a dentina é perdido, deste modo expondo os túbulos da dentina ao ambiente bucal, Quando o fluido, que enche os túbulos dentinais estreitos, é exposto à boca, ele possibilita com que estímulos frios, tácteis, evaporativos e osmóticos sejam transmitidos através da dentina à polpa, o que é então sentido como uma dor aguda nas fibras do nervo. As cáries dentais acarretam a perda do esmalte / cimento, de modo típico seguida pela lise enzimática do tecido subjacente, e então a formação da cavidade que pode penetrar, o esmalte, a dentina e pode alcançar a polpa, finalmente conduzido à necrose do tecido.

Existe uma necessidade quanto a composições para o cuidado oral, que reduzem, de modo efetivo, o desenvolvimento ou a progressão da doença oral, de modo preferido contendo um ingrediente ativo, que funciona de modo a diminuir os efeitos da doença oral através da prevenção ou redução de múltiplos fatores etiológicos, que contribuem para e/ ou exacerbam a doença oral. Existe um interesse contínuo no campo do cuidado oral quanto a composição para o cuidado oral, que aperfeiçoam o tratamento tanto da placa, como da formação de tártaro. Além disso, é desejável possuir composições para o cuidado oral, que forneçam benefícios de tratamento múltiplos, tais que aquelas composições orais que também reduzem a sensibilidade dentinal, a formação de cáries e/ ou a inflamação na cavidade oral.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em certas modalidades, a invenção é dirigida a um método de tratamento de uma superfície oral tendo sensibilidade dental, que compreende contatar a superfície oral com uma composição, que compreende um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um sal de potássio.

Em certas modalidades, a presente invenção é dirigida a um método de redução da adstringência, que compreende contatar a superfície oral com uma composição oral, que compreende um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um sal de potássio.

5 Em certas modalidades, a presente invenção é dirigida a um método de redução de formação de placa ou tártaro, cáries ou mau cheiro, que compreende contatar a superfície oral com uma composição oral, que compreende um ingrediente ativo compreendendo um agente de citrato de zinco e um sal de potássio.

10 Em certa modalidades, a presente invenção é dirigida a um método de tratamento de inflamação em um tecido oral, que compreende: contatar o tecido oral inflamado com uma composição oral, que compreende um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um agente de tocoferol.

15 Em certas modalidades, a presente invenção é dirigida a uma composição oral anti-placa e dessensibilizante, que compreende:

- um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um agente de citrato de potássio; e

20 - um copolímero de anidrido maleico e um éter metílico de polivinila e um polifosfato.

Em certas modalidades, a presente invenção é dirigida a uma composição oral, que compreende:

25 um ingrediente ativo para o cuidado oral, que compreende um agente de citrato de zinco e um agente de tocoferol, em que o agente de tocoferol compreende pelo menos um composto selecionado a partir de tocol(2-metil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocoferol ((+)-2,5,7, 8-tetrametil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5,8-trimetil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-2-

(4, 8, 12- trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2, 5, 7,8-tetrametil-2-(4, 8, 12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil) -6- cromanol), β - tocotrienol (2, 5, 8-trimetil-2- (4, 8, 12- trimetil-3, 7, 11- triedecatrienil)-6- cromanol, ou derivados ou misturas dos mesmos.

- 5 Em certas modalidades, a presente invenção é dirigida a uma composição oral, que compreende um sal de zinco, um sal de polifosfato linear tendo um comprimento de cadeia médio de 3 ou menos, e pelo menos um sal de potássio ou uma vitamina.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

- 10 Como usadas em toda a presente exposição, as faixas são uma forma resumida para descrever cada um e todos os valores que estão dentro da faixa. Qualquer valor dentro da faixa pode ser selecionado como o término da faixa. Em adição, todas as referências citadas na presente exposição são incorporadas a esta, a título referencial, em suas totalidades. Quando existe
- 15 um conflito entre uma definição na presente exposição e aquela de uma referência citada, a presente exposição está no controle.

- Em várias modalidades, a presente invenção provê métodos de tratamento de uma cavidade oral tendo uma superfície oral, e composições orais, que compreendem um ingrediente compreendendo uma fonte de íon de
- 20 zinco.

- Em certas modalidades, as composições reduzem a formação de pelo menos um de placa e tártaro, ou ambos, sobre a superfície oral. Em certas modalidades, a composição oral reduz ou mitiga a gengivite ou a periodontite para pacientes, que apresentam sintomas de uma tal doença. Em
- 25 certas modalidades, as composições orais reduzem a sensibilidade em uma superfície oral, por exemplo um dente que apresenta uma sensibilidade dentinal. Em outras modalidades, os métodos e as composições orais reduzem a inflamação de superfícies orais, por exemplo, de tecidos orais.

 Como aqui usado, uma “superfície oral” inclui os tecidos

moles e duros da cavidade oral. Como aqui usado, “tecidos duros” refere-se a tecidos, tais que os dentes e o suporte periodontal em uma cavidade oral, tal que aquela de um mamífero. “Tecidos moles” refere-se a tecidos, tais que as gengivas, a língua, as superfícies da cavidade bucal e as similares. Por exemplo, a sensibilidade dentinal está associada, de modo típico, com o tecido duro, isto é, um dente, em particular, ao tecido na dentina na região da raiz coberta pelo cimento e/ou dentina na região da coroa de um dente, que é coberta pelo esmalte. Em várias modalidades, os métodos e as composições da presente invenção tratam várias superfícies orais na cavidade oral e podem incluir o tratamento, tanto de tecidos moles e de tecidos duros de um modo simultâneo, por exemplo, através da redução da inflamação em tecidos moles e prevenção de placa, tártaro, cáries e/ou sensibilidade em tecidos duros.

Em várias modalidades, as presentes composições orais tratam e/ou inibem várias condições inflamatórias orais, tais que a gengivite, periodontite, plano do líquen oral, síndrome de Sjögren, e os similares. As composições orais podem estar presentes em várias formas diferentes, incluindo um dentifrício, pasta, gel, medicamento, pó, colutório, lavagem bucal, endurecedor de dentes, filme oral, suspensão solução injetável e pastilhas, assim como outras formas de composições para o cuidado oral, conhecidas na técnica.

Em várias modalidades, a composição oral compreende um ingrediente ativo, que compreende uma fonte de íon de zinco. Fontes de íon de zinco adequadas exemplares para o uso nas presentes modalidades incluem sais de zinco, tais que citrato de zinco, citrato de sódio e zinco, acetato de zinco, gluconato de zinco, glicinato de zinco, óxido de zinco, sulfato de zinco, bacitracina de zinco, tribromossalicilanilida, carbonato de zinco, fluoreto de zinco, formato de zinco, oleato de zinco, peróxido de zinco, fosfato de zinco, pirofosfato de zinco, silicato de zinco, estearato de zinco, tanato de zinco, oxalato de zinco, cloreto de zinco e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade particular, a fonte de íon de zinco é um agente de citrato de zinco. Como aqui usado, o termo “agente” refere-se a uma composição, que fornece um composto ativo tendo os efeitos biológicos, fisiológicos, químicos e/ ou mecânicos desejados. Um agente pode incluir os

5 precursores do composto ativo, que formam o composto ativo *in vivo*, ou o agente pode compreender o composto ativo e/ ou homólogos, análogos ou derivados dos mesmos. Os agentes podem conter compostos ativos, que são naturais ou sintéticos. Como apreciado por aquele versado na técnica, o agente pode ainda compreender outros componentes, que não diminuem a

10 eficácia do composto ativo, por exemplo, tampões, diluentes, e impurezas podem estar presentes no agente.

No contexto das várias modalidades, o citrato de zinco é útil como um ingrediente ativo, porque ele é particularmente eficaz como um agente ativo antibacteriano, anti-placa, antitártaro e contra o mau cheiro.

15 Acredita-se que, em adição a prover íons de zinco *in vivo*, o ânion de citrato contribui, de modo particular, para a eficácia antibacteriana do ingrediente ativo e, como tal, é particularmente eficaz em composições para o cuidado oral.

Deste modo, o agente de citrato de zinco pode incluir um

20 composto ativo de citrato de zinco tendo uma fórmula geral de $Zn_3(C_6H_5O_7)_2$. O citrato de zinco pode ser provido em uma forma hidratada análoga, por exemplo, ele está comumente disponível como o triidrato de citrato de zinco $Zn_3(C_6H_5O_7)_2 \cdot 3H_2O$ ou o diidrato de citrato de zinco $Zn_3(C_6H_5O_7)_2 \cdot 2H_2O$. Além disso, o citrato de zinco é, algumas vezes, provido em uma composição

25 oral em vários modos; por exemplo, ele pode ser formado a partir dos precursores ácido cítrico e cloreto de zinco, carbonato de zinco, ou outros sais de zinco comuns, que são combinados com o ácido cítrico para formar o composto de citrato de zinco desejado.

Em certas modalidades, a invenção provê composições orais,

que tratam uma superfície oral tendo sensibilidade dentinal. A sensibilidade dentinal (também conhecida como hipersensibilidade da dentina) ocorre, de modo típico, quando o esmalte protetor ou o cimento que cobre a dentina de um dente é perdido. Por exemplo, uma quebra do cimento ocorre, de modo típico, quando o recesso do tecido gengival, que permite a exposição do cimento à cavidade oral, deste modo tornando o cimento suscetível à dissolução. A sensibilidade dentinal causa, de um modo freqüente, dor, quando a área de ambas (isto é, da dentina) exposta entra em contato com temperaturas frias ou quentes, altas concentrações de ácido ou açúcares, ou metais. Vários métodos de redução da sensibilidade dental foram empregados. É reconhecido, de modo geral, que um tratamento efetivo para tratar a sensibilidade dentinal é a remoção de placa efetiva e regular. A remoção de placa freqüente e regular permite a remineralização dos túbulos dentinais expostos a partir dos minerais salivares, deste modo aliviando bastante da causa de dor subjacente. No entanto, este método de tratamento não é sempre um curso de tratamento efetivo em e de si mesmo, pois ele não é, freqüentemente, rápido o suficiente para aliviar a dor, ou o regime de remoção de placa é rigoroso demais ou ineficaz para um paciente que experimenta a sensibilidade dentinal.

Com freqüência, o tratamento para a sensibilidade dentinal acarreta a aplicação de um ingrediente ativo, que compreende um agente de dessensibilização através de uma composição oral, tal que um dentifrício ou medicamento. O uso de agentes de dessensibilização em composições orais é conhecido, incluindo, a título de exemplo, ingredientes ativos, tais que fluoreto estânico e fluoreto de sódio, nitrato de potássio, lítio ou sódio, fluoreto de sódio, monofluorofosfato de sódio, cloreto de estrôncio, tartarato de potássio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, citrato de sódio e de potássio, e misturas dos mesmos.

Em certas modalidades, a composição oral compreende um

ingrediente ativo, que compreende um agente ativo de dessensibilização em
adição ao agente de citrato de zinco. Em tais composições orais, o tratamento
pode reduzir a sensibilidade da superfície oral, de modo preferido aquela dos
dentes. Por redução da sensibilidade, é compreendido que a dor e/ ou
5 desconforto, associados com a sensibilidade dentinal, são notavelmente
reduzidos e, de modo preferido, são eliminados, de tal modo que o usuário
possui pouca ou nenhuma percepção da dor e/ ou desconforto. Em certas
modalidades, o agente de dessensibilização compreende um cátion de metal
alcalino ou metal alcalino terroso, complexado com um ânion de citrato. O
10 metal alcalino terroso ou os agentes de citrato do metal alcalino terroso
podem incluir, por exemplo, compostos de citrato de potássio ou de sódio.

Em certas modalidades, um agente de citrato de potássio é
usado como um agente de dessensibilização nas composições orais. O
composto de citrato de potássio possui uma fórmula geral de $K_3C_6H_5O_7$, que
15 pode ser também hidratada. Embora sem limitar a presente invenção, acredita-
se que os cátions de metal alcalino de ânions de citrato, em particular os
cátions de potássio, interferem quimicamente com a transmissão dos sinais de
dor gerados pelas fibras do nervo pulpal dos túbulos expostos. Além disso,
como acima descrito, o ânion de citrato é tido como contribuindo para a
20 eficácia antibacteriana do ingrediente ativo total, deste modo reduzindo a
formação de placa e de tártaro, inter alia, os quais, quando não eliminados,
podem contribuir, ainda mais, para a etiologia subjacente da
hipersensibilidade da dentina, ou seja para a erosão da camada mineralizada
em relação à dentina.

25 Em várias modalidades, as composições orais podem ainda
compreender um ou mais agentes de dessensibilização. Em certas
modalidades, tais agentes de dessensibilização adicionais (em adição a um
agente de citrato de potássio) podem incluir compostos conhecidos na técnica,
incluindo aqueles acima descritos. Em certas modalidades, o ingrediente ativo

compreende um agente de citrato de potássio e um segundo agente de dessensibilização, selecionado a partir de tartarato de potássio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, nitrato de potássio, nitrato de sódio, citrato de sódio, ou misturas dos mesmos.

5 Em certas modalidades, as composições orais compreende um agente de citrato de zinco e um agente de citrato de potássio, em que a razão do agente de citrato de zinco para o agente de citrato de potássio é de cerca de 1:1 a cerca de 1: 5. Em algumas modalidades, a razão de citrato de zinco para o agente de citrato de potássio é de cerca de 1:2 a cerca de 1: 3.

10 Em várias modalidades, a composição oral compreende um ingrediente ativo, no qual o agente de citrato de zinco está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso, da composição oral, de cerca de 0,01 a cerca de 3%, de cerca de 0,1 a cerca de 3%, ou de cerca de 1 a cerca de 2%, em peso, da composição total.

15 Em várias modalidades, o agente de citrato de potássio está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 10%, em peso, da composição oral, de cerca de 0,1% a cerca de 7% e de cerca de 4% a cerca de 6%, de cerca de 5,5%, em peso, da composição oral.

20 Em várias modalidades, um método de tratamento de uma superfície oral tendo sensibilidade dentinal compreende contatar uma tal superfície com uma composição oral, que compreende um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um agente de citrato de potássio. A combinação particularmente eficaz do agente de citrato de zinco e do agente de citrato de potássio provê métodos aperfeiçoados de tratamento para dentes sensíveis. Por exemplo, o contato da composição oral com a
25 superfície oral pode reduzir não apenas a sensibilidade da superfície oral, mas também a formação de placa e / ou tártaro sobre as superfícies orais, que são tidas como contribuindo para as condições, que causam e/ ou exacerbam a sensibilidade dentinal.

Do mesmo modo, a combinação do agente de citrato de zinco e do agente de citrato de potássio em certas modalidades da invenção pode resultar em uma composição oral tendo menos adstringência. As composições orais, que compreendem uma fonte de íon de zinco como o ingrediente ativo são conhecidas como sendo altamente adstringentes. De modo a prover composições orais esteticamente desejáveis, a redução e/ou o mascaramento de tais propriedades adstringentes é preferida. Além disso, de acordo com certas modalidades, tais que a quantidade de ânion de citrato, a concentração permanece a mesma (contribuída por ambos o citrato de potássio e o citrato de zinco), a eficácia antibacteriana permanece de um nível similar quando comparada a uma composição comparativa, que compreende unicamente o citrato de zinco. Como tal, a concentração relativa de cátions de zinco pode ser mais baixa, deste modo reduzindo a adstringência da composição, ao mesmo tempo em que a eficácia antibacteriana e de dessensibilização desejadas são mantidas.

Além disso, de acordo com certas modalidades, as composições orais, que compreendem a fonte de íon de zinco, por exemplo, um agente de citrato de zinco, podem ainda compreender certos componentes que reduzem a adstringência da composição. Tais componentes incluem um composto de polifosfato e/ ou um polímero de carboxilato linear aniônico sintético. Métodos de redução da adstringência com estes componentes são discutidos na Patente U. S. Nº. 5.000. 944 de Prencipe et al. e na WO 02/ 45678 de Hoic et al.

A adstringência de sais de zinco totalmente ou parcialmente solúveis, tais que o citrato de zinco e os similares, é tida como sendo reduzida através da formação de um complexo do composto de polifosfato com íons de zinco. Além disso, o complexo pode ainda incluir um polímero de policarboxilato, como será descrito em mais detalhes abaixo. Em composições orais, são expostos polifosfatos para prover benefícios incluindo

AB
PL

a inibição de tártaro, assim como a redução de negativos estéticos, tais que a adstringência associada com o zinco. Um composto de polifosfato molecularmente desidratado linear, útil na presente invenção, compreende, de modo geral, duas ou mais moléculas de fosfato condensada. Os polifosfatos cíclicos são referidos, de modo geral, como metafosfatos. O número de átomos de fósforo nas moléculas de fosfato condensadas podem estar na faixa de dois (geralmente referido como um pirofosfato) ao infinito (isto é, polifosfatos). Os sais de polifosfato são empregados, de modo geral, sob a forma de seu metal alcalino solúvel em água totalmente ou parcialmente neutralizado (por exemplo, sais de potássio, sódio ou amônio, e qualquer misturas dos mesmos). Exemplos de compostos de polifosfato adequados incluem, tripolifosfatos de sódio ou de potássio, hexametafosfatos de sódio ou de potássio, diidrogeno pirofosfato dissódico, pirofosfato tetrassódico e pirofosfato tetrapotássico, em suas formas não- hidratadas, assim como em suas formas hidratadas.

Acredita-se que um complexo de zinco/ polifosfato, por exemplo zinco / pirofosfato; zinco/ tripolifosfato; e complexos de zinco hexametafosfato fornecem uma atividade antitártaro combinada, que é mais efetiva do que qualquer um dos agentes de ingrediente ativo individuais isoladamente (isto é, íons de Zn^{+2} e $P_2O_7^{-4}$ (pirofosfato)). Uma faixa de íon de polifosfato para íon de zinco em uma razão molar é, em várias modalidades, de cerca de 1:1 a 5: 1, ou de cerca de 2:1 a cerca de 5: 1. Em várias modalidades, o composto de polifosfato está opcionalmente presente em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 5%, de cerca de 1 a cerca de 4%, de cerca de 1,5 a cerca de 3 %, ou de cerca de 2 a cerca de 2,5%, em peso, da composição oral. Em certas modalidades, o composto de polifosfato compreende o pirofosfato tetrapotássico (TKPP). Em algumas modalidades, o TKPP está presente em uma quantidade de cerca de 2 a cerca de 3%, em peso, da composição oral, por exemplo de cerca de 2,5 %.

Policarboxilatos lineares aniônicos sintéticos podem ser complexados com o complexo do composto de polifosfato e zinco, e são também conhecidos como agentes de aumento de eficácia para certos ingredientes ativos para o cuidado oral, que incluem agentes antibacterianos, antitártaro ou outros agentes ativos dentro da composição oral. Tais policarboxilatos aniônicos são, de modo geral, empregados sob a forma de seus ácidos livres, ou metal alcalino solúvel em água parcialmente neutralizado ou totalmente neutralizado (por exemplo, potássio e de modo preferido sódio) ou sais de amônio. Os termos “sintético” e “lineares” excluem agentes de espessamento ou de gelação, que compreendem carboximetilcelulose e outros derivados de celulose e gomas naturais, e carbopóis tendo solubilidade reduzida devido a reticulações.

Copolímeros preferidos são copolímeros a 1:4 a 4:1 de anidrido maleico ou ácido com outro monômero etilenicamente insaturado polimerizável, de modo preferido o éter metil vinílico (metoxietileno) tendo um peso molecular (M. W.) de cerca de 30.000 a cerca de 5.000.000. Um outro copolímero útil é o éter metil vinílico/ anidrido maleico. Exemplos destes copolímeros estão disponíveis de ISP Corporation sob a marca registrada GANTREZ®, por exemplo, NA 139 (M. W. 1. 100. 000), NA 119 (M.W. 200.000); S-97 Pharmaceutical Grade (M. W. 1.500.000), NA 169 (M. W. 2. 000.000), e NA 179 (M. W. 1. 500.00). Em várias modalidades, um policarboxilato aniônico sintético é incluído na composição oral em uma quantidade de cerca de 0,001 a cerca de 5%, em peso, de cerca de 0,1 a cerca de 2,0%, em peso, ou de cerca de 1,5 %, em peso.

Em certas modalidades, é provido um método para tratar a inflamação no tecido oral. Em particular, a composição oral reduz, de modo preferido, a inflamação do tecido oral através da redução de um ou mais mediadores de inflamação. A inflamação do tecido oral refere-se, de modo geral, a uma resposta protetora localizada, produzida pelo dano ou destruição

de tecidos, o que serve para destruir, diluir, ou seqüestrar, tanto o agente de dano, como o tecido danificado. Na forma aguda, ele é caracterizado por dor, calor, vermelhidão, inchaço, e perda da função, pois a inflamação crônica é um processo lento, que é primariamente caracterizado pela formação de tecido conectivo novo. A inflamação crônica é, muitas vezes, uma continuação da inflamação aguda ou uma forma de inflamação de baixo grau prolongada (tal que a associada com a periodontite e a gengivite) e causa, de modo usual, o dano do tecido permanente. Histologicamente, a inflamação envolve uma série complexa de eventos, que inclui a dilatação de artérias, capilares, e veias, com permeabilidade e fluxo sanguíneo aumentados; exudação de fluidos, incluindo proteínas do plasma, e a migração de leucócitos ao local inflamatório. A inflamação corresponde a níveis aumentados de mediadores celulares pró-inflamatórios (substâncias que são liberadas a partir das células), por exemplo, como o resultado da interação de um antígeno com um anticorpo ou através da ação do antígeno com um linfócito sensibilizado.

As citocinas são proteínas não- anticorpo, que são liberadas pela população de uma célula mediante contato com um antígeno específico e que agem como mediadores intercelulares de modo a produzir uma resposta de um sistema imune de mamífero. “Interleucina” é um termo para um grupo de citocinas multifuncionais, que são produzidas por uma variedade de células linfóides e não- linfóides. Exemplos de compostos de interleucina gerados pelos fibroblastos gengivais incluem a interleucina -1 β , interleucina-6 e interleucina-8. Certos compostos de interleucina parecem estimular a produção de metabólitos do ácido araquidônico, tais que prostaglandinas, leucotrienos, e tromboxanos, que são produzidos através das vias das enzimas ciclooxigenase ou lipoxigenase. Estes metabólitos foram implicados como os mediadores principais em gengivite, periodontite, osteomielite e outras doenças inflamatórias.

Os leucotrienos, em particular, parecem ativar os osteoclastos e inibidores da atividade de osteoblasto e promovem a ressorção óssea associada com a periodontite. As prostaglandinas são localizadas e são mediadores potentes de numerosos processos fisiológicos diferentes e a sua produção pode ser disparada por compostos de interleucina específicos. O fator de necrose de tumor – alfa (TNF - α) é um citocina produzida através de leucócitos durante a infecção, e parece desempenhar uma função significativa na ressorção óssea durante a osteomielite. O TNF- α parece regular a ressorção óssea de um modo diferente dos metabólitos do ácido araquidônico (tais que a prostaglandina E2 (PGE₂ e leucotrienos).

De modo similar, os ingredientes ativos antiinflamatórios para o cuidado oral podem também desempenhar uma função na redução ou na varredura de espécies de óxido no interior da cavidade oral. Espécies de oxigênio reativas (ROS) são também mediadores pró-inflamatórios, que são, de modo típico, produtos altamente reativos, produzidos durante vários processos bioquímicos, e incluem ânions de superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrogênio (H₂O₂), e radicais hidroxila (⁻OH). A formação de ROS pode ocorrer como parte de muitos processos celulares, que incluem a respiração mitocondrial, respostas de célula imune, dano celular, calor, radiação de muitas origens, a partir do metabolismo de drogas e de outras substâncias químicas. Os ROS são tidos como estando envolvidos em quase todos os processos de doença, assim como no processo de envelhecimento. A formação de ROS aumentada sob condições patológicas é tida como causando o dano celular através da ação destas moléculas altamente reativas pela reticulação de proteína, mutagênese de DNA e peroxidação de lipídeos.

A supressão de um ou mais dos mediadores pró-inflamatórios acima descritos evita e/ ou trata o dano do tecido e/ ou a perda do tecido quando o tecido é inflamado. Deste modo, os ingredientes ativos para o cuidado oral preferidos, úteis para as composições orais, podem servir como

agentes antiinflamatórios, que suprimem ou reduzem um ou mais mediadores da inflamação. Em certas modalidades, o contato da composição oral com o tecido oral inflamado reduz, ainda mais, a formação de placa e/ ou tártaro sobre uma superfície oral. Deste modo, um método para tratar inflamação em

5 um tecido oral compreende contatar uma composição oral tendo um ingrediente ativo, que compreende um agente de tocoferol. Em certas modalidades, o ingrediente ativo compreende ainda um agente de citrato de zinco, como acima descrito. O agente de tocoferol do ingrediente ativo pode reduzir e/ ou suprimir a produção de um ou mais mediadores pró-

10 inflamatórios, de modo a reduzir a inflamação no tecido oral.

Como aqui usado, um “agente de tocoferol” refere-se a qualquer composto de tocoferol derivado a partir de uma família de derivados de 6-cromanol estruturalmente similares, enantiômeros, racematos, ou outros análogos, que incluem compostos derivados sintética e naturalmente. Tais

15 compostos incluem α -tocoferol ((+)-2, 5, 7,8- tetrametil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5,8- trimetil-2- (4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol, γ -tocoferol ((+)-2, 7, 8- trimetil-2- (4, 8, 12-trimetiltridecil)-6- cromanol), δ -tocoferol ((+)-6-metil-2- (4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2, 5, 7, 8- tetrametil-2-(4, 8, 12-

20 trimetil-3,7, 11-tridecatrienil)-6-cromanol, β -tocotrienol (2, 5, 8-trimetil-2- (4, 8, 12-trimetil-3, 7, 11-tridecatrienil)-cromanol), e tocol (2-metil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6- cromanol). De modo geral, a “Vitamina E” refere-se a compostos biologicamente ativos da família tocoferol e pode abranger uma

25 mistura de dois ou mais de tocoferol e/ ou dos compostos tocotrienol acima relacionados. No entanto, o agente de tocoferol pode compreender as formas esterificadas e não- esterificadas da Vitamina E, por exemplo acetato de Vitamina E ((+)- 2,5,7,8-tetrametil-2- (4, 8, 12-trimetiltridecil)-6- cromanol-acetato) ou acetato de d-Vitamina E (2, 5, 7, 8- tetrametil-2- (4, 8, 12-trimetiltridecil) -6- cromanol- acetato), ambos os quais são derivados de α -

tocoferila. Embora o α -tocoferol seja, de modo geral, reconhecido como a forma mais ativa da Vitamina E, e seja adequado para o uso na presente invenção, em algumas modalidades, uma mistura de diferentes compostos da família tocoferol é, de modo particular, eficaz.

5 Em certas modalidades, uma composição oral compreende um agente de tocoferol, que compreende pelo menos dois compostos distintos da família tocoferol. Deste modo, em certas modalidades, um ingrediente ativo compreende pelo menos dois compostos de tocoferol distintos, selecionados a partir de tocol, α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -
10 tocotrienol, β -tocotrienol, ou derivados ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o agente de tocoferol compreende pelo menos dois compostos selecionados a partir de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol. Um tal produto está comercialmente disponível de Riken Vitamin Co., Ltd. (Tóquio, Japão) como um produto de tocoferol misto, que contém tanto
15 compostos α , β , γ e δ -tocoferol sintéticos e naturais. Em outras modalidades, o agente de tocoferol compreende uma mistura de α -tocoferol e γ -tocoferol. Uma mistura de compostos de tocoferol é, em particular, eficaz como um agente antiinflamatório. Por exemplo, uma mistura de compostos α e γ foi verificada como sendo particularmente eficaz como um ingrediente ativo
20 antiinflamatório para o cuidado oral, que inclui uma alta absorção ao interior dos tecidos roais inflamados, o que não havia previamente sido observado.

 O agente de tocoferol, que compreende os compostos de tocoferol, pode estar presente nas composições orais em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%, por exemplo de cerca de 0,1% a cerca de
25 2,5% ou de cerca de 0,1% a cerca de 1%, em peso, da composição total. Por exemplo, em várias modalidades em que o agente de tocoferol compreende misturas de tocoferóis, tais que pelo menos dois compostos de tocoferol distintos, por exemplo, α e γ -tocoferóis, cada composto de tocoferol respectivo está presente em uma quantidade de cerca de 0,1 % a cerca de 1%,

de cerca de 0,2% a cerca de 0,75%, ou de cerca de 0,3% a cerca de 0,6%, em peso, da composição oral.

Compostos para o cuidado oral opcionais adicionais, que podem ser incluídos como ingredientes ativos em qualquer das composições orais acima descritas incluem, por exemplo, agentes antibacterianos adicionais, agentes de branqueamento, agentes de controle de tártaro e anticáries adicionais, substâncias ativas periodontais, substâncias abrasivas, agentes de refrescamento do hálito, agentes de controle do mau cheiro, dessensibilizadores dentais, estimulantes salivares, agentes de branqueamento e combinações dos mesmos. Qualquer determinado material pode servir a múltiplos propósitos dentro de duas ou mais de tais categorias de substâncias ativas. Substâncias ativas exemplares, dentre aquelas úteis antes caso são expostas nas Patentes U.S. Nºs 4. 984. 220 de Nabi et al., 5.288. 480 de Gaffar, et al., Pedido de Patente U.S. Nº 2003 / 0206874 de Doyle et al., assim como na Patente U.S. Nº 6.290. 933, de Durga et al., e na Patente U. S. Nº 6. 685. 921, de Lawlor.

As substâncias ativas úteis neste caso estão opcionalmente presentes nas composições orais em quantidades seguras e eficazes. Uma quantidade “segura e eficaz” no presente contexto é uma quantidade suficiente para prover um benefício desejado, por exemplo um efeito terapêutico, profilático, nutritivo ou cosmético, quando a composição é usado, de modo repetido, como aqui descrito, sem efeitos colaterais indevidos, tais que toxicidade, irritação ou reação alérgica, comensurados com uma razão de benefício/ risco razoável. Uma tal quantidade segura e eficaz irá, de modo usual, mas não necessário, recair dentro das faixas aprovadas pelas agências reguladoras apropriadas. Uma quantidade segura e eficaz pode depender do benefício particular desejado ou da condição sendo tratada, ou buscada a ser prevenida, do paciente particular que a utiliza, ou a quem é administrada, da composição, da frequência e duração de uso, etc. As substâncias ativas estão

presentes, de um modo típico, em uma quantidade total de cerca de 0,01% a cerca de 80%, por exemplo de cerca de 0,05% a cerca de 60%, de cerca de 0,1% a cerca de 50%, ou de cerca de 0,5% a cerca de 40%, em peso, da composição.

5 De um modo específico, os compostos para o cuidado oral adicionais úteis incluem, por exemplo, agentes antibacterianos não- iônicos, que incluem os compostos fenólicos e bisfenólicos, tais que, por exemplo, ésteres difenílicos halogenados, incluindo triclosano éter (2,4,4'-tricloro-2'-hidróxi-difenílico, triclocarban (3, 4, 4-triclorocarbanilida), assim como 2-
10 fenoxietanol, ésteres de benzoato, e carbanilidas. Tais agentes antibacterianos adicionais podem estar presentes na composição para o cuidado oral em uma quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 5%, em peso, da composição oral. Agentes antitártaro úteis, em adição a fontes de íon de zinco e a polifosfatos acima descritos incluem fontes de íon de estanho, tais que fluoreto estanoso,
15 cloreto estanoso e pirofosfato estanoso.

Em algumas modalidades, o ingrediente ativo pode compreender uma fonte de íons de fluoreto ou componente que provê fluoreto, como agentes anticárie e/ ou antitártaro, em uma quantidade suficiente para suprir cerca de 25 ppm a 5. 000 ppm de íons de fluoreto. As
20 fontes de íons de fluoreto compreendem sais de fluoreto inorgânicos, tais que sais de metal alcalino solúveis; por exemplo, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluorossilicato de sódio, fluorossilicato de amônio, fluoretos de amina, incluindo olaflur (N'-octadeciltrimetilenodiamina- N, N, N'-tris (2-etanol-diidrofluoreto), assim
25 como fluoreto de estanho, tais que o fluoreto estanoso.

A composição oral pode compreender, de modo opcional, um nutriente, tal que um composto ativo de vitamina, mineral, antioxidante, e/ ou aminoácido. Nutrientes úteis incluem, sem limitação, fontes de vitamina C, que incluem o ácido ascórbico, carotenóides, incluindo retinol (vitamina A),

retinal, ácido retinóico, α - caroteno, β - caroteno, γ -caroteno, δ - caroteno, luteína, licopeno, licofila, licoxantina, rodoxantina, astaxantina e criptoxantina; fontes de vitaminas B, incluindo tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), nicotinamida e ácido nicotínico (ambos referidos
5 como niacina), ácido pantotênico (vitamina B₅), pantotenol, piridoxina (vitamina B₆), piridoxal, piridoxamina, ácido fólico, ácido diidrofólico, cianocobalamina (vitamina B₁₂) e biotina; bioflavonóides, incluindo rutina, hesperetina, hesperidina, eriodictiol, quercetina, quercetagetina e quercetagitrina; cofatores de enzima do tipo quinona, incluindo ubiquinona
10 (coenzima Q₁₀), pirroquinolina quinona (PQQ), ácido paraaminobenzóico; fontes do ácido α -lipóico; fontes de vitamina D, incluindo calciferol e colecalciferol; sais, ésteres (incluindo fosfato, acetato e ésteres de cadeia longa, por exemplo linoleato e palmitato), isômeros, enantiômeros, racematos e tautômeros dos acima. Os suplementos nutricionais incluem aminoácidos
15 (tais que L-triptofano, L-lisina, metionina, treonina, levocartinina e L-cartinina), lipotrópicos (tais que colina, inositol, betaína e ácido linoléico), óleo de peixe (incluindo componentes dos mesmos, tais que ácidos graxos poliinsaturados ômega- 3 (N-3), ácido eicosapentanóico e ácido docosaexanóico), e misturas dos mesmos.

20 O componente nutriente pode ser um complexo multivitamínico, que compreende, em adição a um agente de tocoferol, uma pluralidade de vitaminas / vitaminóides, selecionados a partir de: (a) fontes de vitamina C; (b) carotenóides; (c) fontes de vitaminas B; (d) bioflavonóides; (e) cofatores de enzima tipo quinona; (f) fontes do ácido α -lipóico; ou (g)
25 fontes de vitamina D.

Em certas modalidades, em que o ingrediente ativo compreende um agente de tocoferol, o ingrediente ativo pode também compreender o ácido pantotênico/ pantotenol (vitamina B₅) ou os sais ou ésteres oralmente aceitáveis dos mesmos. A concentração total de fontes de

vitamina B₅ em uma composição oral pode ser, em várias modalidades, de cerca de 0,005% a cerca de 1%, de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%, de cerca de 0,03% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 0,05%.

Em certas modalidades, a presente invenção é dirigida a uma
5 composição oral, que compreende um sal de zinco, um sal de polifosfato linear tendo um comprimento de cadeia médio de 3 ou menos, e pelo menos um de um sal de potássio ou uma vitamina. A vitamina pode ser qualquer vitamina conhecida na técnica, incluindo aquelas enumeradas na presente exposição, e o sal de potássio pode ser qualquer sal de potássio conhecido na
10 técnica, incluindo aqueles enumerados na presente exposição. Em certas modalidades, o sal de polifosfato linear é pirofosfato, um tripolifosfato ou um tetrapolifosfato.

A composições orais podem ser providas em um agente portador ou veículo oralmente aceitável. O veículo pode ser um líquido, um
15 semi- sólido, ou uma fase sólida, sob a forma de um enxágüe bucal, dentifrício (incluindo pastas de dentes, pós dentais, e pastas para a profilaxia), confeitos (incluindo pastilhas e goma), medicamento, filme ou qualquer outra forma conhecida daquele versado na técnica. A seleção de componentes de veículo específicos depende da forma do produto desejada.

20 Em várias modalidades, a composição oral possui um veículo oralmente aceitável, que possui um pH de cerca de 6 a cerca de 10, ou de cerca de 7 a cerca de 9. Este é particularmente desejável em modalidades, em que a composição oral compreende componentes para reduzir a adstringência do agente citrato de zinco, como previamente descrito acima, tal que o
25 composto de polifosfato. Uma redução do pH para menos do que cerca de 6 pode resultar potencialmente na precipitação do citrato de zinco, de modo particular quando ele é complexado ou com o sal de polifosfato e/ ou com o polímero do policarboxilato. Certos componentes servem para elevar o pH da composição oral. Tais compostos incluem tampões e sais convencionais,

assim como substâncias químicas, tais que os policarboxilatos lineares aniônicos (acima descritos e os policarboxilatos, tais que aqueles disponíveis de B. F. Goodrich of Cleveland, OH, vendido sob a marca registrada CARBOPOL® foram observados como sendo capazes de elevar pH quando
5 presentes em composições orais.

Ingredientes convencionais podem ser usados para formar os veículos acima relacionados. As composições orais podem incluir outros materiais em adição àqueles componentes previamente descritos, incluindo, por exemplo, agentes superficialmente ativos, tais que tensoativos,
10 emulsificantes, e moduladores de espuma, modificadores de viscosidade e espessantes, umectantes, diluentes, agentes de modificação do pH adicionais, emolientes, umectantes, agentes de sensação na boca, agentes adoçantes, agentes flavorizantes, colorantes, conservantes, solventes, tais que água, e combinações dos mesmos.

15 Qualquer dado material pode servir a múltiplos propósitos dentro de duas ou mais de tais categorias de materiais. De modo preferido, tais materiais veiculares são selecionados quanto à compatibilidade e estabilidade com todos os constituintes do ingrediente ativo.

Agentes superficialmente ativos úteis são expostos nas referências de patente referidas acima discutidas, incluindo a Patente U.S N° 4.894. 220. Agentes superficialmente ativos são, de modo geral, um aspecto importante da composição oral, pois eles podem funcionar como tensoativos, emulsificantes, moduladores de espuma, e/ ou agentes de dispersão do
20 ingrediente ativo. Deste modo, a sua seleção quanto à compatibilidade com os constituintes do ingrediente ativo é importante. Por exemplo, em modalidades em que a composição oral possui um ingrediente ativo que compreende um agente antibacteriano catiônico, é preferido que o veículo compreenda tensoativos que não são fortemente aniônicos, pois tais compostos aniônicos podem se ligar ao ingrediente ativo, reduzindo, de modo potencial, a sua

biodisponibilidade.

Agentes superficialmente ativos são aqueles, que são razoavelmente estáveis e que formam espuma em uma ampla faixa de pHs. Estes compostos são conhecidos na técnica e incluem detergentes aniônicos não- sabão (por exemplo, lauril sulfato de sódio (SLS), N- miristoíla, e N- palmitoil sarcosina), não- iônicos (por exemplo Polissorbato 20 (monolaurato de sorbitano polioxietileno 20, TWEEN® 20) e Polissorbato 80 (monooleato de sorbitano polioxietileno 20, TWEEN® 80), poloxâmero 407, disponível sob a marca registrada PLURONIC® F127, de BASF Corporation), catiônicos, zwitteriônicos (por exemplo, cocoamidopropil betaína e lauramido propil betaína), e detergentes sintéticos orgânicos anfotéricos. Em várias modalidades, um ou mais agentes superficialmente ativos estão presentes na composição oral na faixa de cerca de 0,001% a cerca de 5%, ou de cerca de 0,5% acerca de 2, 5%. Em modalidades em que a composição oral compreende um ingrediente ativo, que compreende composto(s) ativo(s) lipofílico(s), a quantidade de agente tensoativo é aumentada de modo a permitir a emulsificação suficiente dos ingredientes ativos no veículo da composição oral. O veículo é, de modo típico, aquoso. Por exemplo, em modalidades em que o agente de tocoferol está presente em um veículo aquoso, a quantidade do agente superficialmente ativo (tal que SLS) presente pode estar presente em cerca de 1 a cerca de 3%, em peso, da composição oral, por exemplo, em cerca de 1,5%.

Em modalidades, em que a composição oral está sob a forma de um colutório, o veículo exemplar está, de modo substancial, líquido. O termo “colutório“ inclui lavagens bucais, pulverizações e os similares. Em uma tal preparação, um veículo oralmente aceitável possui, de modo típico, uma fase aquosa que compreende ou água, ou uma mistura de água e de álcool. Além disso, em várias modalidades, o veículo oral contém, de modo típico, um umectante, um tensoativo e um agente de tamponamento do pH.

A composição oral pode compreender, de modo opcional, um agente de aromatização. Substâncias flavorizantes exemplares são conhecidas daquele versado na técnica, e podem estar presentes, em certas modalidades, em uma concentração de cerca de 0,05%, em peso, a cerca de 5%, em peso.

5 Em modalidades, em que a composição oral está sob a forma de um confeito, um veículo exemplar pode ser, de modo substancial, sólido ou semi- sólido. Veículos de confeito são conhecidos na técnica. Para uma pastilha, o veículo compreende, de modo típico, um material à base de pastilha (por exemplo, que compreende um poliol não- cariogênico e/ ou
10 amido/ derivado de açúcar), um emulsificante, um lubrificante, um agente flavorizante, um espessante, e, de modo opcional, um material de revestimento. Veículos de gomas de mascar possuem, de modo geral, uma base de goma de mascar, um ou mais agentes de plastificação, um agente adoçante, e um agente flavorizante.

15 Em modalidades, em que uma composição oral está sob a forma de um filme, um veículo exemplar é, de modo substancial, sólido ou semi- sólido. De modo geral, tais veículos de filme compreendem um agente de formação de filme solúvel em água ou dispersável em água, tal que um polímero hidrofílico. De modo opcional, o veículo do filme pode também
20 compreender polímeros que formam um filme hidrofóbico, ou uma camada de suporte removível, ou misturados com um polímero que forma um filme hidrofílico. Veículos de filme compreendem, de modo opcional, plastificantes, agentes superficialmente ativos, cargas, agentes de formação de massa, e agentes de modificação de viscosidade.

25 Em modalidades, em que uma composição oral está sob a forma de um dentífrico, um veículo exemplar é, de modo substancial, um sólido ou um semi- sólido. Os dentífricos contêm, de modo típico, agentes superficialmente ativos, umectantes, agentes de modificação de viscosidade e/ ou espessantes, abrasivos, solventes, tais que água, agentes flavorizantes e

agentes adoçantes.

Em modalidades, em que uma composição oral está sob a forma de um medicamento, tal que um gel ou ungüento não- abrasivo, este pode ser aplicado ao sulco ou à margem gengival e pode ser usado em
5 conjugação com coberturas para feridas, gase, filmes e os similares. Tais géis incluem tanto géis aquosos, como não- aquosos. Géis aquosos compreendem, de modo geral, uma base de polímero, um espessante, um umectante, um agente flavorizante, um agente adoçante, e um solvente, de modo típico, incluindo água.

10 Em várias modalidades, os métodos da presente invenção promovem a saúde oral em uma cavidade oral e tratam a placa sobre uma superfície oral de um paciente mamífero. Em uma modalidade, um método para prover um ou mais benefícios para a saúde a uma cavidade oral de um paciente mamífero acarreta a preparação de uma composição oral como aqui
15 descrito, em que um ingrediente ativo compreende um agente de citrato de zinco e um segundo agente. O segundo agente é, de modo opcional, citrato de potássio ou um agente de tocoferol. A composição oral preparada é colocada em contato com uma superfície oral no interior de uma cavidade oral. A composição oral contendo o ingrediente ativo pode prover múltiplos
20 benefícios para a saúde oral, tais que antigengivite, antiperiodontite, anticáries, antitártaro, antiinflamatório, analgésico, anti- envelhecimento, e de refrescamento do hálito.

Deste modo, qualquer da várias modalidades da composição para o cuidado oral acima descritas são contatadas com ou aplicadas, de modo
25 regular, a uma superfície oral, de modo preferido pelo menos uma vez ao dia, de modo mais preferido em múltiplos dias em uma semana, e de modo ainda mais preferido em uma base diária a longo termo.

A composição oral da presente invenção pode ser produzida através de qualquer dos métodos conhecidos na técnica para combinar os

ingredientes para produzir composições para o cuidado oral. Exemplos de métodos, que podem ser usados, são expostos em: Patente U. S. Nº 6.403.059 de Martin et al., Clinical Pharmacology for Dental Professionals (Mosby - Year Book, Inc., 2nd ed., 1989); Mosby's Dental Hygiene: Concepts, Cases and Competencies, (Daniel, Daniel, S., and Harfst, S. eds., Elsevier Science Health Science Div. 2002) e Ernest W. Flick, Cosmetic and Toiletry Formulations, 2 nd ed.), cujos conteúdos são incorporados a este, a título referencial.

Os dentifrícios são preparados, de modo típico, através da
adição de vários sais (incluindo sais de zinco e fluoreto, quando incluídos na
composição) e adoçantes (por exemplo, sacarina), e quaisquer compostos de
ingrediente ativo para o cuidado oral solúveis em água à água, em que ele é
misturado. Em um outro recipiente, todos umectantes, gomas, e polímeros são
adicionados de um modo conjunto. A mistura à base de água acima descrita é
adicionada ao recipiente com os umectantes, gomas e polímeros. Os
ingredientes combinados são aquecidos, de modo opcional, a uma
temperatura de mais do que 40°C, por exemplo de cerca de 60°C as cerca de
70°C, de modo a dispersar gomas e polímeros. A mistura aquecida é então
resfriada a menos do que aproximadamente 38°C (cerca de 100°F). A mistura
é então combinada com abrasivos, nos quais ela é misturada, em uma alta
velocidade, sob um vácuo de cerca de 15 a cerca de 20 minutos. Quaisquer
ingredientes ativos lipofílicos são misturados em óleo flavorizante (e/ ou
álcool). Esta mistura é misturada à mistura à base de água acima, em que ela é
misturada, sob alta velocidade e vácuo, até que suficientemente dispersada.
O(s) tensoativo(s) são adicionados e a mistura é novamente misturada para ser
dispersada.

Em certas modalidades, um método para a produção de uma
composição oral compreende a adição de um composto ativo adicional como
parte do ingrediente ativo a um ou mais ingredientes do veículo, antes da

mistura. Em outras modalidades, tais ingredientes ativos para o cuidado oral adicional são adicionados com ingredientes lipofílicos à mistura homogênea. Se as substâncias ativas para o cuidado oral adicionais são adicionadas a um ou mais ingredientes veiculares antes de sua mistura para formar uma mistura homogênea, ou se são adicionadas à mistura com os componentes lipofílicos após a mistura, depende da natureza do ingrediente ativo adicional (por exemplo, se ele pode resistir a um aquecimento maior do que ou igual a 40°C e se é hidrofóbico, hidrofílico, aniônico, catiônico ou não-iônico). Aquele versado na técnica pode prontamente determinar o ponto apropriado no método de produção da composição oral para a adição dos ingredientes ativos, com base nestas considerações. Por exemplo, em certas modalidades, quando o ingrediente ativo oral compreende uma fonte de íons de zinco solúveis e de íons de fluoreto, os sais de zinco solúveis e/ ou os sais de fluoreto podem ser adicionados a um ou mais ingredientes antes da mistura, porque eles são substancialmente solúveis em água.

A presente invenção é ilustrada, de modo adicional, através do(s) seguinte(s) exemplo 9(s) não- limitativo(s), que se segue (m).

Exemplo 1

As composições dentifrícias da presente invenção são produzidas pela combinação dos ingredientes que se seguem:

INGREDIENTES	DENTIFRÍCIO 1	DENTIFRÍCIO 2	DENTIFRÍCIO 3
Sorbitol (solução aquosa a 70%)	10-20	55-65	15-30
Material Sintético Precipitado	15-23	24-30	---
Sílica Hidratada	---	---	10-18
Polietileno Glicol 600	1-5	1-5	1-5
Glicerina	10-15	---	8-12
GANTREZ®	1-2	---	1-2
Lauril Sulfato de Sódio	1-2	1-2	1-2
Pirofosfato Tetrassódico	2-3	0,1-2	2-3
Goma Xantano	---	---	0,01-1
Sulfato de Sódio	0,1-2	---	0,01-1
Hidróxido de Sódio	0,1-2	---	---
Sódio CMC	0,5-3	0,5-3	0,1-3

Hidróxido de Potássio			0,1-2
Flavorizante	0,1-3	0,1-3	0,5-3
Cor	0,01-2	0,01-2	0,0001-0,01
Dióxido de Titânio	0,5-3	---	---
Carragenano	---	0,1-1	---
Sacarina Sódica	0,01-1	0,01-1	0,01-1
Fluoreto de Sódio	---	0,01-1	---
Monofluorofosfato de Sódio	0,5-2	---	0,5-2
Vitamina E	0,1-1	0,1-2	---
Tocoferóis Mistos	----	0,1-2	---
Citrato de Zinco	1-5	---	1-5
Citrato de Potássio	---	---	3-8
Pantenol (Vitamina B ₅)	0,01-1	---	---
Água	Q.S.	Q.S.	Q.S.

- O dentifrício 1 corresponde a uma composição oral, que compreende ingredientes ativos, que incluem um agente de citrato de zinco, um agente de α -tocoferol (Vitamina E), um agente de pantenol (Vitamina B₅), e uma fonte que provê fluoreto (monofluorofosfato de sódio (MFP)), que
- 5 provê uma composição oral anti-placa, antitártaro, anticárie e antiinflamatório. O dentifrício 2 compreende um ingrediente ativo, que compreende pelo menos dois compostos de tocoferol, ou seja um agente de α -tocoferol (Vitamina E) e um agente de Tocoferol Misto, que compreende compostos α , β , δ e γ - tocoferol, assim como uma fonte que provê fluoreto
- 10 (fluoreto de sódio). O dentifrício 2 provê benefícios antiinflamatório e anticárie, *inter alia*. O dentifrício 3 é uma composição oral, que compreende ingredientes ativos que incluem um agente de citrato de zinco, um agente de citrato de potássio, e um fonte de fluoreto (sódio MFP), que provê uma redução na sensibilidade dentinal, um benefício anti-placa, antitártaro e
- 15 anticárie.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma superfície oral tendo sensibilidade dental, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a superfície oral com uma composição oral, que compreende um ingrediente ativo compreendendo um agente de citrato de zinco e um sal de potássio.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o sal de potássio é um agente de citrato de potássio.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente de citrato de potássio compreende um composto tendo a fórmula geral $Zn_3(C_6H_5O_7)_2$.

4. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o agente de citrato de potássio compreende um composto tendo a fórmula geral de $K_3C_6H_5O_7$.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ingrediente ativo compreende ainda um composto selecionado a partir de tartarato de potássio, cloreto de potássio, sulfato de potássio, nitrato de potássio, nitrato de sódio, citrato de sódio ou misturas dos mesmos.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que uma razão do agente de citrato de zinco para o sal de potássio é de cerca de 0,5: 1 a cerca de 1: 0,5.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente de citrato de zinco está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso, da composição oral e o sal de potássio está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 10%, em peso, da composição oral.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição oral compreende ainda um copolímero de anidrido maleico e éter metil polivinílico.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de que a composição oral compreende ainda um composto de polifosfato.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição oral compreende ainda um copolímero de anidrido maleico e um éter metil polivinílico e um agente de polifosfato.

5 11. Método de redução de adstringência, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a superfície oral com uma composição oral, que compreende um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um sal de potássio.

10 12. Método de redução da formação de placa ou tártaro, cáries ou mau cheiro, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a superfície oral com uma composição oral que compreende um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um sal de potássio.

15 13. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição oral compreende ainda um éter difenílico halogenado não- iônico.

14. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição oral compreende ainda um agente de tocoferol.

15. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição oral possui um pH de cerca de 6 a cerca de 10.

20 16. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição oral está sob uma forma de um colutório, um dentifrício, um confeito, um medicamento ou um filme.

25 17. Método de tratamento de inflamação em um tecido oral, caracterizado pelo fato de que compreende: contatar o tecido oral inflamado com uma composição oral, que compreende um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um agente de tocoferol.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o agente de tocoferol compreende um composto selecionado a partir de tocol (2-metil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocoferol

((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,4,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol), β -tocotrienol (2,5,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetil-3,7,11-tridecatrienil)-6-cromanol ou derivados ou misturas dos mesmos.

19. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o agente de tocoferol compreende α -tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), e γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4,8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol).

20. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o agente de tocoferol está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%.

21. Composição oral anti-placa e dessensibilizante, caracterizada pelo fato de que compreende:

- um ingrediente ativo, que compreende um agente de citrato de zinco e um agente de citrato de potássio; e

- um copolímero de anidrido maleico e de éter metil polivinílico e um polifosfato.

22. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o agente de citrato de zinco compreende um composto tendo a fórmula nominal geral de $Zn_3(C_6H_5O_7)_2$.

23. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o citrato de potássio compreende um composto tendo a fórmula geral de $K_3C_6H_5O_7$.

24. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o ingrediente ativo compreende ainda um composto selecionado a partir de tartarato de potássio, cloreto de potássio,

sulfato de potássio, nitrato de potássio, nitrato de sódio, citrato de sódio ou misturas dos mesmos.

25. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a razão do agente de citrato de zinco para o agente de citrato de potássio é de cerca de 0,5: 1 a cerca de 1:0,5.

26. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o agente de citrato de zinco está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso, da composição oral e o agente de citrato de potássio está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 10%, em peso, da composição oral.

27. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a composição oral compreende ainda um éter difenílico halogenado não- iônico.

28. Composição de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a composição oral está sob a forma de um colutório, um dentifrício, um confeito, um medicamento, ou um filme.

29. Composição oral, caracterizada pelo fato de que compreende:

um ingrediente ativo para o cuidado oral, que compreende um agente de citrato de zinco e um agente de tocoferol, em que o agente de tocoferol compreende pelo menos um composto selecionado a partir de tocol (2-metil-2-(4, 8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocoferol ((+)- 2, 5, 7, 8-tetrametil-2- (4, 8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), β -tocoferol ((+)-2,5, 8-trimetil-2-(4, 8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), γ -tocoferol ((+)-2,7,8-trimetil-2-(4, 8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), δ -tocoferol ((+)-8-metil-2- (4, 8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol), α -tocotrienol (2, 5, 7,8-tetrametil-2- (4, 8,12-trimetil-3, 7,11- tridecatrienil)-6- cromanol), β -tocotrienol (2, 5, 8-trimetil-2- (4, 8, 12-trimetil-3, 7, 11-tridecatrienil)-6-cromanol) ou derivados ou misturas dos mesmos.

30. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o agente de tocoferol compreende α - tocoferol ((+)-2,5,7,8-tetrametil-2-(4, 8, 12-trimetiltridecil)-6-cromanol), e γ -tocoferol ((+)-2, 7, 8- trimetil-2- (4, 8,12-trimetiltridecil)-6-cromanol).

5 31. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o agente de tocoferol está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%.

32. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o agente de citrato de zinco está presente em
10 uma quantidade de 0,001% a cerca de 5% e o agente de tocoferol está presente em uma quantidade de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso, da composição.

33. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda um
15 copolímero de anidrido maleico e de éter metil polivinílico e um agente de polifosfato para reduzir a adstringência do agente de citrato de zinco.

34. Composição de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda um éter difenílico halogenado não- iônico.

20 35. Composição oral, caracterizada pelo fato de que compreende um sal de zinco, um sal de polifosfato linear tendo um comprimento de cadeia médio de 3 ou menos, e pelo menos um sal de potássio ou uma vitamina.

36. Composição oral de acordo com a reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o sal de polifosfato linear é um pirofosfato.
25

37. Composição oral de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o sal de polifosfato linear é um tripolifosfato.

RESUMO

“MÉTODOS DE TRATAMENTO DE UMA SUPERFÍCIE ORAL TENDO
SENSIBILIDADE DENTAL, DE REDUÇÃO DE ADSTRINGÊNCIA, DE
REDUÇÃO DA FORMAÇÃO DE PLACA OU TÁRTARO, CÁRIES OU
5 MAU CHEIRO E DE TRATAMENTO DE INFLAMAÇÃO EM UM
TECIDO ORAL, E, COMPOSIÇÃO ORAL”

Métodos e composições orais para reduzir um ou mais de
placa, tártaro/ cáries, sensibilidade dentinal, mau cheiro, e/ ou inflamação são
providos. A composição compreende um ingrediente ativo, que compreende
10 um sal de zinco.