



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

(21) **PI 0713574-2 A2**

(22) Data de Depósito: 29/06/2007
(43) Data da Publicação: 23/10/2012
(RPI 2181)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 36/00

(54) Título: COMPOSIÇÕES HERBAIS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DA CAVIDADE ORAL

(30) Prioridade Unionista: 30/06/2006 IN 1049/MUM/2006

(73) Titular(es): Piramal Life Sciences Limited

(72) Inventor(es): Prakash Malhotra, Rajesh Prabhamal Sirwani, Shripad Rhushikesh Jathar, Swati Ajay Piramal, Swati Ajay Piramal e Outros

(74) Procurador(es): Security Assessoria Empresarial Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007052521 de 29/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/001325de
03/01/2008

(57) Resumo: Composições Herbais para o tratamento de Doenças da Cavidade Oral. onde a presente invenção refere-se a composições bioadesivas para aplicação oral, que compreende uma substância curcuminóide como componente ativo. A presente invenção também se refere a um método de uso da referida composição bioadesiva para a prevenção e o tratamento de doenças periodontais para a prevenção e o tratamento de doenças periodontais tais como gengivite e outras doenças periodontais.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral”

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a uma composição bioadesiva para aplicação oral, que compreende uma substância curcuminóide como componente ativo. A presente invenção também se refere a um método para o tratamento e a prevenção de gengivite e outras
10 doenças periodontais usando a composição bioadesiva para aplicação oral.

Fundamentos e Técnica Anterior

Doenças periodontais, as doenças da cavidade oral, constituem um grupo de doenças que afetam os tecidos que envolvem os dentes. Periodontal significa “em volta dos dentes” e inclui as gengivas e
15 o osso que suporta os dentes. Gengivite é a forma mais suave de doença periodontal (gengiva). A gengivite geralmente é causada por uma higiene oral inadequada, que leva ao acúmulo de placas. Como bem se sabe, gengivite é um termo genérico que compreende a inflamação das gengivas resultante de várias causas,
20 por exemplo de causas bacterianas tóxicas, de discrasias, de avitaminose etc., que são suportadas e promovidas pelo tártaro salivar ou por outros fatores constitucionais. Os outros tipos de doenças periodontais são periodontite agressiva, periodontite crônica e periodontite associada a condições sistêmicas como HIV,
25 diabetes, desnutrição e imunossupressão.

Outros fatores que podem contribuir para a gengivite e/ou outros tipos de doenças periodontal incluem diabetes, fumo, envelhecimento, predisposição genética, doenças e condições sistêmicas, estresse, alimentação inadequada, puberdade,
30 flutuações hormonais, gravidez, abuso de substâncias, infecção por HIV, e o uso de certos medicamentos.

O estado inflamatório ou inchado geralmente é concomitante com uma grande tendência a sangramento, que resulta de causas traumáticas mesmo muito baixas, tais como devido ao cuidado
35 higiênico comumente efetuado na cavidade oral.

As bactérias na placa dentária irritam as gengivas e causam infecção. Quando o corpo lança uma resposta imunológica contra esses invasores, as gengivas ficam inflamadas. As pessoas com gengivite normalmente sentem pouco ou nenhum desconforto. Por conseguinte, é importante reconhecer os sintomas, tais como gengivas que ficam vermelhas, inchadas ou sangram com facilidade.

As doenças periodontais geralmente são tratadas com meios físicos como remoção de tártaro e desbastamento da raiz e subsequente terapia complementar de antimicrobianos localizados. Os tratamentos, que são geralmente recomendados para gengivite, consistem no emprego de cremes dentais especiais, de enxagues bucais ou de solução líquidas para gengivas de uso local. Nenhum dos produtos conhecidos apresenta uma resposta adequada para dar uma solução rápida e definitiva para o problema dessas doenças do perodonto, já que eles permitem obter no máximo um alívio temporário do estado inchado ou inflamado e do sangramento, e, além disso, aplicações repetidas e constantes desses produtos são necessárias na maioria dos casos.

Várias abordagens para combater as doenças periodontais já foram descritas em patentes e na literatura.

A Patente US N° 6.007.795 apresenta um método para inibição de bactérias na boca de um paciente que inclui colocar uma partícula contendo um material degradável e um agente antimicrobiano na boca do paciente. Em geral, a geral descreve um método para inibição de bactérias na boca de um paciente que inclui colocar uma partícula contendo um material degradável e um agente antimicrobiano na boca de um paciente. A saliva na boca faz com que o material degradável na partícula degrade, resultando na liberação do agente antimicrobiano de maneira controlada ao longo do tempo. O exterior da partícula é solúvel em água deixando as partículas serem incorporadas, por exemplo, em

enxagues ou pastas aquosos sem que a água no enxágüe ou na pasta faça com que o material degradável degrade prematuramente, antes do uso.

5 A Patente US N° 5.061.106, apresenta cápsulas ou microesferas nos orifícios de tufo nos quais as cerdas de uma escova de dentes são montadas. As cápsulas ou microesferas incluem um desinfetante ou medicamento que é liberado durante o uso. Um pigmento também pode ser incluído nas estruturas. O pigmento também é liberado ao longo do tempo para permitir que o usuário
10 saiba quando o conteúdo das cápsulas é esvaziado.

A Patente US N° 5.976.506 apresenta produtos para o cuidado oral tais como cremes dentais com um benefício de limpeza perceptível sensorialmente aprimorado. Isto é obtido pela inclusão nos produtos para o cuidado oral de aglomerados, substancialmente
15 livres de agentes aglutinantes orgânicos e/ou inorgânicos, com o que os aglomerados são feitos de pelo menos dois materiais particulados quimicamente e/ou fisicamente diferentes de tamanhos de partícula específicos. A inclusão de materiais tendo um benefício terapêutico nos dentes ou gengivas tais como citrato
20 de zinco nos aglomerados proporciona um benefício extra no sentido de que este material é lentamente liberado dos aglomerados, proporcionando assim uma distribuição deste material durante um período mais longo. Com o uso, os aglomerados arenosos vão se romper em partículas menores,
25 dando assim ao consumidor a sensação de limpeza inicial e polimento subsequente.

A Patente US N° 4.780.320 apresenta um sistema de distribuição de droga de liberação controlada para ser colocado na bolsa periodontal. As micropartículas são preparados pelo processo de
30 evaporação de solvente e têm entre 10 e 500 microns de tamanho. A matriz das micropartículas consiste em acetato de celulose, etil celulose, poliestireno, polissulfona, policarbonato e copolímeros de ácido laticoglicólico.

Todas essas composições, no entanto, mostram-se insatisfatórias
35 de alguma forma. Nos sistemas de liberação convencionais não

são tomadas precauções para localizar o sistema de distribuição depois da administração e, além disso, o tempo de contato *in vivo* entre o sistema e um sítio específico geralmente é tão pequeno que não se deve esperar quaisquer vantagens no sentido de, por exemplo, modificar a permeabilidade do tecido.

Adicionalmente, composições orais herbais para uso no tratamento de doenças da cavidade oral são conhecidas na literatura. Ademais, as ervas são usadas em todo o mundo para o tratamento de muitas condições e é evidente que medicamentos herbais podem tender a ter menos efeitos colaterais prejudiciais do que as drogas sintéticas. O termo “substância curcuminóide” cobre amplamente as substâncias, por exemplo curcumina, terahidrocurcumina, bis-hidrocurcumina, extratos em solvente, droga bruta etc., obtidas ou derivadas da planta *Curcuma longa* (*C. longa*). *C. longa*, comumente conhecida como açafrão-da-índia é uma planta que pertence à família *Zingiberaceae*. Ela é comumente usada como condimento na Índia. Segundo os textos antigos e o folclore tradicional da Índia, a *C. longa* também é usada como remédio particularmente para o tratamento de distúrbios inflamatórios, resfriado comum e cicatrização de feridas. O rizoma e as substâncias erivadas do rizoma mostraram possuir propriedades antimicrobianas, cicatrizantes de feridas, hipolipidêmicas, antiinflamatórias, antioxidantes e anticarcinogênicas.

Composições, particularmente composições orais, contendo uma substância curcuminóide por exemplo curcumina como componente ativo em combinação com outros componentes já foram relatadas na técnica anterior.

Por exemplo, o Pedido de Patente UK N° GB 2317339 apresenta uma composição oral particularmente uma composição dentifrícia que inclui um curcuminóide, uma fonte de íons de fluoreto como componentes essenciais em combinação com um ou mais de um agente anticálcico, um agente antimicrobiano ou um agente antiplaca junto com um ou mais materiais carreadores que são úteis para prevenir e tratar gengivite, periodontite e outras

doenças.

O pedido de patente também cita uma técnica anterior na forma de um Pedido de Patente Japonesa que apresenta a adsorção de uma curcumina em um polissacarídeo ou em um derivado de polissacarídeo, proteína ou gel, em uma composição de higiene oral, para produzir uma mudança de cor conforme o pH da composição como um indicador de que a composição ficou na boca por um período de tempo suficiente para cumprir a função de limpeza higiênica da cavidade oral.

10 O Certificado de Inventor USSR N° 1132945, também citado no Pedido de Patente UK acima mencionado, apresenta a incorporação de extratos de açafrão-da-índia ou gengibre em composições dentifrícias para melhorar o efeito antiinflamatório nos tecidos da cavidade oral e para o tratamento de certas doenças das membranas mucosas da cavidade oral e periodontite marginal. Embora as patentes/pedidos de patente acima mencionados ofereçam composições para aplicação oral, elas não abordam os problemas encontrados no tratamento de doenças difíceis de tratar tais como gengivite e outras doenças periodontais onde o tratamento requer que a composição proporcione um tratamento localizado e fique residente no sítio de aplicação por um período mais longo. A técnica anterior acima mencionada referente a composições que utilizam uma substância curcuminóide apresenta a desvantagem de não proporcionar tratamento localizado que fique residente por um longo período de tempo para o tratamento de gengivite e de outras doenças periodontais.

É portanto desejável fornecer uma composição oral bioadesiva para a prevenção e o tratamento de doenças periodontais tais como gengivite e periodontite, e outras doenças periodontais, onde o tempo de contato *in vivo* entre o sistema e o sítio é substancialmente prolongado, dessa forma tornando a composição eficaz.

Os presentes inventores descobriram composições orais tendo eficácia melhorada e que satisfaz a antiga necessidade de uma composição oral que proporcione a prevenção e o tratamento de

doenças periodontais tais como gengivite e periodontite, e outras doenças orais onde a composição da presente invenção fica em contato com o sítio por um tempo prolongado para ser mais eficaz. A composição da presente invenção compreende um curcuminóide tal como curcumina ou seus derivados, análogos ou extrato de

5 curcumina e erva bruta, e outros excipientes essenciais para melhorar as propriedades organolépticas.

Constitui portanto um objetivo da invenção fornecer uma composição bioadesiva para aplicação oral que compreende uma substância curcuminóide para a prevenção e o tratamento de

10 gengivite e outras doenças periodontais.

Constitui um outro objetivo da invenção fornecer um método para o tratamento e a prevenção de gengivite e outras doenças periodontais que compreende a aplicação oral de uma composição bioadesiva compreendendo uma substância curcuminóide.

15

Sumário da Invenção

A presente invenção fornece uma composição bioadesiva oral para aplicação oral para o tratamento e a prevenção de gengivite e outras doenças periodontais; onde a referida composição compreende:

20

- a. de cerca de 0,01% a cerca de 10% de uma substância curcuminóide;
- b. um ou mais polímeros;
- c. cloreto de sódio, bicarbonato de sódio ou misturas dos mesmos,
- 25 e
- d. pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

Além disso, a presente invenção também fornece uma composição bioadesiva para aplicação oral que compreende:

- a. de cerca de 0,01% a cerca de 10% de uma substância curcuminóide;
- 30 b. um ou mais polímeros;
- c. cloreto de sódio, bicarbonato de sódio ou misturas dos mesmos;
- d. pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável, onde a referida composição apresenta uma força bioadesiva de cerca de
- 35 1,5 a 3,5 gramas.

A presente invenção também se refere a um método para o tratamento e a prevenção de gengivite e outras doenças periodontais usando a referida composição bioadesiva para aplicação oral.

5 Descrição Detalhada da Invenção

A composição bioadesiva da presente invenção compreende uma substância curcuminóide, cloreto de sódio or bicarbonato de sódio ou misturas dos mesmos, um ou mais polímeros e excipientes farmacologicamente aceitáveis.

10 O termo “substância curcuminóide” conforme usado neste relatório pretende cobrir a droga bruta obtida de *C. longa* e compostos e extratos em solvente obtidos ou derivados das partes da planta *C. longa*. O termo “substância curcuminóide” também pretende cobrir derivados dos compostos isolados da planta *C.*
15 *longa*.

O termo “droga bruta” conforme usado neste relatório significa as partes da planta ou toda a planta *C. longa* que não foram submetidas à extração com solventes. Estas incluem o pó ou a forma de tamanho reduzido do rizoma da planta *C. longa*.

20 Os compostos obtidos ou derivados de *C. longa* para uso nesta invenção incluem curcumina, tetrahydrocurcumina, bis-hidrocurcumina, metilcurcumina, desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, curcuminatos sódicos e outros curcuminatos alcalinos, *p,p*-dihidroxicinnamoilmetano, *p*-
25 hidroxicinnamoil(feruloil)metano, trietilcurcumina, diacetilcurcumina e turmeronas.

As substâncias curcuminóides adequadas para uso nesta invenção são de preferência pós das várias partes da planta *C. longa* e compostos e extratos em solvente obtidos ou derivados das partes
30 da planta *C. longa*.

As substâncias curcuminóides mais adequadas para uso nesta invenção são tetrahydrocurcumina, bis-hidrocurcumina, curcumina, e pó e extratos em solvente do rizoma de *C. longa*.

Uma substância curcuminóide preferida adequada para uso nesta
35 invenção é tetrahydrocurcumina.

Uma outra substância curcuminóide preferida para uso nesta invenção é curcumina.

Uma outra substância curcuminóide preferida para uso nesta invenção é bis-hidrocurcumina.

5 Uma outra substância curcuminóide preferida para uso nesta invenção é o pó dos rizomas de *C. longa*.

Um extrato preferido de *C. longa* adequado para uso nesta invenção é um extrato etanólico dos rizomas de *C. longa* tendo um teor de curcumina de pelo menos 95% em peso do extrato seco.

10 Um extrato deste tipo encontra-se comercialmente disponível na Chemiloids e tal extrato foi usado nesta invenção e indicado como “Extrato de *C. longa* (95%)” nesta invenção.

Conforme usado neste relatório, o termo “bioadesão” ou “bioadesivo” pretende indicar a propriedade da
15 composição de aderir à membrana mucosa ou a qualquer outra superfície biológica por um período mais longo que aquele apresentado por composições convencionais como enxaguatórios bucais e pós dentais.

Conforme usado neste relatório, o termo “doenças periodontais”
20 refere-se às doenças, que são associadas às gengivas e outras estruturas de suporte dos dentes.

Gengivite é uma das formas mais suaves de doenças periodontais e caracteriza-se por gengivas vermelhas, inchadas e/ou com sangramento com pouco ou nenhum desconforto.

25 Os outros tipos de doenças periodontais são periodontite agressiva, periodontite crônica e periodontite associada a condições sistêmicas como HIV, diabetes, desnutrição e imunossupressão.

Conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações
30 anexas, o termo “cerca de” refere-se a uma faixa de valor de \pm 10% do valor especificado. Por exemplo, “cerca de 1%” implicaria “0,9 a 1,1%”.

Conforme usado no relatório descritivo e nas reivindicações
35 anexas, as formas singulares “um” “uma” e “o/a” incluem os correspondentes plurais a menos que o conteúdo indique

claramente o contrário.

As composições desta invenção são de preferência destinadas a apresentar bioadesão às superfícies presentes na cavidade oral.

5 As forças bioadesivas das composições desta invenção são medidas em termos de peso em gramas. As composições bioadesivas desta invenção apresentam força bioadesiva de cerca de 1,5 a 3,5 gramas.

Os polímeros para uso nesta invenção são aqueles que apresentam propriedades bioadesivas.

10 Como indicado nos exemplos, os polímeros para uso nesta invenção são selecionados porém sem limitação do grupo que consiste em hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, carbômeros e carboximetil celulose sódica. Deve ser observado que muitos outros polímeros que apresentam

15 propriedades bioadesivas conhecidos na literatura podem ser usados nesta invenção. (Ref.: *Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches and Development*, Editado por E. Mathiowitz, Donald E. Chickering III, Claus-Michael Lehr, 1999.)

20 Um polímero preferido para uso nesta invenção é hidroxipropil metilcelulose.

Um outro polímero preferido para uso nesta invenção é carboximetil celulose sódica.

25 Um outro polímero preferido para uso nesta invenção é um carbômero. Os carbômeros encontram-se comercialmente disponíveis em diferentes graus como Carbopóis. Um carbômero deste tipo preferido é Carbopol 934P.

30 A composição da presente invenção compreende um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

Os excipientes farmacologicamente aceitáveis para uso nesta invenção são selecionados do grupo que consiste em agentes flavorizantes, diluentes, agentes adoçantes, agentes solubilizantes, antioxidantes, preservativos, agentes corantes e tampões.

35 Os agentes flavorizantes que são adequados para uso nesta

invenção podem ser selecionados do grupo que consiste em óleo de hortelã-pimenta, mentol, óleo de hortelã verde, óleo de limão, óleo de laranja, óleo de canela, soda lima e eucaliptol.

Os agentes adoçantes que são adequados para uso nesta invenção
5 podem ser selecionados do grupo que consiste em aspartame, sacarina sódica, sacarose, manitol, xilitol, maltose e dextrose.

Os agentes solubilizantes adequados para uso nesta invenção
podem ser selecionados do grupo que consiste em etanol,
propileno glicol, polietileno glicóis, N-metil pirrolidona, 2-
10 metoxietanol, 2-etoxietanol, óleo de oliva, óleo de rícino, gliceril
triestearato e benzil benzoato.

Os agentes corantes adequados para uso nesta invenção são
quaisquer daqueles aprovados pelas autoridades reguladoras para
uso oral. Os agentes corantes adequados para uso nesta invenção
15 podem ser selecionados do grupo que consiste em azul brilhante,
vermelho atraente, amaranço, tartrazina, dióxido de titânio,
amarelo de óxido de ferro, preto de óxido de ferro e vermelho de
óxido de ferro.

Os antioxidantes que são adequados para uso nesta invenção
20 podem ser selecionados do grupo que consiste em bissulfito de
sódio, metabissulfito de sódio, sulfito de sódio e ácido ascórbico.

Os preservativos adequados para uso nesta invenção
podem ser selecionados do grupo que consiste em
benzoato de sódio, metil parabeno, propil parabeno e
25 cresóis.

Os diluentes adequados para uso nesta invenção podem ser
selecionados do grupo que consiste em glicerina e solução de
sorbitol.

O pH da presente invenção é de preferência ajustado em uma faixa
30 de cerca de pH 6 a cerca de pH 8 pelo uso de tampões. Os tampões
adequados para uso nesta invenção podem ser selecionados do
grupo que consiste em citrato, acetato, fosfato, oxalato e sistemas
tamponantes de aminoácidos.

A presente invenção também se refere a um método para o
35 tratamento e a prevenção de gengivite e outras doenças

periodontais onde o referido método compreende a aplicação oral da composição bioadesiva que compreende a substância curcuminóide como o componente ativo.

A quantidade da composição bioadesiva não é crítica, mas pode ser administrada uma quantidade eficaz da composição que seja suficiente para induzir um efeito positivo sobre a doença a ser tratada porém baixa o suficiente para evitar efeitos adversos, se houver. A quantidade da composição bioadesiva pode variar dependendo da idade do paciente e da severidade da doença a ser tratada.

A presente invenção refere-se ainda ao uso da composição bioadesiva para a produção de um medicamento para o tratamento e a prevenção de gengivite e outras doenças periodontais.

Os exemplos a seguir ainda descrevem e demonstram modalidades dentro do escopo da presente invenção. Estes exemplos são dados a título ilustrativo apenas e não devem ser interpretados como limitativos do escopo da presente invenção.

Exemplo 1

<i>Componente</i>	<i>% em peso</i>
Tetrahydrocurcumina	6,00
Bicarbonato de sódio	0,5
Cloreto de sódio	0,7
Polietileno glicol 400	30,00
Metil parabeno	0,18
Propil parabeno	0,02
Sacarina sódica	0,40
Carboximetil celulose sódica (Cekol 100000)	1
Água purificada	20
Solução de sorbitol a 70 %	QS para completar 100

1. Cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e sacarina sódica foram dissolvidos separadamente em porções de água purificada.
2. As soluções da etapa 1 foram misturadas com agitação para obter uma solução límpida.

3. Polietileno glicol 400 foi aquecido até cerca de 50°- 60°C e ao mesmo metil parabeno e propil parabeno foram adicionados lentamente e misturados para obter uma solução límpida.

4. A solução da etapa 3 foi misturada com a solução da etapa 2 com agitação para obter uma dispersão uniforme.

5. Carboximetil celulose sódica foi adicionada à dispersão da etapa 4 com agitação.

6. Tetrahydrocurcumina foi adicionada à dispersão da etapa 5 em pequenas porções com agitação para obter uma dispersão uniforme.

7. O peso final da dispersão da etapa 6 foi completado com solução de sorbitol e agitado para obter um gel uniforme.

Exemplo 2

<i>Componente</i>	<i>% em peso</i>
Tetrahydrocurcumina	6,00
Cloreto de sódio	1,20
Óleo de hortelã verde	1,00
Metil parabeno	0,18
Propil parabeno	0,02
Carboximetil celulose sódica (Cekol 100000)	3,00
Sacarina sódica	0,80
Água purificada	QS para completar 100

1. Cloreto de sódio, metil parabeno e propil parabeno foram dissolvidos em uma porção de água purificada.

2. Sacarina sódica foi dissolvida em uma porção de água purificada.

3. A solução obtida na etapa 2 foi adicionada à solução obtida na etapa 1 e misturada para formar uma solução.

4. Carboximetil celulose sódica foi dispersada em uma porção de água purificada e agitada até ser obtida uma dispersão uniformemente grossa.

5. A dispersão obtida na etapa 4 foi adicionada à solução obtida na etapa 3 e bem misturada.

6. A uma porção de água purificada, tetrahidrocurcumina foi adicionada e bem misturada.

7. A dispersão obtida na etapa 6 foi adicionada à dispersão obtida na etapa 5 com agitação contínua.

5 8. Óleo de hortelã verde foi adicionada à dispersão da etapa 7.

9. A dispersão da etapa 8 teve o peso completado por adição de água purificada com agitação para obter um gel uniforme.

Exemplo 3.

	<i>Componente</i>	% em peso
10	Pó de rizoma de <i>C. longa</i>	6,00
	Bicarbonato de sódio	1,00
	Cloreto de sódio	1,50
	Sacarose	20,00
	Metil parabeno	0,18
15	Propil parabeno	0,02
	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,50
	Sacarina sódica	0,20
	Dióxido de titânio	2,00
	Ácido cítrico	0,50
20	Óleo de hortelã verde	0,90
	Água purificada	QS para completar 100

1. Cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e sacarina sódica foram dissolvidos separadamente em porções de água purificada.

25 2. As soluções da etapa 1 foram misturadas para obter uma solução límpida.

3. Uma porção da água purificada foi aquecida até cerca de 50-60°C e à mesma sacarose foi adicionada com agitação até ser obtido um xarope límpido.

30 4. O xarope da etapa 3 foi filtrado e misturado com a solução da etapa 2 com agitação.

5. Ácido cítrico foi dissolvido em uma porção de água purificada e foi adicionado à solução da etapa 4 com agitação.

6. Pó de rizoma de *C. longa* foi adicionado à solução da etapa 5

com agitação.

7. Carboximetil celulose sódica, dióxido de titânio e óleo de hortelã verde foram adicionados em pequenas proporções à solução da etapa 6 com agitação constante.

- 5 8. O peso final da dispersão da etapa 7 foi ajustado com água purificada com agitação para obter um gel uniforme.

Exemplo 4

	<i>Componente</i>	% em peso
	Extrato de <i>C. longa</i> (95 %)	0,014
10	Bicarbonato de sódio	1,50
	Cloreto de sódio	1,75
	Sacarose	25,00
	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
15	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,50
	Sacarina sódica	0,20
	Dióxido de titânio	1,00
	Ácido cítrico	0,80
	Óleo de hortelã verde	0,90
20	Água purificada	QS para completar 100

O procedimento seguido foi o mesmo que o do exemplo 3, exceto pelo uso de Extrato de *C. longa* (95 %) no lugar de pó de rizoma de *C. longa*.

Exemplo 5

	<i>Componente</i>	% em peso
25	Pó de rizoma de <i>C. longa</i>	0,4
	Bicarbonato de sódio	1,20
	Cloreto de sódio	1,20
	Sacarose	25,00
30	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,50

	Sacarina sódica	0,20
	Dióxido de titânio	1,00
	Ácido cítrico	0,80
	Azul brilhante	0,0007
5	Sabor soda lima	0,90
	Água purificada	QS para completar 100

O procedimento seguido foi o mesmo que o do exemplo 3 com azul brilhante sendo adicionado antes de completar o peso com água purificada e sabor soda lima substituindo o óleo de hortelã verde.

Exemplo 6

	<i>Componente</i>	% em peso
	Pó de rizoma de <i>C. longa</i>	0,4
	Bicarbonato de sódio	1,0
15	Cloreto de sódio	1,75
	Sacarose	25,00
	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,50
20	Sacarina sódica	0,20
	Dióxido de titânio	1,00
	Ácido cítrico	0,80
	Azul brilhante	0,0007
	Sabor soda lima	0,90
25	Água purificada	QS para completar 100

O procedimento seguido foi o mesmo que o do exemplo 3 com azul brilhante sendo adicionado antes de completar o peso com água purificada e sabor soda lima substituindo o óleo de hortelã verde.

30 *Exemplo 7*

	<i>Componente</i>	% em peso
	Extrato de <i>C. longa</i> (95 %)	0,016
	Bicarbonato de sódio	0,50

	Cloreto de sódio	1,00
	Sacarose	25,00
	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
5	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,50
	Sacarina sódica	0,20
	Dióxido de titânio	1,00
	Ácido cítrico	0,80
	Azul brilhante	0,0006
10	Óleo de hortelã verde	0,90
	Água purificada	QS para completar 100

O procedimento seguido foi o mesmo que o do exemplo 3, exceto pelo uso de Extrato de *C. longa* (95 %) no lugar de pó de rizoma de *C. longa* e a adição de azul brilhante antes de finalmente completar o peso com água purificada.

Exemplo 8

	<i>Componente</i>	<i>% em peso</i>
	Extrato de <i>C. longa</i> (95 %)	0,016
	Bicarbonato de sódio	1,20
20	Cloreto de sódio	1,20
	Sacarose	25,00
	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,50
25	Sacarina sódica	0,20
	Dióxido de titânio	1,00
	Ácido cítrico	0,80
	Citrato de sódio	0,50
	Metabissulfito de sódio	0,08
30	Azul brilhante	0,0003
	Óleo de hortelã verde	0,90
	Água purificada	QS para completar 100

O procedimento seguido foi o mesmo que o do exemplo 3, exceto pelo uso de extrato de *C. longa* (95%) no lugar de pó de rizoma de *C. longa* e a adição de metabissulfito de sódio e citrato de sódio antes de finalmente completar o peso com água purificada.

5 Exemplo 9

	<i>Componente</i>	% em peso
	Extrato de <i>C. longa</i> (95 %)	1,3
	Bicarbonato de sódio	0,50
	Cloreto de sódio	1,00
10	Sacarose	25,00
	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,50
	Sacarina sódica	0,20
15	Dióxido de titânio	2,40
	Ácido cítrico	0,80 –1,0
	Citrato de sódio	0,80 –1,0
	Metabissulfito de sódio	0,10
	Azul brilhante	0,00176
20	Sabor soda lima	1,20
	Água purificada	QS para completar 100

O procedimento seguido foi o mesmo que o do exemplo 3, exceto pelo uso de extrato de *C. longa* (95%) no lugar de pó de rizoma de *C. longa*, e pelo uso de sabor soda lima no lugar de óleo de hortelã verde e pela adição de metabissulfito de sódio, azul brilhante e citrato de sódio antes de finalmente completar o peso com água purificada.

Exemplo 10

	<i>Componente</i>	% em peso
30	Extrato de <i>C. longa</i> (95 %)	1,3
	Cloreto de sódio	1,00
	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02

	Carbopol 934P	1,0
	Polietileno glicol 400 (PEG 400)	10,00
	Pemulen TR -2	0,30
	Span 80	0,20
5	Sacarina sódica	0,30
	Ácido cítrico	1,00
	Metabissulfito de sódio	0,10
	Azul brilhante	0,0033
	Sabor soda lima	1,50
10	Água purificada	QS para completar 100

1. Extrato de *C. longa* (95 %) e Pemulen TR-2 foram dissolvidos em uma porção de polietileno glicol 400 com agitação e aquecidos até cerca de 50°C.
2. Span 80 foi adicionado à água purificada com agitação e aquecida até cerca de 50°C.
3. A solução da etapa 1 foi adicionada à solução da etapa 2, mantendo a temperatura de 50°C e misturada com agitação.
4. Sacarina sódica e metabissulfito de sódio foram dissolvidos em uma porção de água purificada.
5. Metil parabeno e propil parabeno foram dissolvidos em uma porção de polietileno glicol 400.
6. A solução da etapa 5 foi adicionada à solução da etapa 4 e misturada com agitação.
7. Cloreto de sódio, ácido cítrico e azul brilhante foram adicionados à mistura obtida na etapa 6 com agitação.
8. À dispersão obtida na etapa 7, Carbopol 934P foi adicionada em pequenas proporções com agitação e subseqüentemente dióxido de titânio foi adicionado em pequenas proporções com agitação.
9. Sabor soda lima foi adicionado à dispersão obtida na etapa 8 e o peso foi completado com água purificada e misturado vigorosamente para obter um gel uniforme.

Exemplo 11

<i>Componente</i>	% em peso
Extrato de <i>C. longa</i> (95%)	1,3

	Bicarbonato de sódio	0,50
	Cloreto de sódio	0,50
	Sacarose	20,00
	Metil parabeno	0,18
5	Propil parabeno	0,02
	Carboximetil celulose sódica (Cekol 50000)	1,00
	Propilene glicol	2,50
	Hidroxipropil metilcelulose (100 LV)	10,00
	Sacarina sódica	0,20
10	Ácido cítrico	1,60
	Metabissulfito de sódio	0,10
	Água purificada	QS para completar 100

1. Extrato de *C. longa* (95%) foi dispersado em uma porção de água purificada com agitação.
- 15 2. Uma porção de água purificada foi aquecida até 60°C. Metil parabeno, propil parabeno e sacarose foram adicionados a esta água purificada aquecida e agitados para obter uma solução límpida.
3. Bicarbonato de sódio e cloreto de sódio foram dissolvidos em
- 20 uma pequena porção de água purificada.
4. A solução da etapa 3 foi adicionada à solução da etapa 2 e bem misturada com agitação.
5. Sacarina sódica, ácido cítrico e metabissulfito de sódio foram dissolvidos separadamente em porções de água purificada.
- 25 6. As soluções da etapa 5 foram adicionadas à solução da etapa 4 e bem misturadas com agitação.
7. Carboximetil celulose sódica foi dispersada em uma porção de água purificada e mantida com agitação por cerca de uma hora.
8. A dispersão da etapa 7 foi adicionada à solução da etapa 6 com
- 30 agitação.
9. Hidroxipropil metilcelulose foi dispersada em propileno glicol.
10. A dispersão da etapa 9 foi adicionada à dispersão da etapa 8

com agitação.

11. A dispersão da etapa 1 foi adicionada à dispersão da etapa 10 e bem misturada com agitação. O peso foi completado com água purificada e misturado para obter um gel uniforme.

5 Experiência 12.

	<i>Componente</i>	% em peso
	Extrato de <i>C. longa</i> (95 %)	1,3
	Cloreto de sódio	1,5
	Bicarbonato de sódio	1,2
10	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
	Hidroxipropil celulose (Klucel HXF)	3,0
	Polietileno glicol 400	70,00
	Glicerina	4,00
15	Sacarina sódica	0,20
	Ácido cítrico	1,60
	Metabissulfito de sódio	0,10
	Água purificada	QS para completar 100

20 1. Extrato de *C. longa* (95 %) foi dissolvido em uma porção de polietileno glicol 400.

2. Metil parabeno e propil parabeno foram dissolvidos em uma porção de polietileno glicol 400.

3. As soluções da etapa 1 e 2 foram bem misturados com agitação para obter uma solução uniforme.

25 4. Bicarbonato de sódio, cloreto de sódio foram dissolvidos em uma porção de água purificada.

5. Citrato de sódio e metabissulfito de sódio foram dissolvidos em uma porção de água purificada.

30 6. As soluções obtidas nas etapas 4 e 5 foram adicionados à solução obtida na etapa 3 e bem misturadas para obter uma dispersão uniforme. Glicerina foi adicionada à dispersão assim obtida com agitação.

7. À dispersão da etapa 6, hidroxipropil celulose foi adicionada em pequenas proporções com agitação para obter uma dispersão

uniforme.

8. Sacarina sódica e ácido cítrico foram dissolvidos em uma porção de água purificada e adicionados à dispersão obtida na etapa 7 com agitação.

- 5 9. O peso final foi completado com água purificada e as dispersões foram bem misturadas para obter um gel uniforme.

Experiência 13.

	<i>Componente</i>	% em peso
	Extrato de <i>C. longa</i> (95 %)	1,3
10	Bicarbonato de sódio	1,50
	Cloreto de sódio	1,50
	Metil parabeno	0,18
	Propil parabeno	0,02
	Hidroxipropil celulose (Klucel HXF)	2,00
15	N-metil pirrolidona (Pharmasolve)	27,00
	Óleo de rícino hidrogenado Polioxil 40 (Cremophor RH40)	2,00
	Sacarina sódica	0,20
	Ácido cítrico	2,40
	Água purificada	QS para completar 100

- 20 1. Extrato de *C. longa* (95 %) foi dissolvido em N-metil pirrolidona.

2. Óleo de rícino hidrogenado Polioxil 40, metil parabeno e propil parabeno foram dissolvidos em uma porção de água purificada.

- 25 3. Cloreto de sódio e bicarbonato de sódio foram dissolvidos em uma porção de água purificada.

4. A solução da etapa 3 foi adicionada à solução da etapa 2 e bem misturada.

5. Sacarina sódica e ácido cítrico foram dissolvidos em uma porção de água purificada.

- 30 6. A solução da etapa 5 foi adicionada à solução da etapa 4.

7. À solução da etapa 6, hidroxipropil celulose foi adicionada em pequenas porções com agitação contínua para obter uma dispersão homogênea.

8. À dispersão da etapa 7, a solução da etapa 1 foi adicionada com agitação.

9. O peso da dispersão da etapa 8 foi completado com água purificada e agitada para obter um gel uniforme.

5 Exemplo 14: Determinação da força bioadesiva

A força bioadesiva foi estimada em termos de peso. O aparelho usado foi uma balança de dois pratos que fora modificada onde um prato foi retirado e substituído por a punção de comprimidos de face plana. A punção de comprimidos foi revestida com carboximetil celulose sódica a 5%. A composição da presente invenção foi deixada em contato com a punção de comprimidos pré-revestida por cerca de 3 - 4 minutos. A balança foi então deslocada da posição de repouso e pesos fracionados foram colocados lentamente no prato. O ponto no qual o contato entre a punção de comprimidos e a composição se rompe foi registrado como a força bioadesiva, que é expressa em gramas.

20

Série N°	Exemplo N°	Força bioadesiva (gramas)
1	2	1,85
2	3	1,55
3	5	2,0
4	8	2,35
5	9	2,40
6	11	1,65
7	13	1,70

REIVINDICAÇÕES

1. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral” caracterizada por ser uma composição bioadesiva para aplicação oral que compreende:
 - 5 a. cerca de 0,01% a cerca de 10% de uma substância curcuminóide,
 - b. um ou mais polímeros,
 - c. cloreto de sódio, bicarbonato de sódio ou misturas dos mesmos, e
 - 10 d. pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.
2. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada onde a substância curcuminóide é selecionada do grupo que consiste em curcumina, tetrahydrocurcumina, bishydrocurcumina,
15 droga bruta e extratos de *Curcuma longa* em solvente.
3. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada onde o polímero é selecionado do grupo que consiste em hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose,
20 carboximetilcelulose sódica, hidroxietil celulose e carbômeros.
4. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada onde a referida composição compreende até 2 % de cloreto de sódio em peso da composição.
- 25 5. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral”, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada onde a referida composição compreende até 2 % de bicarbonato de sódio em peso da composição.
6. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral”, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada onde a referida composição apresenta uma força
30 bioadesiva de cerca de 1,5 a cerca de 3,5 gramas.
7. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral” caracterizada por ser um método para o
35 tratamento e a prevenção de gengivite e outras doenças

periodontais onde o método compreende a aplicação oral de uma quantidade eficaz da composição bioadesiva de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 a um paciente com necessidade de tal tratamento.

- 5 8. “Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral”, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, *caracterizada* por ser para a produção de um medicamento para o tratamento e a prevenção de gengivite e outras doenças periodontais.

RESUMO

“Composições Herbais para o Tratamento de Doenças da Cavidade Oral” onde a presente invenção refere-se a composições bioadesivas para aplicação oral, que compreende uma substância curcuminóide como componente ativo. A presente invenção também se refere a um método de uso da referida composição bioadesiva para a prevenção e o tratamento de doenças periodontais tais como gengivite e outras doenças periodontais.