República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria, Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

BR112020010125B1

(11) BR 112020010125-7 B1

(22) Data do Depósito: 20/11/2018

(45) Data de Concessão: 21/11/2023

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO ÓLEO EM ÁGUA À BASE DE PLANTAS COMESTÍVEL E USO DA MESMA EM UM TECIDO BUCAL

(51) Int.Cl.: A61K 8/25; A61Q 11/00; A61K 8/73; A61K 8/81; A61K 8/92; (...).

(30) Prioridade Unionista: 21/11/2017 US 62/589,278.

(73) Titular(es): 3M INNOVATIVE PROPERTIES COMPANY.

(72) Inventor(es): KATIE F. WLASCHIN; AMANDA C. ENGLER; HANNAH C. COHEN; YIZHONG WANG; TAO GONG; TIFFANY TON; JOEL D. OXMAN; JIE YANG; RICHARD P. RUSIN.

(86) Pedido PCT: PCT IB2018059145 de 20/11/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/102354 de 31/05/2019

(85) Data do Início da Fase Nacional: 20/05/2020

(57) Resumo: A presente invenção se refere a composições que incluem: de 5% em peso a 30% em peso de um ou mais óleos à base de plantas com base no peso total da composição; de 70% em peso a 95% em peso de uma fase aquosa com base no peso total da composição; de 0,1% em peso a 5% em peso de um ou mais tensoati-vos, com base no peso total da composição; e de 0,05% em peso a 3% em peso de um modificador de viscosidade, sendo que a composição tem um pH de 4,5 a 9,5, a composição é uma emulsão de óleo em água (O/A), e a composição é comestível. Métodos de uso das composições reveladas também estão incluídos.

“COMPOSIÇÃO DE EMULSÃO ÓLEO EM ÁGUA À BASE DE PLANTAS COMESTÍVEL E USO DA MESMA EM UM TECIDO BUCAL”

Campo da técnica

[001] A presente revelação se refere a composições bucais e, mais especificamente, a composições bucais e métodos para aliviar a xerostomia e melhorar a saúde bucal de um indivíduo.

Antecedentes

[002] A xerostomia ou boca seca é uma condição comum que resulta do volume insuficiente de saliva. É cada vez mais prevalente na população idosa e é um efeito colateral de muitos medicamentos, bem como do tratamento do câncer. Casos graves de xerostomia estão frequentemente relacionados à disfunção das glândulas salivares, conhecida como síndrome de Sjögren.

[003] A falta de umidade e lubrificação tipicamente proporcionadas pela saliva tem uma gama de efeitos negativos sobre o tecido bucal (tecido mole) na faixa de desconforto leve a feridas bucais extremamente dolorosas e infectadas. O desconforto e secura persistentes podem também contribuir para problemas de saúde mais graves, causando perturbações do sono e prejudicando a capacidade de falar de uma pessoa (socialização, podendo afetar a saúde psicológica) e de comer (podendo afetar a nutrição). O tecido bucal seco é uma barreira menos eficaz e mais suscetível à penetração de substâncias físicas irritantes como toxinas e carcinógenos em alimentos, bebidas e tabaco. Existe uma necessidade de composições que forneçam alívio melhorado para xerostomia.

Sumário da invenção

[004]São aqui reveladas composições de óleo em água que incluem: de 5% em peso a 30% em peso de um ou mais óleos à base de plantas com base no peso total da composição; de 70% em peso a 95% em peso de uma fase aquosa; de 0,1% em peso a 5% em peso de um ou mais tensoativos; de 0,05% em peso a 3% em

peso de um ou mais modificadores de viscosidade. Os tensoativos incluem (i) tensoativos não iônicos que são isentos de óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO) ou (ii) tensoativos da Fórmula I:

$HOCH_2-(CHOH)_n-CH_2NR^1R^2$(I)

sendo que R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, $C(O)R^3$, e SO_2R^4; com R^3 e R^4 sendo independentemente selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila, um grupo arila e um grupo aralquila; em que n é um número inteiro de cerca de 2 a cerca de 5; ou combinações de tensoativos do grupo tensoativo (i) e do grupo tensoativo (ii). O modificador de viscosidade é selecionado do grupo consistindo em um modificador de viscosidade polimérico comestível, um modificador de viscosidade contendo sílica e combinações dos mesmos. A composição também tem um pH de 4,5 a 9,5 e é comestível.

[005]São também reveladas composições em que o modificador de viscosidade compreende sílica pirolisada presente em uma quantidade igual ou maior que 0,5% em peso com base no peso total da composição.

[006]São também reveladas composições em que o um ou mais tensoativos não iônicos isentos de óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO) é um tensoativo de éster de poliglicerol.

[007]São também revelados métodos para prevenir, inibir, interromper, ou qualquer combinação dos mesmos, a formação ou manutenção de um biofilme em um tecido bucal, sendo que os métodos incluem colocar um tecido bucal em contato com as composições reveladas.

[008]São também revelados métodos para afetar a perda de hidratação em um tecido bucal, sendo que os métodos incluem colocar um tecido bucal em contato com as composições reveladas.

[009]São também revelados métodos para afetar a lubricidade ou deslizamento

em um tecido bucal, sendo que os métodos incluem colocar o tecido bucal em contato com as composições reveladas.

[010]São também revelados métodos para afetar os efeitos da xerostomia, boca seca, ou ambas, sendo que os métodos incluem colocar um tecido bucal em contato com as composições reveladas.

[011]O sumário acima não se destina a descrever cada modalidade da presente revelação. Os detalhes de uma ou mais modalidades da presente revelação são também apresentados na descrição a seguir. Outros recursos, objetivos e vantagens da presente revelação ficarão evidentes a partir da descrição, bem como a partir das reivindicações.

Descrição detalhada

[012]A saliva é a principal defesa bucal contra a cárie dentária. O fluxo de saliva saudável ajuda a evitar cáries removendo-se fisicamente bactérias da cavidade bucal antes que elas possam se fixar aos dentes e às superfícies de tecido e formar um biofilme protegido. O fluxo de saliva também ajuda a diluir açúcares e ácidos introduzidos pela ingestão de alimentos e bebidas. A capacidade de tamponagem neutraliza ácidos e auxilia no processo digestivo. A presença de sais de cálcio e fosfato fornece uma oportunidade contínua de remineralização do esmalte dental, servindo para reverter o processo de cárie dentária.

[013]Muitos que sofrem com a xerostomia usam produtos separados para cuidar da saúde de tecidos duros e oferecer conforto aos tecidos moles. Para conforto de tecidos moles, produtos substitutos de saliva são tipicamente projetados para fornecer lubrificação e umidade. O formato desses produtos é variado, e inclui géis/pastas viscosos, aspersões, enxaguatórios, pastilhas e tabletes de liberação lenta. São aplicados múltiplas vezes por dia ou conforme necessário para o conforto. Para a saúde de tecidos duros, tratamentos diferentes são usados para cuidar diretamente da prevenção de cáries (enxaguatórios antissépticos, produtos à base de fluoreto, tratamentos de cál-

cio/fosfato). Muitas vezes versões de produtos “benéficos para boca seca”, como cremes dentais e enxaguatórios bucais são recomendadas. Os produtos benéficos para boca seca tipicamente têm um pH neutro e não contêm álcool ou outros componentes irritantes (por exemplo, tensoativos aniônicos ou emulsificantes).

[014]Há um desejo de se projetar um único produto que responda eficazmente à necessidade de alívio dos sintomas de boca seca (conforto de tecidos moles) e proporcione benefícios preventivos de saúde bucal (esmalte dental e proteção contra cáries). Um sistema de emulsão de duas fases completamente ingerível é bem adequado para este propósito. Ele aborda tanto a saúde dos tecidos duros (fase aquosa) como dos tecidos moles (fase oleosa).

[015]São aqui apresentadas composições que podem ser utilizadas como composições bucais, por exemplo. As composições reveladas são emulsões de óleo em água (O/A). Uma emulsão O/A (óleo em água) consiste em gotículas de óleo dispersas em uma fase aquosa contínua. Em algumas modalidades, as composições úteis podem ser caracterizadas como uma macroemulsão. As macroemulsões são misturas cineticamente estabilizadas de ao menos dois líquidos imiscíveis, em que um dos líquidos tem gotículas com um diâmetro maior que 0,1 μm. As macroemulsões dispersam a luz de maneira eficaz e, portanto, têm aparência leitosa já que suas gotículas são maiores do que um comprimento de onda de luz.

[016]As composições reveladas, um ou mais componentes em uma composição, ou ambos podem ser caracterizados como comestíveis. Com referência a um componente ou composição, comestível pode significar que o ingrediente ou a composição específica é seguro para ingestão diária a longo prazo nos níveis de uso recomendados. Em algumas modalidades, a lista GRAS (geralmente considerada segura) da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos pode ser utilizada para determinar se um componente é comestível nos níveis utilizados em uma composição.

[017]As composições reveladas incluem ao menos água, óleo, tensoativo e um modificador de viscosidade. A quantidade de água nas composições reveladas pode ser caracterizada pela quantidade de fase aquosa na composição. A fase aquosa pode incluir outros componentes além da água, por exemplo, ela pode incluir componentes que são solúveis em água (em oposição à fase oleosa). Em algumas modalidades, a fase aquosa pode ser de não menos que 70 por cento em peso (% em peso) com base no peso total da composição, não menos que 75% em peso, com base no peso total da composição, ou não menos que 78% em peso, com base no peso total da composição. Em algumas modalidades, a fase aquosa pode ser de não mais que 95% em peso, com base no peso total da composição, não mais que 92% em peso, com base no peso total da composição, não mais que 90% em peso, com base no peso total da composição, ou não mais que 89,5% em peso, com base no peso total da composição.

[018]As composições reveladas também incluem um ou mais óleos. Óleos úteis podem incluir quaisquer óleos mas, em algumas modalidades, podem incluir óleos à base de plantas. Por exemplo, óleos à base de plantas podem ser extraídos de várias plantas (por exemplo, feijão soja, canola e pimenta), sementes (por exemplo, gergelim e girassol), frutas oleaginosas (por exemplo, noz e noz de macadâmia), e frutas (por exemplo, palma, oliva, e coco), por exemplo. Em algumas modalidades, óleos úteis podem incluir um ou mais de um que sejam líquidos à temperatura ambiente. A composição pode incluir um único óleo comestível, ou até dois, três, quatro, cinco ou mais óleos comestíveis. Exemplos de óleos comestíveis adequados podem incluir, mas não se limitam a, óleo de girassol (incluindo óleo de girassol com alto teor de ácido oleico), óleo de cártamo (incluindo óleo de cártamo com alto teor de ácido oleico), óleo de oliva, óleo de coco, óleo de palma, óleo de amendoim (peanut oil), óleo de soja, óleo de linho (*linseed oil*), óleo de semente de colza, óleo de linhaça (*flaxseed oil*), óleo de cânhamo, manteiga de cacau, óleo de nozes, óleo de milho, óleo de semente de uva, óleo de gergelim,

óleo de amendoim (*groundnut oil*), óleo de gérmen de trigo, óleo de semente de algodão, óleo de peixe, óleo de semente de melancia, óleo de limão, óleo de laranja, óleo de cardo, óleo de semente de tomate, óleo de amêndoa, óleo de perila, óleo de canola, óleo de pistache, óleo de avelã, óleo de abacate, óleos ozonizados, e similares, e misturas ou frações dos mesmos. As composições reveladas podem incluir não menos que 15% em peso de um ou mais óleos, não menos que 12% em peso de um ou mais óleos com base no peso total da composição, não menos que 10% em peso de um ou mais óleos com base no peso total da composição, ou não menos que 5% em peso de um ou mais óleos com base no peso total da composição. As composições reveladas podem incluir não mais que 30% em peso de um ou mais óleos com base no peso total da composição, não mais que 25% em peso de um ou mais óleos com base no peso total da composição, ou não mais que 22% em peso de um ou mais óleos com base no peso total da composição.

[019]As composições reveladas também incluem um ou mais tensoativos. Em algumas modalidades, as composições reveladas incluem tensoativos não iônicos. Em algumas modalidades, as composições incluem tensoativos não iônicos comestíveis. Em algumas modalidades, os tensoativos são tensoativos isentos de óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO). Tensoativos e polímeros à base de EO/PO ou contendo EO/PO podem ter contaminação por 1,4-dioxano e não são, portanto, vantajosos para ingestão e especialmente para ingestão a longo prazo.

[020]Em algumas modalidades, tensoativos úteis podem incluir tensoativos de éster de glicerol e de éster de poliglicerol, por exemplo. Tensoativos de éster de glicerol e de éster de poliglicerol podem ser derivados a partir de fontes naturais, podem ser isentos de 1,4-dioxano e podem ser renováveis. Tensoativos de éster de poliglicerol são uma classe de emulsificantes de éster que podem ter uma ampla gama de características hidrofílicas-lipofílicas e que podem ser produzidos a partir de matérias-primas de origem 100% vegetal. Esses emulsificantes não iôni-

cos são altamente compatíveis com muitos produtos químicos diferentes, e com outros coemulsificantes, ajudando a criar emulsões estáveis de óleo em água. Além disso, ésteres de poliglicerol são aprovados pela ECOCERT, o que os torna uma escolha vantajosa para conceitos naturais e formulações isentas de PEG.

[021]Emulsificantes de éster de poliglicerol podem ser formados quimicamente por esterificação de ácidos graxos, altamente saturados ou monoinsaturados, a um ou a vários grupos hidroxila de poliglicerol. Como o glicerol é uma molécula trifuncional, ele pode se autocondensar para render oligômero e polímeros. Esses poligliceróis são éteres contendo hidróxi, sendo o diglicerol o exemplo mais simples. Se as hidroxilas primárias forem as únicas usadas na reação, os produtos serão lineares, mas se os grupos hidroxila secundários também estiverem envolvidos, são formadas cadeias ramificadas. Dessa forma, várias moléculas de diglicerol podem ser formadas, mas se a polimerização prosseguir para triglicerói, tetraglicerói e glicerói superiores, o número de possíveis isômeros aumenta exponencialmente para formar muitos isômeros lineares diferentes. Classicamente, de 30% a 50% da quantidade total de grupos hidroxila são esterificados por ácidos graxos. Esses ácidos graxos são formados de uma espécie (como ácido láurico, esteárico ou oleico) ou de uma mistura destes a partir de óleo. Quimicamente, os ésteres de poliglicerol podem ser formados por uma polimerização aleatória catalítica alcalina de glicerol seguida por uma esterificação com ácidos graxos ou triacilglicerói isolados. A mistura obtida varia quanto ao grau de polimerização, tipo e posição do ácido graxo esterificado (monoésteres de diglicerol ou triglicerol ou tetraglicerol, diésteres de diglicerol ou triglicerol). Esses tensoativos, produzidos via esterificação de um poliglicerol e de um ácido graxo, formam uma molécula que contém um grupo polar hidrofílico e grupo de cauda hidrofílico. As propriedades físicas e aparência de ésteres de poliglicerila de ácidos graxos dependem principalmente de sua estrutura molecular. Tipicamente, a forma física daqueles com um

maior grau de polimerização e cadeias de ácido graxo insaturado ou mais curtas se situa na faixa de líquidos viscosos a pastas plásticas, e os ésteres de poliglicerila com um menor grau de polimerização e cadeias de ácido graxo saturado mais longas são, de modo geral, pós, flocos ou microesferas. A cor dos ésteres é dependente da fonte dos ácidos graxos, mas o poliglicerol irá contribuir para a cor. A solubilidade de ésteres de poliglicerila em solventes orgânicos depende da natureza do solvente e a polaridade do éster mas, em geral, os ésteres irão mostrar melhor solubilidade em solventes próticos e apróticos polares, como álcoois inferiores e sulfóxido de dimetila. Ésteres de poliglicerila de ácidos graxos são lipídios polares ou anfifílicos, e as propriedades anfifílicas em água exibem atividades mesomórficas que formam cristais líquidos liotrópicos. O éster de poliglicerila como um emulsificante polar irá formar corpos agregados, como micelas, em baixas concentrações em água. Os ésteres de poliglicerila são tensoativos não iônicos importantes com várias aplicações em indústrias cosméticas, alimentícias, farmacêuticas e outras. Seu caráter anfifílico possibilita seu uso na estabilização de várias suspensões. Na indústria alimentícia, eles são usados como agentes de emulsificação na produção de confeitaria fina na substituição de gorduras. Dessa forma, o polirricinoleato de poliglicerol é um emulsificante produzido a partir de mamona que reduz a viscosidade do chocolate e de revestimentos e compostos similares.

[022]Os emulsificantes tradicionais, como ésteres à base de polímero de EO/PO e ésteres de sorbitano são populares devido à sua capacidade de criar formulações estáveis e sua facilidade de uso. Eles foram criados quando ingredientes produzidos a partir de matérias-primas como óxido de etileno não eram bem pesquisados e, de modo geral, eram aceitos pelo público. Atualmente, os consumidores são mais instruídos e estão evitando produtos químicos desse tipo devido à utilização de óxido de etileno e ao potencial de conter 1,4-dioxano residual, um carcinógeno bem pesquisado.

[023]Os ésteres de poliglicerila POLYALDO® disponíveis junto à Lonza são diferentes do emulsificante à base de EO/PO tradicional. Os ésteres de poliglicerila POLYALDO® são de origem 100% vegetal. O produto à base de éster de poliglicerol produzido pela Lonza tem um sufixo de três caracteres, iniciando por dois valores numéricos e terminando com uma letra do alfabeto romano. O primeiro valor numérico representa o grau de polimerização da molécula de poliglicerol. Este é o número de unidades de glicerina que foram reagidas uma com a outra para formar a cadeia de poliglicerol. O segundo valor numérico representa o grau de esterificação do éster de poliglicerila. Este é o número de moléculas de ácido graxo que foram reagidas com a cadeia de poliglicerol. O último caractere é uma letra do alfabeto romano. Este representa o tipo de ácido graxo usado no processo de esterificação. Os ésteres de poliglicerol POLYALDO usam ácido esteárico, oleico, palmítico e láurico como os ácidos graxos de interesse. Aqui está um exemplo de emulsificante de éster de poliglicerol Lonza, POLYALDO® 6-2-S (INCI: Diestearato de poliglicerila-6). O sufixo para este produto contém um “6”, um “2” e a letra “S”. Com base nas orientações de nomenclatura acima, os caracteres representam o seguinte: 6 é um poliglicerol composto por seis (6) unidades de glicerina. 2 é o grau de esterificação que é dois (2) e que se reflete no ácido graxo como um “diestearato”. S é ácido esteárico que é usado como o ácido graxo para esterificação. POLYALDO®10-1-S (INCI: Estearato de poliglicerila-10). O sufixo para esse produto contém um “10”, um “1”, e a letra “S”. Com base nas orientações de nomenclatura acima, os caracteres representam o seguinte: 10 é um poliglicerol composto por dez (10) unidades de glicerina. 1 é o grau de esterificação que é (1) e se reflete no ácido graxo como um “estearato”. S é ácido esteárico que é usado como o ácido graxo para esterificação. Esses emulsificantes à base de plantas de origem natural fornecem uma opção isenta de EO/PO e uma alternativa para produtos químicos à base de PEG.

[024]Em algumas modalidades, tensoativos úteis podem incluir aqueles da Fórmula I:

$HOCH_2$-$(CHOH)_n$-$CH_2NR^1R^2$(I)

sendo que R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, $C(O)R^3$, e SO_2R^4; com R^3 e R^4 sendo independentemente selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila, um grupo arila e um grupo aralquila; e n é um número inteiro de cerca de 2 a cerca de 5.

[025]Os grupos R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, $C(O)R^3$, e SO_2R^4. Cada um dentre R^1 e R^2 pode ser um átomo de hidrogênio, cada um dentre R^1 e R^2 pode ser um grupo alquila, cada um dentre R^1 e R^2 pode ser $C(O)R^3$, ou cada um dentre R^1 e R^2 pode ser SO_2 R^4. Em algumas modalidades, R^1 pode ser um átomo de hidrogênio e R^2 pode ser um grupo alquila, $C(O)R^3$, ou SO2R^4. Em outras modalidades, R^1 pode ser um grupo alquila, e R^2 pode ser $C(O)R^3$, ou SO_2 R^4. Em ainda outras modalidades, R^1 pode ser $C(O)R^3$, e R^2 pode ser SO_2R^4. Quando um ou ambos dentre R^1 e R^2 forem um grupo alquila, o grupo alquila pode compreender cerca de um átomo de carbono, mais que cerca de um átomo de carbono, mais que cerca de dois átomos de carbono, mais que cerca de quatro átomos de carbono, mais que cerca de seis átomos de carbono, mais que cerca de oito átomos de carbono, mais que cerca de dez átomos de carbono, mais que cerca de doze átomos de carbono, mais que cerca de quatorze átomos de carbono, mais que cerca de dezesseis átomos de carbono, ou mais que cerca de dezoito átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila compreende menos que cerca de trinta átomos de carbono, menos do que cerca de vinte e seis átomos de carbono, ou menos que cerca de doze átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila compreende um grupo alquila de cadeia linear. Em outras modalidades, o grupo alquila compreende um grupo alquila ramificado. Em ainda outras modalidades, o grupo alquila compreende um grupo alquila cíclico. Quando cada um dentre R^1 e R^2 compreende um grupo alquila, R^1 e R^2 podem compreender o mesmo grupo alquila, ou R^1 e R^2

podem compreender grupos alquila diferentes. Exemplos não limitadores de grupos alquila incluem metila, etila, 1-propila, iso-propila, iso-butila, sec-butila, pentila, iso-pentila, neo-pentila, hexila, 2-etil hexila, octila, decila, undecila, dodecila, tetradecila, pentadecila, octadecila, ciclo-hexila, 4-metil cicloexila, ciclo-hexilmetila, ciclopenila e ciclooctila.

[026]Os grupos R^3 e R^4 são independentemente selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila, um grupo arila e um grupo aralquila. Quando um ou ambos dentre R^3 ou R^4 forem um grupo alquila, o grupo alquila pode compreender cerca de um átomo de carbono, mais que cerca de um átomo de carbono, mais que cerca de dois átomos de carbono, mais que cerca de quatro átomos de carbono, mais que cerca de seis átomos de carbono, mais que cerca de oito átomos de carbono, mais que cerca de dez átomos de carbono, mais que cerca de doze átomos de carbono, mais que cerca de catorze átomos de carbono, mais que cerca de dezesseis átomos de carbono, ou mais que cerca de dezoito átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila compreende menos que cerca de trinta átomos de carbono, menos do que cerca de vinte e seis átomos de carbono, ou menos que cerca de doze átomos de carbono. Em algumas modalidades, o grupo alquila compreende um grupo alquila de cadeia linear. Em outras modalidades, o grupo alquila compreende um grupo alquila ramificado. Em ainda outras modalidades, o grupo alquila compreende um grupo alquila cíclico. Em compostos de Fórmula I ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, quando ambos os grupos R^3 e R^4 estiverem presentes, e quando cada um dentre R^3 e R^4 compreende um grupo alquila, R^3 e R^4 podem compreender o mesmo grupo alquila, ou R^3 e R^4 podem compreender grupos alquila diferentes. Exemplos não limitadores de grupos alquila incluem metila, etila, 1-propila, iso-propila, iso-butila, sec-butila, pentila, iso-pentila, neo-pentila, hexila, 2-etil hexila, octila, decila, undecila, dodecila, tetradecila, pentadecila, octadecila, ciclo-hexila, 4-metil cicloexila, ciclo-hexilmetila, ciclopenila e ciclooctila.

[027]Quando um ou ambos dentre R^3 ou R^4 forem um grupo arila, o grupo arila pode compreender um anel areno ou mais de um anel areno. Os anéis areno podem compreender até seis átomos de carbono, até oito átomos de carbono, até dez átomos de carbono, até doze átomos de carbono, até catorze átomos de carbono, até dezesseis átomos de carbono, ou até dezoito átomos de carbono. Anéis areno podem compreender um heteroátomo, por exemplo, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Se mais de um anel areno estiver presente, os anéis areno podem ser fundidos, ou eles podem ser unidos por uma ligação química. Em compostos da Fórmula I ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, quando ambos os grupos R^3 e R^4 estiverem presentes, e quando cada um dentre R^3 e R^4 compreende um grupo arila, R^3 e R^4 podem compreender o mesmo grupo arila, ou R^3 e R^4 podem compreender grupos arila diferentes. Exemplos não limitadores de grupos arila incluem fenila, 1-naftila, 2-naftila, 9-antracenila substituídas e não substituídas.

[028]Quando um ou ambos dentre R^3 ou R^4 forem um grupo aralquila, o grupo aralquila pode compreender um anel areno ou mais de um anel areno. O grupo aralquila pode compreender até seis átomos de carbono, até oito átomos de carbono, até dez átomos de carbono, até doze átomos de carbono, até catorze átomos de carbono, até dezesseis átomos de carbono, até dezoito átomos de carbono, ou até vinte átomos de carbono. Se mais de um anel areno estiver presente no grupo aralquila, os anéis areno podem ser fundidos, ou podem ser unidos por uma ligação química. Anéis areno podem compreender um heteroátomo, por exemplo, nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Em compostos de Fórmula I ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, quando ambos os grupos R^3 e R^4 estiverem presentes, e quando cada um dentre R^3 e R^4 compreende um grupo aralquila, R^3 e R^4 podem compreender o mesmo grupo aralquila, ou R^3 e R^4 podem compreender grupos aralquila diferentes. Exemplos não limitadores de grupos aralquila incluem benzila, 1 feniletila, 2-feniletila, 3-fenilpropila, 2-naftiletila e 9-antracenilmetila.

[029]Na Fórmula I, n é um número inteiro de cerca de 2 a cerca de 5. Em algumas modalidades, a composição dental compreende um composto da Fórmula I, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, em que n é um número inteiro que tem um valor de cerca de 5, cerca de 4, cerca de 3, ou cerca de 2. Em algumas modalidades, n é um número inteiro que tem um valor de 5, ou 4, ou 3 ou 2. Deve-se compreender que a composição dental pode compreender mais de um composto da Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e que os compostos podem ser representados pela Fórmula II com diferentes valores inteiros de n. Nessas modalidades, o valor médio de n pode ser um número não inteiro.

[030]É reconhecido que os compostos de Fórmula I incluem átomos de carbono quirais. Por uma questão de simplicidade, na Fórmula I, a configuração estereoquímica sobre cada um dos átomos de carbono quirais não é especificada. Pretende-se que a Fórmula I, conforme utilizada nesta descrição e nas reivindicações, represente cada um dos compostos que tenha qualquer uma das possíveis configurações estereoquímicas. Em algumas modalidades, os compostos da Fórmula I são álcoois de aminoaçúcares e derivados que têm os nomes comuns D-glucamina, N-metil-D-glucamina, N-etil-D-glucamina, N-metil-N-octanoil- D-glucamina, N-metil-N-nonanoil-D-glucamina, N-metil-N-decanoil-D-glucamina. Muitos dos compostos da Fórmula I estão comercialmente disponíveis. Por exemplo, a N-metil-N-nonanoil-D-glucamina (“MEGA-9”) está disponível comercialmente junto à EMD Chemicals, Inc. (San Diego, CA, EUA).

[031]Sais farmaceuticamente aceitáveis de compostos da Fórmula I também podem ser utilizados e podem incluir sais de amônio. Em algumas modalidades, a composição dental da invenção compreende um sal de amônio. Um sal de amônio pode ser representado como o produto de reação de um ácido com uma amina, ou como o produto de reação de uma amina com um agente alquilante como, por exemplo, iodometano, bromoetano ou brometo de benzila. Um sal de amônio inclui um composto de amina protonada, por exemplo um composto da Fórmula I no qual um

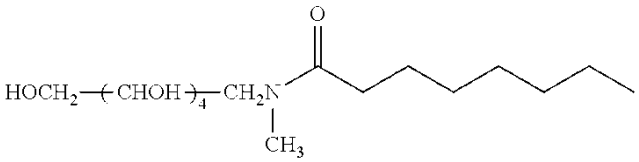
grupo NR^1R^2, em que R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de hidrogênio e um grupo alquila, foi protonado com um ácido inorgânico ou um ácido orgânico. Um sal de amônio inclui um composto de amina alquilada, por exemplo um composto da Fórmula I no qual um grupo NR^1R^2, em que R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de hidrogênio e um grupo alquila, foi alquilado com um agente alquilante.

[032]Um sal de amônio compreende ao menos um contraíon que pode ser um ânion inorgânico, um ânion orgânico, ou uma combinação de ânions. Uma combinação de ânions inclui uma combinação de mais de um ânion inorgânico, uma combinação de mais de um ânion orgânico, ou uma combinação de um íon inorgânico e um ânion orgânico. Os íons inorgânicos incluem, por exemplo, haleto (fluoreto, cloreto, brometo, e iodeto), nitrato, sulfato, tetrafluroborato e tetra(aril) boratos. Os tetra(aril)boratos incluem compostos que têm a fórmula Z_4B^-, em que Z é um grupo aromático, por exemplo um grupo fenila substituído ou não substituído. Exemplos de tetra(aril)boratos incluem, mas não se limitam a tetrafenilborato, tetraquis(4-metilfenil)borato, tetraquis(1,3,5-trimetilfenil)borato, tetraquis(4-fluorofenil)borato, tetraquis(pentafluorofenil)borato e tetraquis(4-trifluorometilfenil)borato. Os ânions orgânicos incluem, por exemplo, alcanoatos (como, por exemplo, acetato, propionato e butanoato), benzoato, fumarato, maleato, tartarato, ascorbato, benzenossulfonato, toluenossulfonato e citrato. Em algumas modalidades, o sal farmaceuticamente ativo é livre de tropolona não substituída ou substituída.

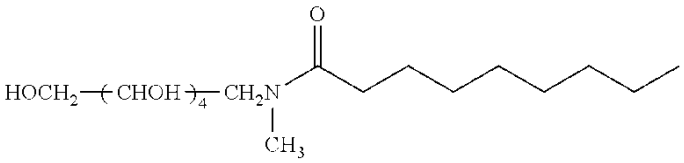
[033]Em certas implementações, um sal de amônio pode ser formado por protonação de um composto da Fórmula I, em que R^1 e R^2 são independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo alquila, com um ácido inorgânico, um ácido orgânico, ou uma combinação de um ácido inorgânico e um ácido orgânico. Em uma outra modalidade, um sal de amônio pode ser formado por alqui-

lação de um composto de Fórmula I, em que R^1 e R^2 são independentemente selecionados de um átomo de hidrogênio e um grupo alquila, com um agente alquilante. Em ainda outra modalidade, um sal de amônio pode ser formado mediante uma reação de troca iônica ou metátese com um sal de amônio anteriormente formado. Em algumas modalidades, R^1 compreende um grupo alquila e R^2 é $C(O)R^3$, em que R^3 compreende um grupo alquila. Em certas modalidades, R^1 compreende um grupo alquila tendo de cerca de um a cerca de quatro átomos de carbono, e R^3 compreende um grupo alquila tendo de cerca de quatro a cerca de dezesseis átomos de carbono. Em algumas modalidades, R^1 compreende um grupo metila e R^3 compreende um grupo alquila que tem sete, oito, ou nove átomos de carbono. Em algumas modalidades, a composição dental compreende um composto da Fórmula III, Fórmula IV ou Fórmula V.

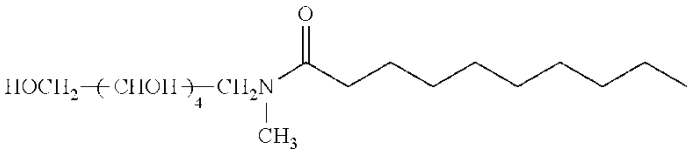
III



IV



V



[034]As composições reveladas podem incluir não mais que 5% em peso de um ou mais tensoativos com base no peso total da composição, não mais que 4,5% em peso de um ou mais tensoativos com base no peso total da composição, ou não mais que 4% em peso de um ou mais tensoativos com base no peso total da composição. Em algumas modalidades, a composição revelada pode incluir não menos que 0,5% em peso de um ou mais tensoativos com base no peso total da

composição, não menos que 0,4% em peso de um ou mais tensoativos com base no peso total da composição, ou não menos que 0,3% em peso de um ou mais tensoativos com base no peso total da composição.

[035]As composições reveladas também incluem um ou mais agentes modificadores de viscosidade. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir agentes modificadores de viscosidade poliméricos. Os agentes modificadores de viscosidade poliméricos úteis ilustrativos podem incluir, por exemplo, hidróxi propil goma guar, goma de xantana, iota carragenana ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, combinações de ao menos duas dentre hidróxi propil goma guar, goma de xantana e etil celulose podem ser utilizadas. Em algumas modalidades, vários pesos moleculares de qualquer uma dentre goma de xantana, hidróxi propil goma guar e etil celulose podem ser utilizados, por exemplo. Em algumas modalidades, as composições reveladas que incluem agentes modificadores de viscosidade poliméricos podem incluir não mais que 3% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade poliméricos, com base no peso total da composição, não mais que 2% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade poliméricos, com base no peso total da composição, ou não mais que 1,5% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade poliméricos, com base no peso total da composição. Em algumas modalidades, as composições reveladas que incluem agentes modificadores de viscosidade poliméricos podem incluir não menos que 0,2% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade poliméricos, com base no peso total da composição, não menos que 0,1% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade poliméricos, com base no peso total da composição, ou não menos que 0,05% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade poliméricos, com base no peso total da composição. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem conter agentes modificadores de viscosidade poliméricos. Em algumas modalidades, tais agentes modificadores de viscosidade podem incluir sílica pirolisada, sílica precipitada, por

exemplo. Em algumas modalidades, as composições reveladas que incluem agentes modificadores de viscosidade contendo sílica podem incluir não mais que 2% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade contendo sílica, com base no peso total da composição, ou não mais que 1,5% em peso de um ou mais agentes modificadores de viscosidade contendo sílica, com base no peso total da composição.

[036]As composições reveladas podem também incluir opcionalmente outros componentes além de água, um ou mais óleos, um ou mais tensoativos e um ou mais agentes modificadores de viscosidade. Os componentes opcionais ilustrativos podem incluir, por exemplo, adoçantes, umectantes, sais minerais, componentes de tamponagem, flavorizantes, agentes conservantes, agentes de remineralização dental, agentes de prevenção de cáries ou combinações dos mesmos. Outros ingredientes benéficos opcionais podem também ser incluídos em teores adequados como aloe vera (múltiplos benefícios), ácido fólico (relacionado a B12), ácido hialurônico (lubrificação, pele saudável), ceramidas (pele saudável), arginina, betaínas ou triésteres de glicerol oxigenado, vitamina E (antioxidante e conservante), vitamina B12 (pele saudável, etc.), EDTA, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, outros antissépticos, etc., ou combinações dos mesmos.

[037]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir flavorizantes incluindo, por exemplo, hortelã pimenta, morango, manteiga, baunilha, coco, amêndoa, goma de mascar, bagas, ponche de fruta, caramelo de manteiga, caramelo, ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, alguns flavorizantes, por exemplo, de menta, frutas cítricas, etc. também podem ser vantajosos por estimularem a produção salivar quando usados em composições. Adoçantes artificiais também podem ser usados (estévia, aspartame, sucralose, neotame, acessulfame de potássio (Ace-K), sacarina e advantame, por exemplo,). Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir um ou mais adoçantes incluindo, por exemplo, polióis não cariogênicos, ou substitutos do açúcar (por exemplo, sucralose). Em algumas modali-

dades, as composições reveladas podem incluir adoçantes à base de poliol não cariogênicos como xilitol, sorbitol, maltitol, eritritol, isomalte ou combinações dos mesmos. Em composições que incluem adoçantes opcionais, o adoçante pode estar presente em uma quantidade de não menos que 2,5% em peso, com base no peso total da composição ou não menos que 1% em peso, com base no peso total da composição. Em algumas modalidades, um adoçante opcional pode estar presente em uma quantidade de não mais que 35% em peso, com base no peso total da composição ou não mais que 20% em peso, com base no peso total da composição ou não mais que 15% em peso, com base no peso total da composição.

[038]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir um ou mais umectantes incluindo, por exemplo, glicerina, propileno glicol, ou sacarose, ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir um ou mais umectantes incluindo, por exemplo, glicerina, propileno glicol, sacarose ou combinações dos mesmos. Em composições que incluem umectantes opcionais, o um ou mais umectantes podem estar presentes em uma quantidade de não menos que 2,5% em peso, com base no peso total da composição, não menos que 5% em peso, com base no peso total da composição, ou não menos que 10% em peso, com base no peso total da composição. Em composições que incluem umectantes opcionais, o um ou mais umectantes podem estar presentes em uma quantidade de não mais que 40% em peso, com base no peso total da composição, não mais que 35% em peso, com base no peso total da composição, ou não mais que 30% em peso, com base no peso total da composição.

[039]Em várias modalidades, as composições reveladas podem incluir adicionalmente um ou mais agentes de remineralização dental sozinhos ou em combinação com um ou mais minerais que possam ser úteis ou benéficos para ingestão ou saúde bucal.

[040]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir op-

cionalmente um ou mais minerais que podem ser úteis ou benéficos para ingestão ou saúde bucal. Minerais opcionais ilustrativos que podem estar incluídos nas composições reveladas podem incluir cálcio (Ca), fósforo (P), magnésio (Mg), flúor (F), ferro (Fe), estrôncio (Sr), Zinco (Zn), potássio (K), ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, alguns minerais podem ser fornecidos mediante a inclusão de cloreto de magnésio ($MgCl_2$), cloreto de cálcio ($CaCl_2$), cloreto de estrôncio, cloreto de zinco, gluconato de zinco, nitrato de potássio, fosfato de potássio dibásico (KH_2PO_4), ou combinações dos mesmos. Em algumas modalidades, em que o flúor for incluído, ele pode ser incluído como íon fluoreto (F-) na forma de sal (MgF_2, CaF_2, etc.), a uma concentração não maior que 4 miligramas por litro (mg/l).

[041]Em particular, alguns compostos contendo cálcio são particularmente vantajosos para serem incluídos nas composições reveladas. Esses compostos de cálcio incluem: cloreto de cálcio, carbonato de cálcio, caseinato de cálcio, citrato de cálcio, glubionato de cálcio, gluceptato de cálcio, glicerofosfato de cálcio, gluconato de cálcio, hidróxido de cálcio, hidroxiapatita de cálcio, lactato de cálcio, oxalato de cálcio, óxido de cálcio cal, pantotenato de cálcio, dibásico e tribásico fosfato de cálcio, policarbofila de cálcio, propionato de cálcio, pirofosfato de cálcio, e sulfato de cálcio. Descobriu-se que esses compostos minimizam a desmineralização da hidroxiapatita de cálcio na superfície do dente de um paciente.

[042]Em algumas modalidades, os agentes (compostos) de remineralização incluem compostos de fosfato. Compostos de fosfato adequados incluem, mas não se limitam a, fosfato de alumínio, fosfato ósseo, fosfato de cálcio, ortofosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico anidro, fosfato de cálcio-cinza de ossos, di-hidrato dibásico de fosfato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico anidro, di-hidrato dibásico de fosfato de cálcio, fosfato de cálcio tribásico, di-hidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato dicálcico, fosfato de cálcio neutro, ortofosfato de cálcio, fosfato tricálcico, fosfato de cálcio precipitado, fosfato de cálcio terciário, whitloquita, fosfato de magné-

sio, fosfato de potássio, fosfato de potássio, fosfato de potássio dibásico, hidrogeno ortofosfato dipotássico, monofosfato dipotássico, fosfato dipotássico, fosfato de potássio monobásico, fosfato ácido de potássio, bifosfato de potássio, di-hidrogeno ortofosfato de potássio, hidrogeno fosfato de potássio, fosfato de sódio, fosfato de sódio anidro, fosfato de sódio dibásico, hidrogeno ortofosfato dissódico, dodeca-hidrato de hidrogeno ortofosfato dissódico, hidrogeno fosfato dissódico, fosfato dissódico, e misturas e combinações dos mesmos.

[043]Em algumas modalidades, os compostos de cálcio, os compostos de fosfato ou ambos, estão presentes na composição da invenção em uma quantidade suficiente para que a composição seja saturada com pelo menos um dentre íons Ca^{2+} e íons PO_4^{3-}. Em algumas modalidades, a saturação com pelo menos um dentre íon cálcio ou íon fosfato pode substancialmente reduzir ou evitar a desmineralização, ou aumentar a remineralização ou ambas, na superfície dos dentes do paciente.

[044]Em várias modalidades, o agente de remineralização dental está presente até cerca de 1 parte em peso, ou até cerca de 2 partes em peso, ou até cerca de 5 partes em peso.

[045]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir um ou mais conservantes para tornar a composição microbiologicamente estável, para aumentar a estabilidade microbiológica da mesma, ou alguma combinação das mesmas. Em algumas modalidades, conservantes úteis incluem aqueles que funcionam a um pH neutro, que não afetam negativamente o gosto, são comestíveis, são eficazes contra um amplo espectro de patógenos, ou combinações dos mesmos. Conservantes ilustrativos específicos úteis podem incluir os conservantes GEOGARD®, que estão disponíveis comercialmente junto à Lonza (Basileia, Suíça) e incluem álcool benzílico, benzoato de sódio, sorbato de potássio, parabenos, conservantes naturais, ésteres de poliglicerila, monolaurina, 1,2-octanodiol, triglice-

rídeos caprílicos/cápricos, DHA, aloe vera, sorbato de potássio, CPC, PHMB, CHG, vitamina E, citrato de trietila, e EDTA, por exemplo.

[046]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir um ou mais aminoácidos de ocorrência natural como agentes para auxiliar na prevenção de cárie dentária. Entende-se por “cárie” dentária a desagregação dental que leva à desmineralização dos dentes. Descobriu-se que os aminoácidos a seguir são úteis como agentes de prevenção de cárie dentária: glicina, leucina, isoleucina, lisina, metionina, fenilalanina, serina, treonina, valina, triptofano e suas misturas; com os seguintes aminoácidos sendo, às vezes, preferenciais: glicina, fenilalanina, serina, isoleucina, leucina, metionina; com glicina e fenilalanina sendo, algumas vezes, ainda mais preferenciais. Os aminoácidos podem ser naturais ou sintéticos. Os aminoácidos podem ter a configuração D ou L. Em algumas modalidades, a configuração L é preferencial.

[047]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir os aminoácidos presentes nas seguintes quantidades (% em peso em relação ao peso total da composição): pelo menos 0,1, ou pelo menos 1, ou pelo menos 2% em peso. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir os aminoácidos presentes nas seguintes quantidades (% em peso em relação ao peso total da composição): não mais que 15 ou não mais que 12 ou não mais que 10% em peso. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem incluir os aminoácidos presentes nas seguintes quantidades (% em peso em relação ao peso total da composição), em uma faixa incluindo e entre 0,1 a 15, ou uma faixa incluindo e entre 1 a 12, ou uma faixa incluindo e entre 2 a 10% em peso.

[048]Em algumas modalidades, as composições reveladas incluem a seguinte concentração do aminoácido, sozinho ou em combinação com outros aminoácidos: glicina em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso; ou leucina em uma quantidade de 0,1 a 5% em peso; ou isoleucina em uma quantidade de 0,1 a 5% em peso;

ou lisina em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso; ou metionina em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso; ou fenilalanina em uma quantidade de 0,1 a 5% em peso; ou serina em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso; ou treonina em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso; ou valina em uma quantidade de 0,1 a 8% em peso; ou triptofano em uma quantidade de 0,1 a 2% em peso; todos os aminoácidos acima em % em peso, com base no peso total da composição.

[049]Em algumas modalidades, as composições reveladas incluem a seguinte concentração do aminoácido, sozinho ou em combinação com outros aminoácidos: glicina em uma quantidade de 1 a 10% em peso; ou leucina em uma quantidade de 1 a 5% em peso; ou isoleucina em uma quantidade de 2 a 5% em peso; ou lisina em uma quantidade de 5 a 10% em peso; ou metionina em uma quantidade de 2 a 10% em peso; ou fenilalanina em uma quantidade de 1 a 5% em peso; ou serina em uma quantidade de 1 a 10% em peso; ou treonina em uma quantidade de 6 a 10% em peso; ou valina em uma quantidade de 3 a 8% em peso; ou triptofano em uma quantidade de 0,5 a 2% em peso; todos os aminoácidos acima em % em peso, com base no peso total da composição.

[050]Em contrapartida, descobriu-se que os aminoácidos a seguir não são eficazes na prevenção de cáries: prolina, arginina, histidina, ácido aspártico, glutamina, tirosina. Algumas modalidades da composição revelada não contêm esses aminoácidos: prolina, arginina, histidina, ácido aspártico, glutamina, tirosina. Algumas modalidades da composição revelada contêm esses aminoácidos apenas em uma quantidade de não mais que 0,5% em peso, ou mais de 0,3% em peso, ou mais de 0,1% em peso, em relação ao peso total da composição.

[051]Em algumas modalidades, as composições reveladas não incluem quaisquer compostos antimicrobianos quaternários.

[052]As composições reveladas podem ter propriedades variadas. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ser descritas por seu pH,

sua viscosidade, sua estabilidade, por várias outras propriedades, ou combinações dos mesmos.

[053]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ter um pH que é aceitável para uso na boca de uma pessoa, por exemplo. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ter um pH de 4,5 a 9,5, por exemplo. Em algumas modalidades, a composição pode ter um pH em uma faixa mais neutra de 5,0 a 8,5 ou de 5,5 a 8,5, por exemplo, já que as pessoas que sofrem com boca seca podem ter maior sensibilidade ao pH. A composição pode ter esse pH naturalmente ou pode ser tamponada para ter um pH em uma faixa útil, por exemplo, uma faixa “neutra”.

[054]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ter uma viscosidade que as torna úteis ou passíveis de ser liberadas como uma composição atomizável. Uma composição pode ser atomizável por meio de um dispensador não pressurizado ou um dispensador por bomba pressurizado, por exemplo. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ter uma viscosidade não maior que 80.000 centipoise (cps), não maior que 50.000 cps e não, não maior que 20.000 cps, ou não maior que 10.000 cps. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ter propriedades reológicas mais desejáveis, o que leva a uma menor redução em sua viscosidade sob cisalhamento. Em algumas modalidades, composições com menor redução de viscosidade sob cisalhamento apresentam um padrão de aspersão mais amplamente disperso quando liberadas em um dispensador não pressurizado.

[055]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ter propriedades de estabilidade desejadas. A estabilidade de uma composição pode incluir estabilidade microbiológica, estabilidade física ou combinações das mesmas. Em algumas modalidades, as composições reveladas são microbiologicamente estáveis por pelo menos 6 meses, em algumas modalidades, por 1 ano, em algumas modalidades, por

mais de 2 anos.

[056]Em algumas modalidades, as composições reveladas permanecem fisicamente estáveis quando submetidas a condições normais de temperatura ambiente, quando submetidas a temperaturas que se aproximam ou ultrapassam o ponto de congelamento da composição e subsequentemente descongeladas, ou combinações dos mesmos, por exemplo. Em algumas modalidades, a composição pode ser estável se de fato permanecer fisicamente estável quando submetida a condições normais de temperatura ambiente, quando submetidas a temperaturas que se aproximam ou ultrapassam o ponto de congelamento da composição e subsequentemente descongeladas, ou combinações dos mesmos, por exemplo. Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas a temperaturas acima da temperatura ambiente, por exemplo, maiores que 60°C. Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas a efeitos mecânicos (por exemplo, gravitacionais) como centrifugação, por exemplo. Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas tanto a mudanças de temperatura (como aquelas discutidas acima) como a efeitos mecânicos (como aqueles discutidos acima), por exemplo. Em algumas modalidades, uma composição que é fisicamente estável é uma composição que não se separa em fases oleosa e aquosa durante a vida útil do produto, durante o transporte e/ou armazenamento, ou quaisquer combinações dos mesmos.

[057]Em algumas modalidades, a composição atomizável que tem uma baixa viscosidade (< 10.000 cps) pode ser facilmente remisturada até atingir um estado uniforme por agitação. Em algumas modalidades, as composições reveladas que podem ser úteis como composições atomizáveis podem ter uma viscosidade relativamente mais alta e não são tão facilmente misturadas por agitação. A quantidade de agitação necessária para restabelecer uma emulsão separada a um estado de

uniformidade é subjetiva e pode ser de difícil avaliação, especificamente em embalagens opacas. A misturação inadequada pode levar à dispensação e uso de produto que não é a composição pretendida. Em algumas modalidades, as composições reveladas não se separam em fases oleosa e aquosa quando submetidas a várias condições e, em algumas modalidades, as composições reveladas de fato se separam em fases oleosa e aquosa quando submetidas a várias condições. As composições que são fisicamente estáveis podem ser vantajosas porque podem fornecer uma composição uniforme liberada ao usuário durante toda a vida útil do produto.

[058]Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas a pelo menos um ciclo de congelamento/descongelamento/centrifugação. Um ciclo de congelamento/descongelamento/centrifugação inclui congelar a composição (por um mínimo de 3 horas, por exemplo), descongelar subsequentemente a composição (por um mínimo de 2 horas, por exemplo) e subsequentemente centrifugar a composição a 1.750 RCF (força centrífuga relativa) durante 15 minutos. Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas a pelo menos dois ciclos de congelamento/descongelamento/centrifugação, ou a pelo menos três ciclos de congelamento/descongelamento/centrifugação, por exemplo. Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas a temperaturas acima de 60°C, o que pode ser chamado de ciclo de aquecimento único. Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas a pelo menos um ciclo de aquecimento único. Em algumas modalidades, as composições reveladas são fisicamente estáveis quando submetidas a pelo menos um ciclo de congelamento/descongelamento/centrifugação e subsequentemente um ciclo de aquecimento único.

[059]Em algumas modalidades, as composições reveladas que podem ser úteis como composições atomizáveis podem ter uma viscosidade relativamente bai-

xa (< 10.000 cps), por exemplo. Em algumas dessas composições, a composição pode ser útil mesmo não sendo fisicamente estável, já que ela pode ser ao menos temporariamente ressuspensa em uma composição atomizável e aspergida mediante agitação (por exemplo, agitação durante 5 segundos a 30 segundos, ou 5 segundos a 15 segundos ou 5 segundos a 10 segundos).

[060]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem ter efeitos desejados quando utilizadas. Tais efeitos podem incluir, por exemplo, o efeito da composição sobre biofilmes, o efeito da composição sobre o acúmulo de placa, o efeito da composição sobre a perda de água, a capacidade da composição de manter ou fornecer propriedades lubrificantes, resistir à diluição ou lavagem por saliva ou água, ou ao ato de beber e comer em geral ou combinações dos mesmos.

[061]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem prevenir, inibir, interromper a formação ou manutenção de um biofilme em uma área colocada em contato com a composição. A área em contato pode ser *in vivo* ou *in vitro*. Em algumas modalidades, uma composição pode prevenir, inibir, interromper a formação ou manutenção de um biofilme na boca de um usuário, onde a composição foi aplicada à boca, por exemplo por aspersão da composição dentro da boca, em comparação com uma boca sem a composição aplicada à mesma. Em algumas modalidades, uma composição pode prevenir, inibir, interromper a formação ou manutenção de um biofilme em um recipiente no qual um biofilme está presente, e a composição foi aplicada ao recipiente por despejamento, aspersão, etc., em comparação com um recipiente sem a solução aplicada ao mesmo. A prevenção, inibição, interrupção, ou alguma combinação dos mesmos da formação ou manutenção de biofilmes pode ser medida com o uso de uma versão modificada do ensaio MBEC (descrito na norma ASTM E2799), que mede a dissolução de biofilmes de *strep mutans* cultivados em pinos especiais em uma placa de microtitulação. Os biofilmes cultivados sobre os pinos são tratados por submersão pe-

riódica em materiais de teste, seguido por lavagem em saliva e água. O biofilme que permanece sobre cada pino após o tratamento é quantificado por medição da quantidade de bactérias marcadas fluorescentemente que eluíram dos pinos no final dos ciclos de tratamento (vide exemplo). Em algumas modalidades, as composições reveladas podem afetar o acúmulo de placa em uma área em contato com a composição. A área em contato pode ser *in vivo* ou *in vitro*. Em algumas modalidades, uma composição pode diminuir o acúmulo de placa em pelo menos um dente na boca de um usuário quando a composição foi aplicada à boca, por exemplo por aspersão da composição na boca quando comparada a uma boca sem a composição aplicada à mesma. Em algumas modalidades, uma composição pode diminuir o acúmulo de placa em um recipiente no qual a placa pode se desenvolver e a composição foi aplicada ao recipiente através de despejamento, aspersão, etc., quando comparado a um recipiente sem a composição aplicada ao mesmo. A diminuição do acúmulo de placa pode ser medida através de uma variedade de métodos *in vivo* incluindo, por exemplo, pontuação da placa, coloração da placa, entre outros.

[062]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem afetar a perda de hidratação em uma área em contato com a composição. A área em contato pode ser *in vivo* ou *in vitro*. Em algumas modalidades, uma composição pode diminuir a perda de hidratação na boca de um usuário quando a composição foi aplicada à boca, por exemplo por aspersão da composição na boca quando comparada a uma boca sem a composição aplicada à mesma. Em algumas modalidades, uma composição pode diminuir a perda de hidratação de um tecido no qual pode haver perda de hidratação e a composição foi aplicada ao tecido através de despejamento, aspersão, etc., quando comparado a um tecido sem a composição aplicada ao mesmo. A perda de hidratação pode ser medida pela exposição de tecidos tratados de tamanho uniforme a um ambiente controlado a 37°C durante um período de tempo estabelecido (4 horas), e pelo registro da % de perda de peso da amostra de tecido tratado. O tecido tratado é então

exposto a alta temperatura para livrar a amostra de toda a água (95°C/4 h e 115°C/4 h). A água perdida em 4 horas é dividida pela perda de água total (após a etapa a 115°C) e é indicativa da água que o tecido perdeu em 4 h. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem afetar menos de 65% de perda de água, ou menos de 60% de perda de água.

[063]Em algumas modalidades, as composições reveladas podem afetar a lubricidade ou deslizamento de uma área colocada em contato com a composição. A área em contato pode ser *in vivo* ou *in vitro*. Em algumas modalidades, uma composição pode manter ou aumentar a lubricidade na boca de um usuário quando a composição foi aplicada à boca, por exemplo, por aspersão da composição na boca quando comparada a uma boca sem a composição aplicada à mesma. Em algumas modalidades, uma composição pode fornecer propriedades lubrificantes à boca no mesmo grau da saliva, por exemplo. Em algumas modalidades, uma composição pode manter ou aumentar a lubricidade sobre um substrato no qual pode haver perda de lubricidade e a composição foi aplicada ao substrato através de despejamento, aspersão, etc., quando comparado a um substrato sem a composição aplicada ao mesmo. A lubricidade ou a capacidade de fornecer propriedades lubrificantes pode ser medida pelo coeficiente de atrito em relação a um substrato adequado. Um baixo coeficiente de atrito (comparável à saliva) é desejado.

[064]As composições reveladas combinam os benefícios das fases oleosa e aquosa. Em algumas modalidades, as composições reveladas podem combinar numerosos benefícios desejados como lubrificação, hidratação, exposição do tecido duro a minerais benefícios, e equilíbrio de pH. Encontrar um tensoativo ingerível e um sistema de espessamento para obter todos os benefícios desejados exigiu investigação experimental significativa, foi não trivial, e demandou mais que a otimização de rotina. Além disso, algumas composições reveladas também obtêm a estabilidade física desejada. Emulsões sem certos critérios de estabilidade física podem ter uma vida útil e

utilidade comercial do produto menor que a desejável. A estabilidade aos ciclos de congelamento/descongelamento pode ser importante para assegurar que a emulsão seja estável durante o armazenamento e transporte. Pode ser comercialmente menos desejável que uma emulsão seja separada em fases aquosa e oleosa antes da aplicação bucal. A combinação exclusiva de tensoativos e agentes espessantes revelados resulta em composições de emulsão que são estáveis fisicamente ao teste de desafio de múltiplos ciclos de congelamento/descongelamento centrifugação e pode ser resistente à separação quando exposta a temperaturas elevadas (> 60°C). Surpreendentemente algumas dessas formulações também têm propriedade antiplaca, conforme demonstrado por estudos *in vitro* de antibiofilme usando *Streptococcus mutans*, uma bactéria formadora de biofilme bem conhecida responsável pela placa dental.

[065]São aqui revelados, também, métodos de uso das composições reveladas. Os métodos revelados podem incluir colocar uma cavidade bucal ou o tecido bucal em contato com uma composição revelada. A etapa de colocar a cavidade bucal ou o tecido bucal em contato pode ser realizada pela aplicação da composição de qualquer maneira, por exemplo, por aspersão. Os métodos revelados podem ser úteis para prevenir, inibir, interromper, ou qualquer combinação dos mesmos, a formação ou manutenção de um biofilme em uma área colocada em contato com a composição; para afetar a perda de hidratação em uma área colocada em contato com a composição; para afetar a lubricidade ou deslizamento de uma área colocada em contato com a composição; para afetar ou aliviar os efeitos de xerostomia, boca seca, ou ambas.

[066]Todos os termos científicos e técnicos usados na presente invenção têm significados comumente usados na técnica, a menos que seja especificado de outro modo. As definições aqui fornecidas são para facilitar o entendimento de determinados termos usados frequentemente na presente invenção, e não pretendem limitar o escopo da presente descrição.

[067]Conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas de “um”, “uma”, “o” e “a” no singular abrangem as modalidades que apresentam referências no plural, exceto onde o conteúdo determinar claramente o contrário.

[068]Conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, o termo “ou” é genericamente empregado em seu sentido incluindo “e/ou”, exceto onde o conteúdo determinar claramente o contrário. O termo “e/ou” significa um ou todos os elementos mencionados, ou uma combinação de quaisquer dois ou mais dos elementos mencionados.

[069]Para uso na presente invenção, “têm”, “tendo”, “incluir”, “incluindo”, “compreender”, “compreendendo” ou similares são usados em seu sentido aberto, e geralmente significam “incluindo, mas não se limitando a”. Será compreendido que “consiste essencialmente em”, “consistindo em” e similares estão contidos incluídos em “que compreende” e similares. Por exemplo, uma composição que “compreende” prata pode ser uma composição que “consiste em” prata ou que “consiste essencialmente em” prata.

[070]Como usado na presente invenção, “que consiste essencialmente em”, quando se refere a uma composição, aparelho, sistema, método, ou similares, significa que os componentes da composição, aparelho, sistema, método ou similares estão limitados aos componentes mencionados e quaisquer outros componentes que não afetam materialmente as características básicas e novas da composição, aparelho, sistema, método, ou similares.

[071]Os termos “preferencial” e “de preferência” referem-se às modalidades que podem proporcionar certos benefícios, sob certas circunstâncias. Entretanto, outras modalidades podem também ser preferenciais, sob circunstâncias iguais ou diferentes. Além disso, a menção de uma ou mais modalidades preferenciais não significa que outras modalidades não sejam úteis e não pretende excluir outras

modalidades do escopo da revelação, incluindo as reivindicações.

[072]Também conforme usado aqui, as menções a faixas numéricas por pontos finais do teste incluem todos os números contidos nessa faixa (por exemplo, de 1 a 5 inclui 1, 1,5, 2, 2,75, 3, 3,80, 4, 5 etc. ou 10 ou menos inclui 10, 9,4, 7,6, 5, 4,3, 2,9, 1,62, 0,3, etc.). Quando uma faixa de valores é “até” um determinado valor, esse valor está incluído dentro da faixa.

[073]O uso de “primeiro”, “segundo”, etc. na descrição acima e nas reivindicações a seguir não se destina a indicar necessariamente que o mencionado número de objetos está presente. Por exemplo, um “segundo” substrato destina-se meramente para diferenciar um substrato de um outro substrato (como um “primeiro” substrato). O uso de “primeiro”, “segundo”, na descrição acima e nas reivindicações a seguir também não se destina necessariamente a indicar que um precede o outro em tempo.

[074]Os artigos e técnicas exemplificadores, de acordo com a revelação fornecida serão ilustrados pelos exemplos não limitadores a seguir.

Exemplos

Tabela 1A. Materiais

Nome do produto químico/material	Abreviação	CAS	Fabricante
Água (desionizada)	Água DI	n/a	In house Millipore MilliQ Water System
Água tamponada com fosfato 1	PBW 1	n/a	consulte a tabela abaixo
Água tamponada com fosfato 2	PBW 2	n/a	consulte a tabela abaixo
Fosfato dipotássico	K_2HPO_4	16788-57-1	MP Biomedicals; Aurora, OH, EUA
Fosfato de monopotássio	KH_2PO_4	7778-77-0	VWR; West Chester, PA, EUA
Cloreto de cálcio di-hidrato	$CaCl_2*2H_2O$	11035-04-8	Sigma Aldrich; St. Louis, MO, EUA
Cloreto de sódio	NaCl	7647-14-5	EMD OmniPur; Burlington, MA, EUA

Cloreto de potássio	KCl	7447-40-7	EMD OmniPur
Hidróxido de sódio	NaOH	1310-73-2	Ricca Chemical Company
Glicerina	Glicerina	56-81-5	Spectrum Chemical; New Brunswick, NJ, EUA
Pó para profilaxia à base de glicina Clinpro™ (>99% de glicina)	Glicina	56-40-6	3M Company; St. Paul, MN, EUA
Xilitol	Xilitol	87-99-0	Roquette Pharma; Geneva, IL, EUA
Eritritol	Eritritol	149-32-6	Cargill; Wayzata, MN, EUA
Sorbitol	Sorbitol	50-70-4	Sigma Aldrich; St. Louis, MO, EUA
N-Nonanoil-N-metilglucamina	MEGA-9	85261-19-4	3M, St Paul, MN, EUA
Gel de Aloe Vera (10X descolorido)	Aloe vera	85507-69-3	Terry Laboratories; Melbourne, FL, EUA
Amilopectina (Naviance Instant Maize)	Amilopectina	9037-22-3	National Starch; Monroe, NJ, EUA
Geogard ECT (álcool benzílico, ácido salicílico, glicerina, ácido sórbico)	Geogard ECT	100-51-6 69-72-7 56-81-5 110-44-1	Lonza Ltd.; Plainfield Sul, NJ, EUA
Geogard 221 (ácido desidroacético e álcool benzílico e água)	Geogard 221	100-51-6 520-45-6	Lonza Ltd.; Plainfield Sul, NJ, EUA
Hortelã pimenta	Hortelã pimenta	8006-90-4	Spectrum Chemical; New Brunswick, NJ, EUA
Óleo de triglicerídeos de cadeia média (NEOBEE, M-5) triglicerídeo caprílico/cáprico produzido com o uso de glicerol de fontes de óleo vegetal e ácidos graxos de cadeia média a partir de óleos de coco e de caroço de palma	Óleo MCT	73398-61-5	Stepan; Northfield, IL, EUA
Óleo vegetal hidrogenado (Wecobee M)	Hard Veggie Oil	68334-28-1	Stepan; Northfield, IL, EUA
Oleato de poliglicerila-10 (POLYALDO 10-1-O)	POLYALDO 10-1-O	9007-48-1	Lonza Ltd.; Plainfield Sul, NJ, EUA
Estearato de poliglicerila-10 (POLYALDO 10-1-S)	POLYALDO 10-1-S	79777-30-3	Lonza Ltd.; Plainfield Sul, NJ, EUA

Dipalmitato de poliglicerila-10 (POLYALDO 10-2-P)	POLYALDO 10-2-P	67784-82-1	Lonza Ltd.; Plainfield Sul, NJ, EUA
Diestearato de poliglicerila-6 (POLYALDO 6-2-S)	POLYALDO 6-2-S	34424-97-0	Lonza Ltd.; Plainfield Sul, NJ, EUA
Ácido oleico	Ácido oleico	112-80-1	Spectrum Chemical; New Brunswick, NJ, EUA
Acetato de tocoferol	Vitamina E	7695-91-2	Alfa Aesar Tewksbury, MA, EUA
Triésteres de glicerol oxigenado (óleo de milho oxidado)	Óleo OGT	n/a	Ashland; Covington, KY, EUA
Cloreto de cetilpiridínio	CPC	6004-24-6	TCI America; Portland, OR, USA
Metil parabeno	Metil parabeno	99-76-3	Spectrum Chemical; New Brunswick, NJ, EUA

Tabela 1B. Materiais - espessantes

Nome químico	Abreviação	CAS	Localização do
Goma de Cyamopsis tetragonoloba (goma guar) (JAGUAR, S)	Goma guar natural	9000-30-0	Solvay; Bélgica
Hidróxi propil goma guar (JAGUAR 60-HP)	Goma guar HP 1	39421-75-5	Solvay; Bélgica
Hidróxi propil goma guar (JAGUAR HP-8 COS)	Goma guar HP 2	39421-75-5	Solvay; Bélgica
Goma guar catiônica (Hi-Care 1000)	Goma guar catiônica	71888-88-5	Solvay; Bélgica
Goma de xantana	Goma de xantana 1	11138-66-2	Sigma Aldrich
Goma de xantana - Alto peso molecular (KELTROL Advanced)	Goma de xantana 2	11138-66-2	CP Kelco; Atlanta, GA, EUA
Goma de xantana - Baixo peso molecular (KELTROL SF)	Goma de xantana 3	11138-66-2	CP Kelco; Atlanta, GA, EUA
Carragenina lota	Carragenina	9062-07-1	Sigma Aldrich
Polivinilpirrolidona K 25 (PLASTIDONE K25)	PVP K 25	9003-39-8 616-45-5	ISP Technologies Inc. Texas City, TX, EUA
Goma gelana	Goma gelana	71010-52-1	Alfa Aesar; Tewksbury, MA, EUA
Goma arábica	Goma arábica	9000-01-51	Sigma Aldrich
Metil celulose (BENECEL A4M)	MC	9004-67-5	Ashland; Covington, KY, EUA
Hidróxi etil celulose	HEC	9004-62-0	Ashland

(Natrosol, 250HHX)			
Hidróxi-propil-metil-celulose (Benecel K200M)	HPMC 1	9004-65-3	Ashland
Hidróxi-propil-metil-celulose (Methocel K4-M)	HPMC 2	9004-65-3	Amerchol; Edison, NJ, EUA
Hidróxi-propil celulose (Klucel HF PH)	HPC	9004-64-2	Ashland
Etil celulose (Aqualon EC-N7 Pharm)	EC	9004-57-3	Ashland
Amido alimentício instantâneo Clearjel	Amido alimentício	na	National Starch; Monroe, NJ, EUA
Amilopectina (Naviance Instant Maize)	Amilopectina	9037-22-3	National Starch
Ácido poliacrílico (Carbopol 907)	Ácido poliacrílico	9003-01-4	Lubrizol; Wickliffe, OH
Sílica pirolisada (Aerosil A300)	Sílica Pirolisada	112945-52-5	Evonik; Pasrsippany, NJ, EUA

Tabela 1C. Produtos disponíveis comercialmente para o tratamento de xerostomia

Nome do produto	TOOTHETTE Advanced Oral Moisturizer Spray (spray bucal hidratante)	AQUORAL	LUBRICITY
Fabricante	Sage Products LLC; Cary, IL, EUA	Mission Pharmacal Company; San Antonio, TX, EUA	Lubricity Innovations Inc; Buffalo, NY, EUA
Ingredientes	Água, glicerina, xilitol, sabor de menta, polissorbato 20, polissorbato 80, sorbato de potássio, hialuronato de sódio, cloreto de cetilpiridínio	Triésteres de glicerol oxidado 94,4% (OGT), dióxido de silício, aspartame e flavorizante artificial	água, xilitol, hialuronano, benzoato de sódio e sorbato de potássio
Formato de liberação	nebulização	jato	nebulização
Viscosidade			
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	0,014	NT	0,198
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	0,008	NT	0,195
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	0,006	NT	0,186

Tabela 1D. Materiais e composição de saliva artificial

Ingrediente	Fonte	Gramas por litro de água
mucina de estômago de porco tipo III	Sigma-Aldrich	2,20
$CaCl_2$*2H2O	EMD OmniPur	0,22
KCl	EMD OmniPur	1,14
NaCl	EMD OmniPur	0,38
KH_2PO_4	JT Baker	0,74
Água desionizada	Millipore MilliQ Water System	Até 1.000 ml
NaOH 6,0 N	Ricca Chemical Company	Ajustar a pH 7,0

Dissolver todos os componentes em água. Ajustar a pH 7,0. Armazenar refrigerado por até 1 semana. Misturar cuidadosamente antes do uso.

Tabela 2. Preparação de água tamponada com fosfato 1 (pH 7)

Ingrediente por 1 litro de água	CAS	Fonte	PM	Gramas por litro	Mm	% em peso
KCl	7447-40-7	VWR; West Chester, PA, EUA	74,55	0,63	8,38	0,0625
$MgCl_2$*6H_2O	7791-18-6	VWR; West Chester, PA, EUA	203,30	0,06	0,29	0,0059
$CaCl_2$*2H_2O	11035-04-8	Sigma Aldrich	147,00	0,17	1,13	0,0166
K_2HPO_4	16788-57-1	MP Biomedicals; Aurora, OH, EUA	174,18	0,80	4,62	0,0804
KH_2PO_4	7778-77-0	VWR; West Chester, PA, EUA	136,09	0,33	2,40	0,0326

Tabela 3. Água tamponada com fosfato 2 (preparação de Mg/KCl O/A) pH 7

Ingrediente por 1 litro de água	CAS	Fonte	PM	Gramas por litro	Mm	% em peso
$CaCl_2$*2H_2O	11035-04-8	Sigma Aldrich	147,00	0,17	1,13	0,0166
K_2HPO_4	16788-57-1	MP Biomedicals	174,18	0,80	4,62	0,0804
KH_2PO_4	7778-77-0	VWR	136,09	0,33	2,40	0,0326

Procedimento de preparo exemplificador

[075]Formulações exemplificadoras foram preparadas do seguinte modo. Os componentes da fase aquosa foram misturados por dissolução de todos os ingredientes solúveis em água e ajuste do pH na faixa de 6 a 8 (exceto onde especificado em contrário) com HCl ou NaOH. Conforme necessário, a glicerina e o espessante foram adicionados à fase aquosa por último, na forma de uma pasta fluida, ao mesmo tempo em que a solução era agitada para evitar a formação de grumos. A fase aquosa foi aquecida até 80°C. Em seguida, os componentes da fase oleosa foram misturados um ao outro e aquecidos até 80°C. A fase aquosa foi, então, despejada na fase oleosa e a mistura combinada foi homogeneizada durante 3 minutos em velocidade média usando um homogeneizador PowerGen 1000 (disponível junto à Fisher Scientific) com uma sonda geradora com dentes de serra. Cada mistura foi cilindrada e deixada esfriar até atingir a temperatura ambiente; e então deixada em descanso sem movimento por mais de 24 horas antes da avaliação adicional.

Teste de viscosidade

[076]A viscosidade das formulações exemplificadoras foi medida à temperatura ambiente em um reômetro de rolamento magnético AR-G2 disponível junto à TA Instruments com acessório de placa paralela. Aproximadamente 1,4 ml da formulação exemplificadora foram colocados entre as placas e o vão das placas foi ajustado para 1 mm para a medição à temperatura ambiente. A viscosidade foi registrada à taxa de cisalhamento de 1,0, 3,16 e 10 1/s. Duas réplicas para cada formulação foram conduzidas e sua média calculada e relatada.

Efeito de espessantes estabilizantes em lubricidade (efeito redutor de atrito)

[077]Alguns polímeros espessantes estabilizantes também forneceram lubrificação, o que pode conferir melhor impressão sensorial na boca ou conforto com o uso durante o tratamento da xerostomia. Essa propriedade foi avaliada por medição de atrito medição de acordo com o método de teste de atrito, abaixo.

Método de teste de atrito:

[078]O atrito/lubrificação foi medido com o uso de um equipamento para teste de atrito universal FORCEBOARD (Industrial Dynamics, Suécia AB) afixado com uma célula de carga de 10 newtons (N). Um preservativo de pele de carneiro produzido com ceco de ovelha (Trojan NATURALAMB™ Luxury Condoms, Church & Dwight Co., Inc. de Ewing, NJ, EUA) foi usado para simular o tecido mucoso bucal. O preservativo foi enxaguado cuidadosamente e o excesso de líquido removido antes do uso e entre as medições para assegurar que nenhum lubrificante residual ou formulação de teste exemplificadora interferisse com as medições subsequentes. O preservativo foi colocado sobre uma lâmina de vidro, alisado para remover rugas, e preso ao equipamento de teste de atrito FORCEBOARD usando um grampo de fixação. Uma seringa foi usada para medir 0,5 ml da solução de teste exemplificadora (ou de outras amostras comparativas como água ou saliva humana) sobre a superfície do preservativo junto à parte frontal do FACEBOARD (mais distante o motor). Uma segunda camada de preservativo foi, então, presa ao redor de um dedo enluvado, e o dedo coberto moveu-se para baixo da superfície do FORCEBOARD (em direção ao motor) enquanto uma força alvo vertical de 3N era aplicada. Esse movimento foi repetido de 6 a 10 vezes para cada medição de réplica. Coeficientes de atrito (a uma força vertical de 2,9 a 3,1 N) foram calculados pelo software FORCEBOARD Analyzer (Industrial Dynamics, Suécia). Exceto onde especificado em contrário, três réplicas para cada exemplo foram medidas e o coeficiente de atrito médio foi relatado nas Tabelas 4A, 4B, 4C, 4E, 4F, e 4J. Um baixo valor de coeficiente de atrito é mais escorregadio sendo, assim, uma propriedade desejável para tratar xerostomia.

[079]Todas as formulações exemplificadoras testadas apresentaram um desempenho melhor que a água. A adição de polímeros como hidróxi propil gomas guar (JAGUAR), goma de xantana ou carragenana (ou combinações) pode melhorar ainda mais a lubrificação de emulsões em comparação com controles que não contêm polímero. A adição de mais polímero também resulta em melhores propriedades

de lubrificação. Um teor de óleo mais alto também melhora as propriedades de lubrificação de formulações exemplificadoras. Dentre os polímeros, os polímeros de hidróxi propil goma guar (JAGUAR) proporcionaram o maior efeito de lubrificação para as formulações exemplificadoras testadas.

Tabela 4A. Exemplos - EX.1 a EX.6

Fase aquosa	EX.1	EX.2	EX.3	EX.4	EX.5	EX.6
PBW 2	-	67,3	67,3	66,5	66,3	67,0
Água	67,4	-	-	-	-	-
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Goma de xantana 2	0,1	0,2	-	-	-	-
Goma de xantana 3	-	-	0,2	-	0,2	0,5
Sílica Pirolisada	-	-	-	1,0	1,0	-
Geogard ECT	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas
% de fase aquosa total:	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0
Fase oleosa						
Óleo MCT	9,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
POLYALDO 10-1-S	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Ácido oleico	1,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
% de fase oleosa total:	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Viscosidade						
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	2,22	3,61	2,10	0,62	6,19	5,80
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	0,97	1,45	1,01	0,35	2,70	2,51
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	0,41	0,57	0,48	0,18	1,14	1,06
Coeficiente de atrito:	0,25	0,22	0,22	0,22	0,20	0,16

Tabela 4B. Exemplos - EX.7 a EX.10

Fase aquosa	EX.7	EX.8	EX.9	EX.10
PBW 1	56,8	57,0	46,8	47,0
Glicerina	15,0	15,0	25,0	25,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0
Goma guar HP 2	0,3	-	0,3	-
Geogard ECT	1,0	1,0	1,0	1,0
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas
% de fase aquosa total:	78,0	78,0	78,0	78,0
Fase oleosa				
Óleo MCT	18,0	18,0	18,0	18,0

POLYALDO 10-1-S	0,6	0,6	1,0	1,0
POLYALDO 6-2-S	1,4	1,4	1,0	1,0
Ácido oleico	2,0	2,0	2,0	2,0
% de fase oleosa total:	22,0	22,0	22,0	22,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Viscosidade				
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	7,38	2,06	2,63	1,92
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	3,98	1,04	1,31	0,98
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	2,04	0,44	0,69	0,44
Coeficiente de atrito:	0,11	0,21	0,10	0,18

Tabela 4C. Exemplo comparativo EX.C.1 e exemplos EX.11 a EX.15

Fase aquosa	EX.C. 1	EX.11	EX.12	EX.13	EX.14	EX.15
PBW 1	67,0	66,5	66,5	66,5	66,5	66,5
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Aloe vera	-	-	-	-	0,01	-
Goma guar HP 1	-	0,5	-	-	-	-
Goma guar HP 2	-	-	0,5	-	-	-
Goma guar natural	-	-	-	0,5	-	-
PVP K 25	-	-	-	-	0,5	-
Goma de xantana 1	-	-	-	-	-	0,5
Geogard 221	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas
% de fase aquosa total:	88,0	88,5	88,0	88,0	88,0	88,0
Fase oleosa						
Óleo MCT	9,0	9,0	10,0	10,0	9,0	9,0
POLYALDO 10-1-S	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Ácido oleico	1,0	1,0	-	-	1,0	1,0
% de fase oleosa total:	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Viscosidade						
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	2,91	5,09	11,53	13,95	NT	9,89
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	1,28	2,91	5,13	6,28	NT	3,92
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	0,58	1,50	2,16	2,65	NT	1,54
Coeficiente de atrito:	0,28*	NT	0,10*	0,09*	NT	0,19*

NT = não testado

* n (réplicas) para teste de atrito = 2

Tabela 4D. Exemplos EX.16 a EX.21 (sem teste de viscosidade)

Fase aquosa	EX.16	EX.17	EX.18	EX.19	EX.20	EX.21
PBW 1	66,5	66,5	66,5	67,0	66,5	66,5
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Aloe vera	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Goma arábica	0,5	-	-	-	-	-
HPMC 1	-	0,5	-	-	-	-
MC	-	-	0,5	-	-	-
HEC	-	-	-	-	0,5	-
HPMC 2	-	-	-	-	-	0,5
Geogard 221	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas
% de fase aquosa total:	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0
Fase oleosa						
HPC	-	-	-	0,5	-	-
Óleo MCT	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
POLYALDO 10-1-S	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Ácido oleico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
% de fase oleosa total:	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Total	100,0	100,0	100,0	99,5	100,0	100,0

Tabela 4E. Exemplos EX.22 a EX.27

Fase aquosa	EX.22	EX.23	EX.24	EX.25	EX.26	EX.27
PBW 1	66,5	66,5	66,5	66,5	66,5	66,5
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Aloe vera	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Carragenina lota	-	-	-	0,5	-	-
Goma gelana	0,5	-	-	-	-	-
Amido alimentício	-	0,5	-	-	-	-
Amilopectina	-	-	0,5	-	-	-
Ácido poliacrílico	-	-	-	-	0,5	-
Goma guar catiônica	-	-	-	-	-	0,5
Geogard 221	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas
% de fase aquosa total:	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0
Fase oleosa						
Óleo MCT	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0

POLYALDO 10-1-S	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Ácido oleico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
% de fase oleosa total:	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Viscosidade						
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	12,45	1,84	1,48	7,22	NT	5,75
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	7,09	1,00	0,81	3,44	NT	2,40
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	4,23	0,52	0,44	1,54	NT	1,05
Coeficiente de atrito:	NT	NT	NT	0,18*	NT	NT

* n (réplicas) para teste de atrito = 2

Tabela 4F. Exemplos EX.28 a EX.35

Fase aquosa	EX. 28	EX. 29	EX. 30	EX. 31	EX. 32	EX. 33	EX. 34	EX. 35
PBW 1	66,5	56,5	-	-	66,8	66,5	67,5	67,5
PBW 2	-	-	66,5	51,3	-	-	-	-
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Sorbitol	-	-	-	5,0	-	-	-	-
Aloe vera	0,01	-	-	-	0,01	0,01	-	-
POLYALDO 10-1-O	-	-	-	1,0	-	1,0	1,0	-
MEGA-9	-	-	1,3	-	1,0	-	-	1,0
Goma guar HP 1	-	0,3	0,5	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Goma de xantana 1	-	0,3	-	-	-	-	-	-
Goma de xantana 3	-	-	-	0,2	-	-	-	-
Sílica Pirolisada	-	-	-	1,0	-	-	-	-
Geogard ECT	-	1,0	1,0	0,5	1,0	1,0	-	-
Geogard 221	1,0	-	-	-	-	-	-	-
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	-	-	-	-
% de fase aquosa total:	87,5	78,0	89,3	79,0	89,3	89,0	89,0	89,0
Fase oleosa					-	-	-	-
EC	0,5	-	-	-	-	-	-	-
Óleo MCT	9,0	18,0	-	20,0	9,0	9,0	9,0	9,0
Hard Veggie Oil	-	-	9,0	-	-	-	-	-
POLYALDO 10-1-S	1,6	1,6	-	-	-	-	-	-
POLYALDO 6-2-S	0,4	0,4	0,7	1,0	0,7	1,0	1,0	1,0
Ácido oleico	1,0	2,0	1,0	-	1,0	1,0	1,0	1,0
% de fase oleosa total:	12,5	22,0	10,7	21,0	10,7	11,0	11,0	11,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Viscosidade								
taxa de cisalhamento = 1/s	2,30	12,69	11,14	8,58	8,72	22,58	NT	NT

Pa.s								
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	1,12	5,84	5,94	3,63	4,30	8,87	NT	NT
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	0,51	2,53	2,88	1,51	2,10	3,52	NT	NT
Coeficiente de atrito:	NT	0,13	NT	NT	NT	NT	NT	NT

Tabela 4G. Exemplos EX.36 a EX.41

Fase aquosa	EX.36	EX.37	EX.38	EX.39	EX.40	EX.41
PBW 2	51,5	51,5	51,5	51,5	66,5	66,5
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	10,0	10,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Sorbitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Goma de xantana 3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Geogard ECT	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
% de fase aquosa total:	78,0	78,0	78,0	78,0	88,0	88,0
Fase oleosa						
EC	-	0,45	0,9	0,18	0,5	-
Óleo MCT	18,0	17,6	17,1	17,8	8,6	9,0
POLYALDO 10-1-S	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Ácido oleico	2,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0
% de fase oleosa total:	22,0	22,0	22,0	22,0	12,0	12,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Viscosidade						
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	8,29	10,09	10,11	9,44	7,60	5,15
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	3,42	4,14	4,06	3,89	3,22	2,20
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	1,38	1,70	1,64	1,59	1,31	0,94

Tabela 4H Exemplos EX. 42 A EX. 48

Fase aquosa	EX.42	EX.43	EX.44	EX.45	EX.46	EX.47	EX.48
KH_2PO_4	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
K_2HPO_4	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16	0,16
$CaCl_2$*2H2O	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04
Água	56,2	51,2	46,2	51,2	50,2	43,0	57,6
Glicerina	15,0	15,0	15,0	20,0	15,0	20,0	20
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	10,0	5
Eritritol	10,0	10,0	10,0	5,0	10,0	13,0	-

Goma de xantana 3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Sorbitol	-	-	-	-	-	-	2,5
CPC	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
% de fase aquosa total:	87,0	82,0	77,0	82,0	82,0	86,8	87,0
Fase oleosa							
Metil parabeno	-	-	-	-	0,2	0,20	-
EC	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Óleo MCT	10,0	15,0	20,0	15,0	15	10,0	10,0
POLYALDO 10-2-P	1,8	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6	
POLYALDO 10-1-S	-	-	-	-	-	-	1,4
POLYALDO 6-2-S	0,2	0,4	0,4	0,4	0,2	0,4	0,6
Vitamina E	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
% de fase oleosa total:	13,0	18,0	23,0	18,0	18,0	13,2	13,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Viscosidade							
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	26,69	34,24	38,4	34,82	17,67	17,1	
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	10,37	13,03	14,37	14,31	6,89	6,9	
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	3,78	4,69	5,1	5,15	2,57	2,9	

Tabela 4I Exemplos EX.49 - EX. 50 com aminoácido glicina

Fase aquosa	EX.49	EX.50
KH2PO4	0,06	0,06
K2HPO4	0,16	0,16
CaCl2*2H2O	0,03	0,03
Água	53,7	52,7
Glicerina	15	20
Xilitol	10	10
Aloe vera	1	-
Goma de xantana 3 (KELTROL SF)	0,5	-
Glicina (aminoácido)	2	4
Goma guar HP 1 (JAGUAR 60-HP)	-	0,5
% de fase aquosa total:	82,5	87,5
Fase oleosa		
Metil parabeno	0,20	0,20
Óleo de MCT (triglicerídeos de cadeia média) (NEOBEE M-5)	15,0	10,0
POLYALDO 10-2-P	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,2	0,2
Vitamina E (acetato de tocoferol)	0,5	0,5
% de fase oleosa total:	17,50	12,50

Total	100,0	100,0
Viscosidade		
taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	12,05	17,25
taxa de cisalhamento = 3,16/s Pa.s	5,03	7,09
taxa de cisalhamento = 10/s Pa.s	2,09	2,88

Tabela 4J. Exemplos de controle e exemplos comparativos disponíveis comercialmente para o teste de coeficiente de atrito

Exemplo:	Água	Saliva humana	TOOTHETTE	AQUORAL	LUBRICITY
Coeficiente de atrito:	0,46	0,21	0,19	0,11	0,09
N (réplicas)	7	2	3	3	3

Teste de estabilidade

[080]Espessantes poliméricos específicos foram adicionados para fornecer mucoadesão, lubricidade e aderência (de longa duração). Alguns espessantes poliméricos forneceram compatibilidade de emulsão e estabilidade física aprimoradas. As formulações exemplificadoras não se separaram em fases nas fases oleosa e aquosa após o aquecimento a temperaturas superiores a 60°C ou após congelamento. A estabilidade física foi indicada pela ausência de separação de fases após os ciclos de centrifugação, o que indicou melhor potencial para vida útil a longo prazo. Os dados mostrados na Tabela 5 indicam que a estabilidade à temperatura ambiente não garante necessariamente estabilidade à temperatura elevada ou a condições de congelamento/descongelamento/centrifugação. Formulações que passam por 3 ciclos de congelamento/descongelamento/centrifugação e que têm estabilidade à alta temperatura pelo menos superior a 60°C são preferenciais.

Procedimento de teste à alta temperatura:

[081]Quantidades de formulação exemplificadora de 10 e 20 ml foram colocadas em frascos de vidro e aquecidas, começando a 55°C. Observações visuais de separação de fases foram registradas após um tempo mínimo de equilíbrio de 30 minutos na temperatura alvo. A temperatura foi, então, aumentada em incre-

mentos de 5°C e as formulações foram deixadas reequilibrar durante 30 minutos na nova temperatura elevada, antes da avaliação visual de separação de fases. A temperatura foi aumentada até 90°C. A temperatura relatada para cada exemplo foi a temperatura na qual a formulação mostrou separação de fases. É preferencial que as formulações possam sustentar a estabilidade (não separadas em fases) em temperaturas mais altas.

Procedimento de teste de estabilidade em congelamento/descongelamento/centrifugação:

[082]As quantidades de formulação exemplificadora de 10 ml foram colocadas em tubos de centrifugação cônicos de 15 ml. As formulações exemplificadoras foram armazenadas a -15°C durante um período mínimo de 2 horas (tipicamente de um dia para o outro). Uma vez congeladas, as formulações foram descongeladas à temperatura ambiente durante um período mínimo de 2 horas antes da centrifugação a 1.750 RCF (força centrífuga relativa) durante 15 minutos. As avaliações de separação de fases das formulações foram realizadas após cada ciclo de centrifugação de 15 minutos a 1.750 RCF.

Procedimento de teste de estabilidade à alta temperatura:

[083]Formulações exemplificadoras foram armazenadas à temperatura ambiente durante um período mínimo de 1 mês e, então, avaliadas quanto à separação de fases. A separação de fases indicou instabilidade.

Tabela 5. Impacto de espessante polimérico sobre a estabilidade da formulação

Exemplo	Espessante usado	Viscosidade Cps (taxa de cisalhamento a 1/s)	Alta temperatura Estabilidade	Estabilidade em congelamento/descongelamento/ centrifugação	Estabilidade à temperatura ambiente após 1 mês	Estabilidade à temperatura ambiente após meses adicionais
EX.C. 1 (controle)	Nenhuma	2.905	75°C	< 1 ciclo	Sim	9 meses

EX.11	Goma guar HP 1	5.091	90°C	> 3 ciclos	Sim	9 meses
EX.13	Goma guar natural	NT	90°C	> 3 ciclos	Sim	8 meses
EX.14	PVP K25	NT	65°C	< 1 ciclo	Não	n/a
EX.15	Goma de xantana 1	9.892	90°C	> 3 ciclos	Sim	8 meses
EX.16	Goma arábica	NT	65°C	< 1 ciclo	Não	n/a
EX.17	HPMC 1	NT	60°C	< 1 ciclo	Não	n/a
EX.18	MC	NT	65°C	< 1 ciclo	Não	n/a
EX.19	HPC	NT	70°C	< 1 ciclo	Não	n/a
EX.20	HEC	NT	65°C	< 1 ciclo	Não	n/a
EX.21	HPMC 2	NT	60°C	< 1 ciclo	Não	n/a
EX.22	Goma gelana	12.450	85°C	< 1 ciclo	Sim	n/a
EX.23	Amido alimentício	1.838	70°C	< 1 ciclo	Sim	n/a
EX.24	Amilopectina	1.478	65°C	< 1 ciclo	Sim	8 meses
EX.25	Carrageninа	7.222	55°C	> 3 ciclos	Sim	n/a
EX.26	Ácido poliacrílico	NT	55°C	< 1 ciclo	Sim	8 meses
EX.27	Goma guar catiônica	5.750	60°C	< 1 ciclo	Sim	8 meses
EX.28	EC	2.302	85°C	< 2 ciclos	Não	n/a

[084]A sílica pirolisada de grau alimentício (Evonik A300) é útil para modular a reologia para se obter uma aspersão do tipo nebulização seja sozinha ou em combinação com os espessantes estabilizantes mencionados. Quando usada em níveis mais altos, ela melhora a estabilidade da emulsão, conforme demonstrado por ciclos de congelamento/descongelamento/centrifugação ciclismo e é resistente ao calor (alta temperatura de fusão). Consulte a Tabela 6A. Em um nível de 1% de uso, a formulação do EX. 4 é mais resistente ao ciclo de congelamento/descongelamento/centrifugação, em comparação com uma formulação similar como a do EX.3, mas na qual um baixo teor (0,2%) de espessante de baixo peso molecular (goma de xantana 3: KELTROL SF) é usado. Quando a goma de xantana de baixo peso molecular 3 (KELTROL SF) é combinada com sílica pirolisada, a formulação do EX.5 torna-se estável a 3 ciclos de congelamen-

to/descongelamento/centrifugação. Todas essas três formulações possibilitam uma liberação por aspersão do tipo nebulização a partir do aspersor com bomba não pressurizado descrito. O uso de uma quantidade maior (0,5%) da goma de xantana de baixo peso molecular 3 também resulta em uma formulação estável EX.6, mas resulta em uma liberação de aspersão por jato. Quando se compara o EX.2 e o EX.3, o uso de um baixo teor (0,2%) de goma de xantana de alto peso molecular 2 (KELTROL Advanced) mostra ser mais estável ao ciclo de congelamento/descongelamento/centrifugação do que o uso de goma de xantana de baixo peso molecular no mesmo teor, mas o polímero de peso molecular mais alto resulta em uma liberação de aspersão por jato. Combinações dos espessantes preferenciais (com peso molecular variado) e de sílica pirolisada podem ser otimizadas para fornecer tanto estabilidade como propriedades mais desejáveis para aplicação por aspersão. Os exemplos comparativos EX.40 e EX.41 de modo similar mostram que a adição de etil celulose à formulação pode produzir uma formulação com uma viscosidade mais alta, mas com um padrão de aspersão mais amplo (tipo nebulização) quando dispensada a partir do mesmo aplicador simples de aspersão por bomba.

Tabela 6A. Capacidade de aspersão para os exemplos selecionados

Fase aquosa	EX.2	EX.3	EX.4	EX.5	EX.6
PBW 2	67,3	67,3	66,5	66,3	67,0
Glicerina	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Goma de xantana 2	0,2	-	-	-	-
Goma de xantana 3	-	0,2	-	0,2	0,5
Sílica Pirolisada	-	-	1,0	1,0	-
Geogard ECT	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas	2 gotas
% de água total:	88,0	88,0	88,0	88,0	88,0
Fase oleosa					
Óleo MCT	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
POLYALDO 10-1-S	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Ácido oleico	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
% de óleo total:	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Alta temperatura Estabilidade em °C	85	80	85	90	90

Viscosidade a taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	3,61	2,10	0,62	6,19	5,80
Congelamento/descongelamento/centrifugação Ciclos de estabilização	< 2	< 1	< 2	< 3	< 3
Capacidade de aspersão por nebulização	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO

Tabela 6B. Capacidade de aspersão para os exemplos selecionados

Fase aquosa	EX.30	EX.31	EX.40	EX.41
PBW 2	66,5	51,3	66,5	66,5
Glicerina	15,0	15,0	10,0	10,0
Xilitol	5,0	5,0	5,0	5,0
Sorbitol	-	5,0	5,0	5,0
POLYALDO 10-1-O	-	1,0	-	-
MEGA-9	1,3	-	-	-
Goma guar HP 1	0,5	-	-	-
Goma de xantana 3	-	0,2	0,5	0,5
Sílica Pirolisada	-	1,0	-	-
Geogard ECT	1,0	0,5	1,0	1,0
Hortelã pimenta	2 gotas	2 gotas	-	-
% de água total:	89,3	79,0	88,0	88,0
Fase oleosa				
EC	-	-	0,5	-
Óleo MCT	-	20,0	8,6	9,0
Hard Veggie Oil	9,0	-	-	-
POLYALDO 10-1-S	-	-	1,6	1,6
POLYALDO 6-2-S	0,7	1,0	0,4	0,4
Ácido oleico	1,0	-	1,0	1,0
% de óleo total:	10,7	21,0	12,0	12,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0
Alta temperatura Estabilidade em °C	60	80	90	90
Viscosidade a taxa de cisalhamento = 1/s Pa.s	11,14	8,58	7,60	5,15
Congelamento/descongelamento/centrifugação Ciclos de estabilização	< 3	< 3	< 3	< 3
Capacidade de aspersão por nebulização	NÃO	NÃO	SIM	NÃO

Método de teste de retenção de hidratação *in vitro* (análise termogravimétrica)

[085]Um analisador termogravimétrico LECO (TGA) foi usado para deter-

minar a porcentagem de perda de peso de amostras para simular retenção de umidade de 4 horas na cavidade bucal. Nesse teste in vitro, rosbife fatiado cru com aproximadamente 6 mm de espessura foi usado para imitar o tecido mole. Um puncionador de biópsia circular de 1 cm de diâmetro foi usado para criar amostras de corte de tecido em formato de disco a partir da fatia de rosbife cru. Essas amostras foram pré-pesadas e, então, revestidas por imersão das amostras de tecido em um dos produtos para alívio de xerostomia disponíveis comercialmente, formulações exemplificadoras, ou matérias-primas (somente óleo). Uma amostra de rosbife não revestida também foi analisada como um controle. Aproximadamente 0,2 g de material de teste foi pesado em um recipiente de análise forrado com folha metálica e colocado no analisador termogravimétrico TGA LECO. Os Exemplos foram, então, mantidos à temperatura corporal (37°C) por 4 horas, e a porcentagem (%) de perda de voláteis (água) foi registrada após essa etapa. Em seguida, a temperatura foi aumentada para queimar todos os materiais voláteis e obter a fração de peso total. O peso de voláteis perdidos após 37°C no período estabelecido de 4 horas foi dividido pelos voláteis totais e expresso como uma porcentagem (%) de voláteis totais perdidos em 4 horas. A tabela a seguir mostra os detalhes do perfil de tempo/temperatura usado para executar o programa no analisador termogravimétrico TGA LECO.

Tabela 7. Programa TGA LECO

PARÂMETRO	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3
Cobertura	Não	Não	Não
Temperatura inicial °C	25	37	95
Temperatura final °C	37	95	115
Taxa de rampa	1	5	1
Tempo de rampa: horas: minutos	00:12	00:11	00:20
Tempo de retenção: horas: minutos	04:00	04:00	04:00
Tempo Total: horas: minutos	04:12	04:11	04:20
Tempo máximo: horas: minutos	04:20	04:20	04:20
Atmosfera	Ar	Ar	Ar
Taxa de fluxo	MEIO	Média alta	Média alta
Janela	3	3	3

Resumo dos resultados do teste de retenção de hidratação *in vitro*

[086]Os dados para produtos comercialmente disponíveis e formulações exemplificadoras, bem como matérias-primas selecionadas estão resumidos na Tabela 8 abaixo. Todos os produtos comerciais de aspersão que são à base de água tiveram uma perda média de água em 4 horas a 37°C maior que 65%. A maioria das formulações exemplificadoras mostrou desempenho superior com menos de 65% de perda de água após 4 horas a 37°C. A maioria das formulações desejáveis têm uma perda de água menor que 60%.

Tabela 8. Resultados do teste de retenção de hidratação *in vitro*

Exemplo/ Material de teste	N	% média de voláteis totais perdidos em 4 horas a 37°C	Mínimo % de voláteis perdidos	Máximo % de voláteis perdidos
Controle - não revestido	42	80,9	67,3	92,7
AQUORAL	24	43,4	23,6	73,6
LUBRICITY	3	70,0	68,5	70,9
100% de óleo de oliva	9	67,9	41,6	89,3
100% de óleo OGT	3	68,9	63,8	75,2
100% de óleo MCT	3	69,8	68,6	71,8
95% de óleo de oliva + 5% de sílica pirolisada A300	3	44,4	39,9	49,5
EX.C. 1	3	51,6	46,2	60,5
EX.1	3	56,1	54,7	57,9
EX.25	3	56,8	51,1	62,8
EX.33	3	61,0	58,8	64,0
EX.29	3	61,3	56,5	63,8
EX.5	3	62,1	57,4	67,6
EX.30	6	66,3	57,1	73,2
EX.42	3	51,6	44,3	58,7
EX.43	3	52,4	49,6	51,9
EX.44	3	51,5	49,5	53,0
EX.45	3	55,3	50,4	53,0

Método de teste de resistência à remoção por dissolução a curto prazo

[087]O método de teste a seguir foi usado para simular a remoção por dissolução de formulações exemplificadoras de superfícies bucais humanas. Um substrato de teste foi criado; pelo uso de cupons de teste LEXAN transparentes e retangula-

res de resina de policarbonato (13 cm x 5 cm, 0,74 mm de espessura; disponível junto à AeroMat Plastics, de Burnsville, MN, EUA). Esse material foi usado como substrato de teste porque tem propriedades de superfície similares à pele humana. Os cupons foram preparados mediante a criação de uma grade com quadrados de 1 cm × 1 cm no lado traseiro (lado não revestido) para auxiliar na visualização final. Os Exemplos EX.36, EX.37, EX.38, e EX.39 foram tingidos pela adição de 2 gotas de corante alimentar azul (McCormick Food Color and Egg Dye) a 20 ml de cada formulação exemplificadora. Um aplicador de revestimento por faca com ajuste de vão de 0,5 mm foi usado para revestir a superfície do cupom de teste com as formulações exemplificadoras. Um chumaço de espuma foi, então, utilizado para remover o material em excesso e criar camadas quadradas precisas de 2 cm x 2 cm de formulação exemplificadora alinhadas sobre a grade. O cupom foi mantido verticalmente ao longo da borda longa superior do cupom e repetidamente submerso em um banho de água grande à temperatura ambiente (22°C +/- 2°C). Cada movimento descendente resultou em total submersão do cupom. Cada movimento ascendente removeu totalmente o cupom do banho de água. Cada movimento descendente ou ascendente foi realizado continuamente ao longo de 1 segundo, de modo que um ciclo completo de submersão/remoção durasse aproximadamente 2 segundos. A resistência à remoção por dissolução de cada formulação exemplificadora foi determinada pela contagem do número de submersões necessárias para remover pelo menos 75% do revestimento da área original de 2 cm x 2 cm revestida. Quatro réplicas foram executadas para cada formulação exemplificadora e os dados dos resultados são mostrados na Tabela 9. Os resultados demonstram que concentrações crescentes de etil celulose exigiram mais submersões para lavar o cupom (aumentando a resistência à remoção por dissolução) e, portanto, devem ter melhor retenção na cavidade bucal.

Tabela 9. Resultados de teste de resistência à remoção por dissolução a curto

prazo

Exemplo	EX.36	EX.37	EX.38	EX.39
% de teor EC	0	0,45	0,9	0,18
Número médio de ciclos de submersão para remover por dissolução > 75%	19,0	43,8	52,3	28,8
Padrão desvio	4,2	5,7	5,7	6,1

Método de teste de resistência à remoção por dissolução a longo prazo (com saliva artificial)

[088]O método de teste a seguir foi usado para demonstrar a presença substantiva (substantividade) a longo prazo de revestimentos de várias composições, quando embebidos em um grande volume de saliva artificial. Uma lâmina para microscópio em vidro (peça VWR N° 48312-002) é pesada ou tarada antes da aplicação de uma pequena quantidade (aproximadamente 0,2 grama) de material de amostra até a extremidade da lâmina em vidro na direção oposta à extremidade áspera usada para identificação e para segurar a lâmina. O material é, então, revestido uniformemente espalhando-se o material sobre uma área de 1” x 1” (2,5 cm x 2,5 cm) na borda da lâmina com o uso de um dedo enluvado. A quantidade de material aplicado como revestimento sobre a lâmina é, então, quantificada mediante pesagem da lâmina revestida. A quantidade aplicada de material deve ser de 0,04 grama +/- 0,005 grama

[089]A borda da lâmina revestida é, então, completamente imersa em um volume suficiente (50 ml) de saliva artificial (composição na Tabela 1D) e deixada em descanso sem interferências na posição vertical. A lâmina é removida da saliva artificial em 30 minutos, 1 hora e 2 horas. Observações visuais da presença/ausência da amostra revestida são registrados naqueles pontos no tempo.

Tabela 10. Resultados de teste de resistência à remoção por dissolução a curto prazo

Amostra	Peso revestido	Observação em 5 minutos	Observação em 30 minutos	Observação em 1 h	Observação em 2 h
aspersão BIOTENE	0,042	O produto reveste apenas cerca de 60%	O produto foi essencialmente removido da	Sem alterações a partir de 30	Sem alterações a partir de 1

		da lâmina.	lâmina após 30 minutos de exposição à saliva artificial.	minutos.	hora.
AQUORAL	0,044	Resíduo oleoso amarelado cobrindo o quadrado de 2,5 cm^2 onde o produto foi aplicado.	Resíduo oleoso amarelado cobrindo cerca de 75% do quadrado de 2,5 cm^2. O produto está começando a se acumular em gotas maiores.	Sem alterações a partir de 30 minutos.	Sem alterações a partir de 1 hora.
EX.46	0,044	Resíduo esbranquiçado cobrindo o quadrado de 2,5 cm^2 onde o produto foi aplicado.	Resíduo esbranquiçado cobrindo cerca de 80% do quadrado de 2,5 cm^2. O produto mantém a sua forma revestida.	Resíduo esbranquiçado cobrindo cerca de 75% do quadrado de 2,5 cm^2. Produto começa a correr para a base da lâmina.	O resíduo ainda cobre cerca de 50% do quadrado.

Método de teste de dissolução do biofilme

[090]Esse método utiliza o sistema de ensaio MBEC com alta capacidade de processamento (Innovotech, Calgary, AB Canadá). O método avalia a eficácia de um tratamento na dissolução de biofilme mediante a quantificação da quantidade de biofilme marcado fluorescentemente que permanece sobre os pinos do inoculador MBEC após exposição às condições de tratamento relevantes. O ensaio é similar ao ASTM E2799 12 (*Standard Method for Testing Disinfectant Efficacy against Pseudomonas aeruginosa Biofilm using the MBEC™ Assay)* mas foi modificado para uso com *streptococcus mutans* como o organismo relevante e usado um protocolo modificado para exposição dos biofilmes aos materiais de teste.

Procedimento de ensaio MBEC:

[091]Uma cultura de um dia para o outro de *streptococcus mutans* (ATCC 25175) foi preparada com o uso de uma alça de inoculação estéril para introduzir uma pequena quantidade de solução estoque congelada em 5 ml de caldo BHI em um tubo cônico de 15 ml-. O tubo foi cultivado a 37°C (estático, sem agitação) durante 12 a 16 horas. A densidade da cultura de um dia para o outro é estimada pela medição da turbidez (OD600), e adequadamente diluída para OD600 = 0,01 em meio BHI suplementado com 1% sacarose e 1 uM de dextrano Alexa Fluor® - peso molecular 10.000 (Molecular Probes® PN/D22910) para obter um volume adequado de inóculo para preencher a placa de 96 poços necessária. 150 ul de inóculo são adicionados aos poços apropriados de uma placa de inoculador de biofilme MBEC™ (Innovotech® Panel, poliestireno). Os poços de controle para leituras de fluorescência foram também preenchidos com 150 ul de PBS ou meio de BHI+1% sacarose sem bactérias. A tampa do inoculador MBEC (com pinos posicionados para serem submersos em cada poço) é colocada sobre a placa inoculada. A placa é envolta em parafilme e incubada em um recipiente plástico vedado que é umedecido forrando-se o fundo do recipiente plástico com uma toalha de papel úmida (37°C, agitação a 250 RPM). Um biofilme foi deixado se formar sobre os pinos durante 4 horas antes da exposição dos biofilmes à formulação exemplificadora. Neste ensaio modificado, os biofilmes cultivados sobre os pinos foram expostos 3 vezes às formulações exemplificadoras durante o ensaio, em 4, 7 e 24 horas após o inóculo. A exposição às formulações exemplificadoras foi realizada como um ciclo de tratamento com etapas de lavagem adicionais em saliva e água. O tratamento ocorreu por transferência dos pinos para várias placas de 96 poços preenchidas com 150 µl/poço de formulações exemplificadoras ou 150 ul/poço de saliva artificial ou água.

[092]Etapas de ciclo de tratamento (realizadas em 4, 7, e 24 horas)

1) 2 minutos de exposição aos materiais de teste (150 ul/poço) - TA - sem agitação)

2) 7 minutos de exposição à saliva artificial (150 ul/poço) 37°C, agitação)

3) 10 minutos de exposição a água estéril (150/poço) 37°C, agitação)

[093]Após enxágue com água, os pinos foram devolvidos para uma placa de 96 poços preenchida com meio de cultivo (BHI+1% sacarose+1 uM dextrano Alexa Fluor® 488 peso molecular 10.000) e devolvidos à incubadora para permitir acúmulo de biofilme adicional até o próximo tratamento ou até o término do período final de cultivo. Após o último ciclo de exposição ao tratamento (em 24 horas após a inoculação), os pinos foram incubados em meio de cultivo por um período adicional de 4 horas antes de transferir os pinos MBEC para uma placa de lavagem final por 1 minuto (contendo 150 ul de água estéril por poço, agitação a 37°C para enxágue final), e, então, para uma placa de 96 poços (placa preta, adequada para quantificação por fluorescência em um leitor de placas) preenchida com 150 ul/poço de 50 U/ml de dextranase (de Penicillum sp., Sigma® D4668 -1KU), 0,2 M de acetato, pH 5,5. Os pinos foram incubados nos poços com solução de extração mediante agitação a 250 RPM a 37°C por 30 minutos. A placa foi, então, colocada em um banho de água de sonicação por pelo menos 1 hora à temperatura ambiente para eluir o biofilme acumulado dos pinos na solução de dextranase/acetato. Após a sonicação, a fluorescência em cada poço é lida em um leitor de placa de fluorescência (excitação = 488 nm, emissão = 525 nm). Réplicas de 4 a 8 placas por tratamento foram executadas.

Resultados de método de teste de dissolução do biofilme

[094]A Tabela 11 mostra a leitura de fluorescência relativa média para cada tratamento com formulação exemplificadora. Um valor baixo mostra maior atividade de dissolução de biofilme do que um valor alto. Os valores são relatados como fluorescência relativa (%) normalizada para o valor de fluorescência médio para poços contendo água estéril como controle negativo de tratamento. Para fins de consistência, cada placa MBEC foi executada com a replicação adequada de poços de tratamento com água estéril. Os dados são normalizados com controles de água

executados na mesma placa de 96 poços. Um valor-p I atribuído a cada amostra em comparação à água foi calculado com o uso do teste t de Student (unicaudal, não pareado).

[095]O enxaguatório bucal PERIDEX (0,12% em peso de gluconato de clorexidina, 3 M Health Care, St. Paul, Minn., EUA) foi usado como um controle de tratamento positivo e espera-se que não mostre acúmulo de biofilme. O enxaguatório bucal para xerostomia BIOTENE foi usado como um exemplo comparativo de produto disponível comercialmente, usado no tratamento de xerostomia (disponível junto à GlaxoSmithKline Consumer Healthcare L.P., Moon Township, PA, EUA; os ingredientes incluem: água purificada, propileno glicol, xilitol, hidrolisado de amido hidrogenado, Poloxâmero 407, hidróxi etil celulose, benzoato de sódio, flavorizante (óleo de hortelã), ácido benzoico, fosfato dissódico, gluconato de zinco, lactoferrina, lisozima, lactoperoxidase, tiocianato de potássio, gel de aloe vera, lactato de cálcio, glicose oxidase).

Tabela 11. Resultados do teste de dissolução do biofilme

Controle Exemplo	Placa /Experimento	Poços de réplica (N)	Fluorescência absoluta média	Fluorescência relativa normalizada (%)	Valor-P (diferente de água)
Água	1	8	14.356	100	n/a
PERIDEX	1	8	464	3	0,04
Enxaguatório BIOTENE	1	8	38.582	269	0,02
EX.33	1	8	851	6	0,05
EX.C. 1	1	8	900	6	0,14
EX.32	1	8	971	7	0,05
EX.30	1	8	486	3	0,04
Água	2	4	28.903	100,0	n/a
PERIDEX	2	4	1.033	3,6	0,1
Enxaguatório BIOTENE	2	4	16.416	56,8	0,19
EX.34	2	4	1.400	4,8	0,08
EX.35	2	4	1.038	3,6	0,08

Método de medição de dureza em dentes bovinos

Preparação de lasca de esmalte e procedimento de polimento:

[096]O esmalte de incisivos bovinos foi cortado em lascas de aproximada-

mente 4,5 mm x 4,5 mm e envasado em um molde de anel fundido de 2,54 cm (1 polegada) de diâmetro com resina acrílica. A lasca de esmalte foi virada para cima. A lasca de esmalte envasada foi lixada com papel de lixa grana 120 para expor a lasca de esmalte. O lado do esmalte foi triturado a úmido com papel de lixa grana 600 (rotação em sentido anti-horário, 150 rpm, pressão de 10 libras) durante 30 segundos. A direção da roda foi invertida e o polimento repetido por mais 30 segundos. A direção da roda foi invertida novamente e o polimento repetido por mais 30 segundos. Os corpos de prova foram examinados para assegurar que as amostras foram lixadas por coleto (que todos os cantos foram expostos) antes de prosseguir para a etapa de polimento.

[097]Para a etapa de polimento a placa de papel de lixa foi removida e substituída pela placa de polimento de 9 mícrons e algumas gotas de fluido de polimento adicionadas à placa. O tempo de polimento foi definido para quatro minutos, a 130 rpm, rotação em sentido horário com 10 libras de pressão. As amostras foram polidas e limpas com chumaços de algodão embebidos em uma mistura 1:3 de MURPHY OIL SOAP (disponível junto à Colgate Palmolive Company of New York, Nova Iorque, EUA) em água deionizada, então enxaguadas cuidadosamente com água deionizada. As amostras foram examinadas para verificar se estavam adequadamente polidas (um brilho imperfeito sem áreas não polidas visíveis). Se as amostras não estavam completamente polidas, essa etapa de polimento era repetida, conforme necessário. A etapa seguinte consistiu em remover a placa de polimento de 9 mícrons e substituí-la pela placa de polimento de 3 mícrons e adicionar algumas gotas de fluido de polimento à placa. O tempo de polimento foi definido para quatro minutos, a 130 rpm, rotação em sentido anti-horário com 10 libras de pressão. As amostras foram polidas e limpas com chumaços de algodão embebidos em uma mistura 1:3 de MURPHY OIL SOAP em água DI, então enxaguadas cuidadosamente com água deionizada. As amostras foram examinadas para verificar se estavam adequadamente polidas (um brilho imperfeito sem

áreas não polidas visíveis). Se as amostras não foram completamente polidas, essa etapa de polimento era repetida, conforme necessário. A etapa seguinte consistiu em remover a placa de polimento de 3 mícrons e substituí-la pela placa de polimento mestre e adicionar algumas gotas de fluido de polimento 0,02 mícron à placa juntamente com ~50 ml de água DI. O tempo de polimento foi definido para dois minutos, a 120 rpm, rotação em sentido anti-horário com 8 libras de pressão. As amostras foram polidas e limpas com chumaços de algodão embebidos em uma mistura 1:3 de MURPHY OIL SOAP em água deionizada, então enxaguadas cuidadosamente com água DI. As amostras foram examinadas. Se as amostras estavam adequadamente polidas, elas exibiam um brilho quase impecável e o processo de polimento era concluído. Se as amostras não estavam completamente polidas, essa etapa de polimento era repetida, conforme necessário.

Procedimento de desmineralização de lasca de esmalte polida:

[098]A solução de desmineralização foi preparada do seguinte modo. Primeiro, uma solução de ácido DL-láctico “envelhecida” foi preparada deixando a solução de ácido DL-láctico 0,1 M repousar durante pelo menos 50 dias à temperatura ambiente antes do uso, ou durante sete horas em um banho de vapor, a aproximadamente 90°C. Isto é necessário para hidrolisar os polímeros de lactato a monômeros. Em seguida, uma quantidade de 500 ml de solução saturada de HAP (hidróxi apatita)/em solução de ácido DL-láctico envelhecida 0,1 M foi colocada em um béquer com agitação com uma haste de agitação magnética. Uma quantidade de 200 ml de solução CARBOPOL 907 1% foi adicionada ao béquer. Uma quantidade de 50 ml de solução de ácido DL-láctico envelhecida 0,1 M foi adicionada ao béquer. Uma quantidade de 200 ml de água deionizada foi adicionada ao béquer. O pH foi ajustado para 5,0 com NaOH 6N e o volume total foi trazido para 1.000 ml com água DI adicional. O pH foi ajustado, se necessário. A solução final de desmineralização continha: ácido DL-lático 0,1 M, 0,2% CARBOPOL 907, 50% saturado em relação à hidroxiapatita e pH

final 5,0. Colocar 30 ml de solução de desmineralização em um tubo centrífugo de 50 ml e rosquear a tampa sobre ele. Colocar o tubo em uma estufa de processamento ajustada em 37°C durante pelo menos quatro horas ou até que a solução alcance uma temperatura de 37°C. Colocar a amostra bovina polida no tubo de centrifugação de modo que toda a amostra seja imersa na solução de desmineralização. A amostra foi mantida imersa na solução durante vinte e quatro horas a 37°C. Quaisquer bolhas observadas na superfície da amostra foram removidas (desalojadas), por toques leves na lateral do tubo. As amostras foram verificadas periodicamente, com leves toques no tubo para desalojar quaisquer bolhas que eram observadas sobre a superfície do esmalte. Após vinte quatro horas na solução, as amostras foram removidas da solução e enxaguadas três vezes com aproximadamente 150 ml de água desionizada. O excesso de água sobre a superfície do esmalte foi eliminado com o uso da toalha de papel Kim Wipes Delicate Task Wipes. As amostras foram armazenadas em um ambiente úmido no refrigerador até estarem prontas para uso.

[099]As amostras foram tratadas com diferentes materiais líquidos para a desmineralização das amostras de lascas de esmalte. Todos os tratamentos foram executados em triplicata.

[0100]Grupo de tratamento 1 (água DI - controle negativo): Um ml de água DI foi transferido para um pequeno recipiente de mistura de velocidade. A amostra de dente envasada foi colocada no recipiente, e 1 ml de água DI foi transferido para a amostra (garantindo que toda a superfície de lasca de dente bovino estava coberta). Os recipientes de réplica foram tampados e incubados em uma estufa a 37°C por 24 horas. Após 24 horas, as amostras foram removidas, e realizadas as medições de dureza.

[0101]Grupo de tratamento 2 (saliva artificial - controle positivo): Um ml de saliva artificial (Composição na Tabela 1D) foi transferido para um pequeno recipiente de mistura de velocidade. A amostra de dente envasada foi colocada no recipiente, e 1 mL

de saliva artificial foi transferido para a amostra (garantindo que toda a superfície de lasca de dente bovino estava coberta). Os recipientes de réplica foram tampados e incubados em uma estufa a 37°C por 24 horas. Após 24 horas, as amostras foram removidas, e realizadas as medições de dureza.

[0102]Grupo de tratamento 3 (Exemplo 48): Um ml de saliva artificial foi transferido para um pequeno recipiente de mistura de velocidade. A amostra de dente envasada foi colocada no recipiente, e 1 mL do EX.48 foi transferido para a amostra (garantindo que toda a superfície de lasca de dente bovino estava coberta). Os recipientes de réplica foram tampados e incubados em uma estufa a 37°C por 4 horas. Após quatro horas, as amostras foram removidas do recipiente e enxaguadas cuidadosamente com água deionizada. Um ml de saliva artificial foi transferido para cada pequeno recipiente de mistura de velocidade e a amostra de dente envasada foi colocada no recipiente e coberta com 1 ml do EX.48. Os recipientes de réplica foram tampados e colocados na estufa a 37°C por duas horas. Após duas horas, as amostras foram removidas do recipiente e enxaguadas cuidadosamente com água DI. Um ml de saliva artificial foi transferido para um pequeno recipiente de mistura de velocidade e as amostras de dente envasadas foram colocadas novamente no recipiente e cobertas com 1 ml do EX.48. Os recipientes de réplica foram tampados e colocados na estufa a 37°C por mais 18 horas antes de serem removidos e enxaguados cuidadosamente com água DI. Após 24 horas, as amostras foram removidas, e realizadas as medições de dureza. O enxágue foi executado para simular o ato de beber ao longo de um dia.

Medição da dureza

[0103]A dureza de cada amostra foi medida na máquina de microdureza Buehler 5104 com ajuste desses parâmetros, 200 gf (1,96 Newtons), 15 segundos de tempo de permanência, indentador Vickers, potência óptica 20X. A dureza de cada lasca foi medida em 4 pontos em cantos diferentes após desmineralização e remine-

ralização. Dez (10) lascas de esmalte foram usadas para todas as amostras da invenção e comparativas. A dureza média foi relatada em unidades de microdureza Vickers (VHN)

Tabela 12. Resultados de microdureza

Tratamento	Linha de base (Desmineralização) Média	Pós-tratamento (Remineralização) médio	Linha de base Desvio padrão	Desvio padrão de tratamento
Água DI (controle negativo)	38,80	38,64	9,49	9,18
Saliva artificial (controle positivo)	39,27	46,36	9,76	9,20
EX.48	40,29	47,04	9,79	12,40

Modalidades ilustrativas:

1. Composição que compreende:

de 5% em peso a 30% em peso de um ou mais óleos à base de plantas com base no peso total da composição;

de 70% em peso a 95% em peso de uma fase aquosa com base no peso total da composição;

de 0,1% em peso a 5% em peso total de um ou mais tensoativos, com base no peso total da composição, em que o um ou mais tensoativos são selecionados do grupo que consiste em (i) tensoativos não iônicos isentos de óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO), (ii) um tensoativo da fórmula I:

$HOCH_2$-$(CHOH)_n$-$CH_2NR^1R^2$(I)

sendo que R^1 e R^2 são independentemente selecionados do grupo que consiste em um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, $C(O)R^3$, e SO_2R^4; com R^3 e R^4 sendo independentemente selecionados do grupo que consiste em um grupo alquila, um grupo arila e um grupo aralquila; em que n é um número inteiro de cerca de 2 a cerca de 5; e (iii) combinações de tensoativos do grupo tensoativo (i) e do grupo tensoativo (ii);

de 0,05% a 3% em peso de um ou mais modificadores de viscosidade, com base no peso total da composição, em que o modificador de viscosidade é selecio-

nado do grupo que consiste em (i) um modificador de viscosidade polimérico comestível, (ii) um modificador de viscosidade contendo sílica; e (iii) combinações de grupo modificador de viscosidade (i) e de grupo modificador de viscosidade (ii);

sendo que a composição tem um pH de 4,5 a 9,5, a composição é uma emulsão óleo em água (O/A), e a composição é comestível.

2. Composição, de acordo com a cláusula 1, em que o modificador de viscosidade compreende sílica pirolisada presente em uma quantidade não menor que 0,5% em peso com base no peso total da composição.

3. Composição, de acordo com a cláusula 1, em que o um ou mais tensoativos não iônicos isentos de óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO) é um tensoativo de éster de poliglicerol.

4. Composição, de acordo com a cláusula 1, em que o tensoativo compreende o tensoativo de fórmula I, e em que o modificador de viscosidade está presente em uma quantidade não maior que 2% em peso com base no peso total da composição.

5. Composição, de acordo com a cláusula I, em que a fase aquosa é de 75% em peso a 90% em peso com base no peso total da composição.

6. Composição, de acordo com a cláusula 1, em que o um ou mais óleos comestíveis à base de plantas são selecionados dentre: óleo de girassol, óleo de cártamo, óleo de oliva, óleo de coco, óleo de palma, óleo de amendoim (peanut oil), óleo de soja, óleo de linho (*linseed oil*), óleo de semente de colza, óleo de linhaça (flaxseed oil), óleo de cânhamo, manteiga de cacau, óleo de nozes, óleo de milho, óleo de semente de uva, óleo de gergelim, óleo de amendoim (*groundnut oil*), óleo de gérmen de trigo, óleo de semente de algodão, óleo de peixe, óleo de semente de melancia, óleo de limão, óleo de laranja, óleo de cardo, óleo de semente de tomate, óleo de amêndoa, óleo de perila, óleo de canola, óleo de pistache, óleo de avelã e óleo de abacate.

7. Composição, de acordo com a cláusula 1, em que os óleos comestíveis à

base de plantas têm de 10% em peso a 25% em peso com base no peso total da composição.

8. Composição, de acordo com a cláusula 7, em que o um ou mais óleos comestíveis à base de plantas têm de 15% em peso a 22% em peso com base no peso total da composição.

9. Composição, de acordo com a cláusula 1, em que a composição compreende etil celulose como um agente modificador de viscosidade.

10. Composição, de acordo com quaisquer cláusulas 1 a 9, que compreende adicionalmente pelo menos um dentre os seguintes: adoçantes, umectantes, sais minerais, agentes de remineralização, agentes de prevenção de cáries, componentes tamponantes, flavorizantes, agentes conservantes ou combinações dos mesmos.

11. Composição, de acordo com quaisquer cláusulas 1 a 9, que compreende adicionalmente pelo menos um dos seguintes: aloe vera, ácido fólico, ácido hialurônico, ceramidas, betaínas ou triésteres de glicerol oxigenado, vitamina E, vitamina B12, EDTA, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, outros antissépticos, ou combinações dos mesmos.

12. Composição, de acordo com a cláusula 10, em que os conservantes são uma combinação de pelo menos CPC, vitamina E, parabeno.

13. Composição, de acordo com a cláusula 10, em que a composição compreende de 1% em peso a 35% em peso de adoçantes com base no peso total da composição.

14. Composição, de acordo com a cláusula 10, em que a composição compreende de 2,5% em peso a 40%, em peso de umectantes com base no peso total da composição.

15. Composição, de acordo com a cláusula 11, em que a composição não inclui nenhum composto quaternário antimicrobiano.

16. Composição, de acordo com quaisquer cláusulas 1 a 9, em que a com-

posição tem uma viscosidade que a torna útil ou liberável como uma composição atomizável.

17. Composição, de acordo com quaisquer cláusulas 1 a 9, em que a composição permanece fisicamente estável e não se separa em fases aquosa e oleosa quando submetida a condições normais de temperatura ambiente, quando submetida a temperaturas que se aproximam ou ultrapassam o ponto de congelamento da composição e subsequentemente descongelada, ou combinações dos mesmos.

18. Composição, de acordo com quaisquer cláusulas 1 a 9, em que a composição pode prevenir, inibir, interromper, ou qualquer combinação dos mesmos, a formação ou manutenção de um biofilme em uma área colocada em contato com a composição.

19. Composição, de acordo com quaisquer cláusulas 1 a 9, em que a composição pode afetar a perda de hidratação em uma área colocada em contato com a composição.

20. Composição, de acordo com quaisquer cláusulas 1 a 9, em que a composição pode aumentar a lubricidade ou deslizamento de uma área colocada em contato com a composição.

21. Método para prevenir, inibir, interromper, ou qualquer combinação dos mesmos, a formação ou manutenção de um biofilme em um tecido bucal, sendo que o método compreende colocar um tecido bucal em contato com a composição, conforme definida na cláusula 18.

22. Método para reduzir a perda de hidratação em um tecido bucal, sendo que o método compreende

colocar um tecido bucal em contato com uma composição, conforme definida na cláusula 19.

23. Método para afetar a lubricidade ou deslizamento em um tecido bucal, sendo que o método compreende

colocar um tecido bucal em contato com uma composição, conforme definida na cláusula 20.

24. Método para afetar os efeitos de xerostomia, boca seca, ou ambas, sendo que o método compreende colocar um tecido bucal em contato com uma composição, conforme definida em quaisquer cláusulas 1 a 9.

[0104]Dessa forma, as modalidades de composições bucais e métodos de uso são revelados. As implementações descritas acima e outras implementações estão dentro do escopo das reivindicações a seguir. O versado na técnica apreciará que a presente descrição pode ser praticada com outras modalidades que não aquelas apresentadas. As modalidades reveladas são apresentadas para fins ilustrativos e não para limitação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de emulsão óleo em água **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

uma fase oleosa compreendendo:

um ou mais óleos à base de plantas presentes em uma quantidade de 5% em peso a 30% em peso com base no peso total da composição;

uma fase aquosa compreendendo:

água,

em que a fase aquosa está presente em uma quantidade de 70% em peso a 95% em peso com base no peso total da composição de emulsão óleo em água;

um ou mais tensoativos presentes em uma quantidade total de 0,1% em peso a 5% em peso com base no peso total da composição de emulsão óleo em água,

o um ou mais tensoativos sendo selecionados dentre o grupo que consiste em:

(i) tensoativos não iônicos excluindo óxido de etileno/óxido de propileno (EO/PO),

(ii) um tensoativo representado pela fórmula I:

$$HOCH_2\text{-}(CHOH)_n\text{-}CH_2NR^1R^2 \qquad (I)$$

em que:

R^1 e R^2 são selecionados independentemente dentre o grupo que consiste em um átomo de hidrogênio, um grupo alquila, $C(O)R^3$ e SO_2R^4;

R^3 e R^4 sendo selecionados independentemente dentre o grupo que consiste em um grupo alquila, um grupo arila e um grupo aralquila; e

n é um número inteiro de 2 a 5, e

(iii) uma combinação de tensoativos do grupo (i) e grupo (ii),

em que pelo menos um tensoativo é um éster de poliglicerol; e

modificadores de viscosidade estão presentes em uma quantidade total de 0,05% em peso a 3% em peso com base no peso total da composição de emulsão óleo em água,

em que pelo menos um modificador de viscosidade é etil celulose, e pelo menos um modificador de viscosidade é selecionado dentre goma de xantana e hidróxi propil guar;

em que a composição de emulsão óleo em água é definida por um pH de 4,5 a 9,5, e

em que a composição é comestível.

2. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que pelo menos um modificador de viscosidade é sílica pirolisada presente em uma quantidade de não menos que 0,5% em peso com base no peso total da composição de emulsão óleo em água.

3. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o éster de poliglicerol é selecionado dentre estearato de poliglicerila-10, dipalmitato de poliglicerila-10, diestearato de poliglicerila-6, oleato de poliglicerila-10, e uma combinação dos mesmos.

4. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que os modificadores de viscosidade estão presentes em uma quantidade não maior que 2% em peso com base no peso total da composição de emulsão óleo em água.

5. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o um ou mais óleos comestíveis à base de plantas são selecionados dentre: óleo de girassol, óleo de cártamo, óleo de oliva, óleo de coco, óleo de palma, óleo de amendoim (*peanut oil*), óleo de soja, óleo de linho (*linseed oil*), óleo de colza, óleo de linhaça (*flaxseed oil*), óleo de cânhamo, manteiga de cacau, óleo de nozes, óleo de milho, óleo de semente de uva, óleo de gergelim, óleo

de amendoim (*groundnut oil*), óleo de gérmen de trigo, óleo de semente de algodão, óleo de semente de melancia, óleo de limão, óleo de laranja, óleo de cardo, óleo de semente de tomate, óleo de amêndoa, óleo de perila, óleo de canola, óleo de pistache, óleo de avelã e óleo de abacate

6. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o um ou mais óleos comestíveis à base de plantas estão presentes em uma quantidade de 10% em peso a 25% em peso com base no peso total da composição de emulsão óleo em água.

7. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende adicionalmente pelo menos um dentre os seguintes: um adoçante, um umectante, um sal mineral, um agente de remineralização, um agente de prevenção de cáries, um componente tamponante, um flavorizante, um agente conservante, ou uma combinação dos mesmos.

8. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende adicionalmente um ou mais de aloe vera, ácido fólico, ácido hialurônico, uma ceramida, uma betaína ou um triéster de glicerol oxigenado, vitamina E, vitamina B12, EDTA, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, e um antisséptico.

9. Composição de emulsão óleo em água, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que exclui compostos antimicrobianos quaternários.

10. Uso de um ou mais óleos à base de plantas, uma fase aquosa e um ou mais tensoativos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição de emulsão óleo em água para prevenir, inibir, interromper, ou qualquer combinação destes, a formação ou manutenção de um biofilme em um tecido bucal.

11. Uso de um ou mais óleos à base de plantas, uma fase aquosa e um ou mais tensoativos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9,

CARACTERIZADO pelo fato de que é para a preparação de uma composição de emulsão óleo em água para diminuir a perda de hidratação em um tecido bucal.

12. Uso de um ou mais óleos à base de plantas, uma fase aquosa e um ou mais tensoativos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição de emulsão óleo em água para aumentar a lubricidade ou deslizamento em um tecido bucal.

13. Uso de um ou mais óleos à base de plantas, uma fase aquosa e um ou mais tensoativos, conforme definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de uma composição de emulsão óleo em água para reduzir os efeitos da xerostomia, boca seca ou ambos.