

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

(21) **PI 0714005-3 A2**

(22) Data de Depósito: 06/07/2007
(43) Data da Publicação: 18/12/2012
(RPI 2189)



(51) *Int.Cl.:*

A61Q 11/00
A61K 8/20
A61K 8/21
A61K 8/92
A61K 8/97
C11B 9/00
C11B 9/02

(54) **Título:** ÓLEOS FLAVORIZANTES COM TEOR DE ENXOFRE REDUZIDO E SEU USO NAS COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL

(30) **Prioridade Unionista:** 07/07/2006 US 60819154,
07/07/2006 US 60819156

(73) **Titular(es):** The Procter & Gamble Company

(72) **Inventor(es):** Denise Marie Mcclenathan, Gerhard Noebt
Zehentbauer, Marc Hester, Niranjana Ramji, Robert Leslie Swaine Jr.,
Steven Hamilton Hoke II

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007015601 de
06/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/005549 de
10/01/2008

(57) **Resumo:** ÓLEOS FLAVORIZANTES COM TEOR DE ENXOFRE REDUZIDO E SEU USO NAS COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL. A presente invenção refere-se a óleos flavorizantes que incluem sabores de menta, frutas e especiarias que são especialmente processados para eliminar os compostos de enxofre de baixo peso molecular, em particular sulfóxido de dimetila (DMSO), que tem sido considerado o principal precursor das espécies de odor desagradável, como sulfeto de dimetila e metil mercaptano. Estas espécies de odor desagradável são produzidas por reações de oxirredução envolvendo os compostos que contêm enxofre presentes nos óleos flavorizantes. Um método preferencial de processamento é o de lavagem aquosa, que tem as vantagens de ser simples, barato e fácil de implementar, ao mesmo tempo em que evita os problemas de processos típicos, que incluem a remoção não seletiva de componentes desejáveis e a submissão dos óleos flavorizantes a condições extremas que podem destruir outros componentes e resultar em alterações indesejáveis nas características de sabor e odor. Outros métodos de processamento para a remoção seletiva de componentes indesejados incluem: (1) destilação para remoção de componentes polares com baixo ponto de ebulição, (2) filtração através da adsorção seletiva dos compostos de enxofre, (3) extração contra-corrente e (4) cromatografia em coluna. Os métodos de processamento podem opcionalmente ser seguidos de reengenharia para readição dos componentes desejados que podem ter sido removidos ou alterados durante o processamento. Os óleos flavorizantes especialmente processados são particularmente úteis às composições para tratamento bucal que compreendem componentes com capacidade de redução química, como íons estano, que reagem com os compostos que contêm enxofre para produzir produtos de odor desagradável.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**ÓLEOS FLAVORIZANTES COM TEOR DE ENXOFRE REDUZIDO E SEU USO NAS COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL**".

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se a composições para tratamento bucal que contêm um sistema flavorizante que compreende óleos flavorizantes estáveis contra a degradação e produção de odor desagradável e sabor estranho principalmente derivados de espécies que contêm enxofre, como tióis ou mercaptanas. Estas espécies de odor desagradável são produzidas
10 por reações de oxirredução envolvendo os compostos que contêm enxofre presentes em óleos flavorizantes e em outros componentes da composição. Os óleos flavorizantes são especialmente processados para reduzir os teores dos compostos de enxofre de baixo peso molecular, em particular o sulfoxido de dimetila (DMSO), que tem sido considerado o principal precursor
15 das espécies de odor desagradável, como sulfeto de dimetila e metil mercaptano. Dessa forma, a presente invenção fornece métodos para produção de óleos flavorizantes, incluindo flavorizantes de menta, de frutas e especiarias, que são substancialmente isentos de DMSO e outras espécies que contêm enxofre, e composições para tratamento bucal que incorporam tais óleos
20 flavorizantes especialmente processados para aprimoramento da estabilidade do perfil de sabor e odor.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Produtos para tratamento bucal, como dentífrico e enxaguatório bucal, são rotineiramente usados pelos consumidores como parte de seus
25 regimes higiênicos de tratamento bucal. É fato bem conhecido que os produtos para tratamento bucal podem proporcionar aos consumidores benefícios de higiene tanto terapêuticos como cosméticos. Os benefícios terapêuticos incluem prevenção de cáries, que é tipicamente obtida mediante o uso de vários sais de fluoreto, prevenção de gengivite mediante o uso de um agente
30 microbicida como triclosan, fluoreto estânico ou óleos essenciais, ou controle da hipersensibilidade mediante o uso de ingredientes como cloreto de estrôncio ou nitrato de potássio. Os benefícios cosméticos oferecidos pelos

produtos para tratamento bucal incluem o controle da formação de placa e cálculo, a remoção e a prevenção de manchas nos dentes, o branqueamento dos dentes, a refrescância do hálito e melhorias gerais na impressão sensorial na boca que podem ser amplamente caracterizadas como estética da impressão sensorial na boca. O cálculo e a placa, juntamente com fatores comportamentais e ambientais, levam à formação de manchas nos dentes, afetando significativamente a aparência estética dos mesmos. Os fatores comportamentais e ambientais que contribuem para propensão à produção de manchas nos dentes incluem uso regular de produtos à base de café, chá, noz-cola ou tabaco, bem como o uso de determinados produtos bucais contendo ingredientes que promovem o manchamento, como microbicidas catiônicos e sais de metal.

Dessa forma, o tratamento bucal diário em casa exige produtos com múltiplos ingredientes que funcionem por meio de diferentes mecanismos, para proporcionar uma faixa completa de benefícios terapêuticos e estéticos, inclusive anticárie, microbicida, antigengivite, antiplaca e anticálculo, bem como anti-odor, refrescância da boca, remoção de manchas, controle do aparecimento de manchas e branqueamento dos dentes. Para que os produtos para tratamento bucal destinados ao uso diário, como dentifrícios e colutórios, proporcionem um tratamento bucal completo, é necessário combinar ativos e aditivos, muitos dos quais têm a desvantagem de causar aspectos estéticos negativos durante o uso, em particular sabores e sensações desagradáveis, bem como promoção de manchas. O sabor e as sensações bucais desagradáveis foram descritos como sendo um ou mais dentre os aspectos de amargo, metálico, adstringente, salgado, dessensibilizante, picante, de queimadura, de alfinetadas e mesmo irritante. Os ingredientes típicos para uso em tratamento bucal que estão associados a essas características estéticas negativas incluem agentes microbicidas como cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, sais de estanho, cobre e zinco, agentes de branqueamento dos dentes como peróxido, agentes antitártaro como pirofosfato, tripolifosfato e hexametáfosfato, e excipientes como bicarbonato de sódio e tensoativos. Para mitigar as características estéticas negativas desses ingredi-

entes, os produtos para tratamento bucal são tipicamente formulados com agentes flavorizantes e adoçantes, para que tenham um sabor tão bom quanto possível e para que sejam aceitáveis para o consumidor.

Devido aos amplos benefícios comprovados para a cavidade bucal, é desejável incorporar íons estanosos às composições de tratamento bucal. Os íons estanosos, tipicamente fornecidos pelo fluoreto estanoso nas composições para tratamento bucal, são usados para fornecer benefícios que incluem microbicida, anti-placa, antigengivite e anti-sensibilidade e para evitar o odor desagradável da boca. Entretanto, a formulação com íons estanosos tem se mostrado um desafio, pois as formulações que estes íons são consideradas esteticamente desagradáveis. Além disso, descobriu-se que certos óleos flavorizantes, especialmente óleos de menta, podem exibir instabilidade e produção de odor desagradável quando usados em combinação com íons estanosos.

O refino ou posterior processamento de óleos de sabor natural após a extração das plantas ou de material de origem vegetal para otimização da qualidade e estabilidade tem sido descritos na técnica. Em geral, esses métodos de processamento têm como objetivo a remoção ou redução dos teores dos componentes considerados responsáveis pela instabilidade ou pelas características de sabor ou odor indesejáveis dos óleos. Por exemplo, os óleos flavorizantes têm sido tratados para remoção ou redução dos teores de terpenos, mentofurano, pulegono e sulfeto de dimetila. Esses processos de tratamento são descritos, por exemplo, nas patentes US nº 3.867.262, 4.440.790, 4.613.513, 4.708.880, 4.844.883, 4.816.616, 4.948.595, 5.116.625, 5.128.154, 5.204.128, 5.298.238, 5.425.962 e 6.479.088, e incluem destilação, aspersão de nitrogênio e tratamento químico para oxidar ou inativar tais componentes indesejados.

Os óleos de hortelã, por exemplo, podem ser destilados para remoção ou redução do teor de sulfeto de dimetila que é relatado como fornecedor de notas esverdeadas indesejáveis. Foram feitas destilações a vapor ou a vácuo para refinar o óleo de hortelã. Entretanto, esses processos de destilação não são totalmente satisfatórios. O processo de destilação a

vapor típico remove também, em adição à remoção do sulfeto de dimetila, outros componentes do óleo de hortelã com baixo ponto de ebulição. É, portanto, necessário que, durante o refino do óleo de hortelã, os componentes de baixo ponto de ebulição desejados sejam separados dos destilados e novamente adicionados, ao menos em parte, ao flavorizante. Isso aumenta o custo e tempo do processo de destilação. Um problema adicional que ocorre com a maioria dos métodos de refino do óleo de hortelã é que eles podem submeter o óleo de hortelã a condições extremas, como calor excessivo. Isso pode produzir alterações indesejáveis na flavorização.

Continua a existir a necessidade de um processamento aprimorado de óleos flavorizantes para fornecer estabilidade aprimorada e características ótimas de odor e sabor, em particular para retirar componentes que formam odor desagradável, especificamente sulfóxido de dimetila, que tem sido considerado a forma principal de espécies de enxofre precursoras de odor desagradável em óleos flavorizantes. A presente invenção, consequentemente, envolve a remoção de tais componentes que formam o odor indesejável anteriormente não reconhecidos do(s) óleo(s) flavorizante(s), com a produção de um flavorizante estável que é essencialmente isento de quantidades indesejáveis de tais componentes que formam o odor desagradável e, por conseguinte, também isento de tendências de contaminação do flavorizante ou de formação do odor desagradável em composições para tratamento bucal.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção é direcionada, ainda, ao processamento ou refino do óleo flavorizante para redução do teor de compostos que contêm enxofre, como sulfóxido de dimetila. Um método preferencial de processamento é o de lavagem aquosa, que tem a vantagem de ser simples, barato e fácil de implementar, ao mesmo tempo em que, de forma importante, evita os problemas dos processos típicos, que incluem a remoção não-seletiva de componentes desejáveis e a submissão dos óleos flavorizantes a condições extremas que podem destruir outros componentes e causar alterações indesejáveis das características flavorizantes e de odor

Outros métodos de processamento para a remoção seletiva de componentes indesejados incluem (1) destilação para remoção de componentes polares com baixo ponto de ebulição, (2) filtração através da adsorção seletiva dos compostos de enxofre, (3) extração contra-corrente e (4) cromatografia em coluna. Os métodos de processamento podem, opcionalmente, ser seguidos de reengenharia para readição dos componentes desejados que podem ter sido removidos ou alterados durante o processamento.

Em um aspecto mais detalhado, a invenção fornece composições para tratamento bucal que compreendem:

(a) um agente para tratamento bucal que tem capacidade de redução química,

(b) um sistema flavorizante que compreende extrato(s) ou óleo(s) flavorizante(s) essencialmente isento(s) de espécies que contêm enxofre, incluindo sulfóxido de dimetila, sulfeto de dimetila, dissulfeto de dimetila e dimetila sulfona, responsáveis pela geração de odor desagradável e gosto estranho nas ditas composições, e

(c) um veículo aceitável para uso bucal.

O agente para tratamento bucal que tem a capacidade de redução química é selecionado a partir de uma fonte de íon estanoso e fenólicos de fontes como chá, cranberry, romã e casca de carvalho. As composições têm um perfil de sabor estável e bem-acabado, com sabor agradável e refrescante, encorajando assim a aceitação do usuário e o uso freqüente.

Estes e outros aspectos, características e vantagens da presente invenção ficarão aparentes aos versados na técnica a partir da leitura da descrição detalhada apresentada a seguir.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Embora o relatório descritivo termine com reivindicações que particularmente apontam e distintamente reivindicam a invenção, acredita-se que a presente invenção será melhor compreendida a partir da descrição a seguir.

Todas as porcentagens e razões usadas neste documento são expressas em peso do total da composição, exceto quando indicado de ou-

tro modo. Todas as porcentagens, razões e teores de ingredientes mencionados neste documento têm por base a quantidade real do dito ingrediente, e não incluem solventes, cargas ou outros materiais com os quais o ingrediente possa estar combinado sob a forma de um produto disponível comercialmente, exceto se especificado de outro modo.

Todas as medições aqui mencionadas são feitas a 25°C, salvo disposição em contrário.

Para uso na presente invenção, "que compreende" significa que outras etapas e outros componentes que não afetam o resultado final podem ser adicionados. Esse termo abrange os termos "que consiste em" e "que consiste essencialmente em".

Para uso na presente invenção, a palavra "incluem" e suas variantes se destina a ser não-limitadora, de modo que a menção de itens de uma lista não implica na exclusão de outros itens similares que possam também ser úteis nos materiais, composições, dispositivos e métodos desta invenção.

Para uso na presente invenção, as palavras "preferencial", "de preferência" e suas variantes referem-se a modalidades da invenção que conferem certos benefícios, sob circunstâncias determinadas. No entanto, outras modalidades podem também ser preferenciais sob circunstâncias iguais ou diferentes. Além disso, a menção de uma ou mais modalidades preferenciais não implica que outras modalidades não sejam úteis, e não se destina a excluir outras modalidades do escopo da invenção.

Para uso na presente invenção, o termo "composição para tratamento bucal" significa um produto que, em seu uso normal, não é intencionalmente engolido para propósitos de administração sistêmica de agentes terapêuticos, mas sim retido na cavidade oral durante tempo suficiente para que entre em contato com substancialmente todas as superfícies dentais e/ou tecidos bucais, para fins de atividade bucal. A composição para tratamento bucal pode estar sob várias formas, inclusive creme dental, dentífrico, gel dental, gel subgengival, enxaguatório bucal, mousse, espuma, produtos para dentaduras, nebulizador bucal, pastilha, tablete mastigável ou goma de

mascar. A composição para tratamento bucal pode, também, ser incorporada sobre fitas ou películas para aplicação ou fixação direta às superfícies bucais.

O termo "dentífricio", para uso na presente invenção, significa formulações sob a forma de pasta, gel ou líquido, exceto de outro modo especificado. A composição dentífrica pode ser uma composição em fase única, ou pode ser uma combinação de duas ou mais composições dentífricas separadas. A composição dentífrica pode estar sob qualquer forma desejada, como com listras profundas, com listras superficiais, em múltiplas camadas, com gel envolvendo pasta, ou qualquer combinação das mesmas. Cada composição dentífrica de um dentífricio compreendendo duas ou mais composições separadas pode estar contida em um compartimento fisicamente separado de um dispensador, e dispensadas lado a lado.

O termo "dispensador", para uso na presente invenção, significa qualquer bomba, tubo ou recipiente adequado para dispensação de composições, como dentífricios.

O termo "dentes", para uso na presente invenção, refere-se a dentes naturais bem como a dentes artificiais ou próteses dentárias.

O termo "óleo flavorizante" refere-se a óleos essenciais usados como agentes flavorizantes, que são óleos voláteis destilados ou expressos de plantas e constituintes desses óleos voláteis. O termo "óleo flavorizante", para uso na presente invenção, ao se referir a óleos do tipo hortelã ou menta, inclui vários graus do óleo tipicamente chamados de naturais primários ou desdobrados (recém-extraídos da fonte vegetal) e refinados ou retificados para padronização do óleo e remoção dos caracteres de odor e sabor indesejados (por exemplo, pela destilação fracionada). O grau de refinamento é, em geral, o grau comercial fornecido aos usuários finais para uso como flavorizantes e perfumes. Os óleos essenciais típicos e seus principais constituintes são aqueles obtidos, por exemplo, a partir do tomilho (timol, carvacrol), orégano (carvacrol, terpenos), limão (limoneno, terpineno, felandreno, pino, citral), capim-limão (citral, metil heptenona, citronelal, geraniol), flor de laranjeira (linalol, β -pineno, limoneno), laranja (limoneno, citral), anis (anetol,

safrol), cravo-da-índia (eugenol, acetato de eugenil, cariofenileno), rosa (geraniol, citronelol), alecrim (borneol, bornila éster, cânfora), gerânio (geraniol, citronelol, linalol), lavanda (acetato de linalil, linalol), citronela (geraniol, citronelol, citronelal, camfeno), eucalipto (eucaliptol); hortelã (mentol, éster de mentila), spearminta (carvona, limoneno, pineno); gautéria (salicilato de mentila), cânfora (safrol, acetaldeído, cânfora), louro (eugenol, mirceno, chavicol), canela (cinamaldeído, acetato de cinamila, eugenol), pé de chá (terpinen-4-ol, cineol), e folha de cedro (α -tujona, β -tujona, fenchona). Os óleos essenciais, suas composições e sua produção são descritos em detalhe em Kirk-Othmer *Encyclopedia of Chemical Technology*, 4ª Edição, e em *The Merk Index*, 13ª Edição.

O termo "veículo aceitável para uso bucal" inclui materiais, excipientes ou aditivos seguros e eficazes usados em composições para tratamento bucal incluindo, mas não se limitando a, fontes de íon fluoreto, agentes anticálcio ou antitártaro, tampões, abrasivos como sílica, sais de bicarbonato de metal alcalino, materiais espessantes, umectantes, água, tensoativos, dióxido de titânio, agentes flavorizantes, agentes adoçantes, xilitol, agentes corantes, e misturas dos mesmos.

Os ingredientes ativos e outros que são úteis à presente invenção podem ser categorizados ou descritos, neste documento, por seu benefício cosmético e/ou terapêutico, ou por seus postulados modo de ação ou função. No entanto, deve-se compreender que o ingrediente ativo e os outros ingredientes aqui utilizáveis podem, em alguns casos, propiciar mais de uma função ou mais de um benefício cosmético e/ou terapêutico, ou operar por meio de mais de um modo de ação. Portanto, as classificações feitas aqui têm apenas fins de conveniência e não devem limitar o uso do ingrediente à aplicação, ou aplicações, particularmente indicada(s).

Na presente invenção, os termos "tártaro" e "cálculo" são usados de maneira intercambiável e referem-se a biofilmes de placa dental mineralizados.

Os componentes essenciais e opcionais das presentes composições são descritos nos parágrafos a seguir.

Sistema de sabor

As presentes composições compreendem um sistema flavorizante que contém óleos flavorizantes estáveis contra a degradação e produção de odor e sabor desagradáveis derivados, principalmente, de espécies que contêm enxofre, como tióis ou mercaptanas. Estas espécies de odor desagradável são produzidas por reações de oxirredução envolvendo componentes de óleo flavorizante e outros componentes da composição. Mais especificamente, descobriu-se que os compostos de enxofre de baixo peso molecular, como sulfóxido de dimetila (DMSO) estão presentes em certos óleos flavorizantes naturais em quantidades suficientes para reagir com agentes que apresentam capacidade de redução razoavelmente forte, isto é, podem ser facilmente oxidados, resultando na produção da espécie de odor desagradável incluindo sulfeto de dimetila e metil mercaptano. A presente invenção, portanto, fornece óleos flavorizantes, incluindo sabores do tipo menta, frutas e especiarias que são especialmente processados para reduzir os teores de DMSO e outras espécies que contêm enxofre, e composições para tratamento bucal que incorporam esses óleos flavorizantes processados para aprimoramento do sabor e da estabilidade. De preferência, os óleos flavorizantes processados são essencialmente isentos dessas espécies indesejadas que contêm enxofre, incluindo sulfóxido de dimetila, sulfeto de dimetila, dissulfeto de dimetila e dimetila sulfona que podem ser reduzidas a espécies de odor desagradável. Outros compostos contendo enxofre podem ainda estar presentes no óleo processado; entretanto, esses não parecem ser problemáticos em termos de geração de odor desagradável. O termo "essencialmente isento" da presente invenção significa que o óleo flavorizante compreende menos que cerca de 20 ppm de espécies que contêm enxofre que são precursores de odor desagradável. Descobriu-se que formulações de óleo flavorizante contendo mais que cerca de 20 ppm das espécies que contêm enxofre com agentes como estanoso podem resultar na produção de odor desagradável que tem sido descrito como "fedorento". Adicionalmente, tais reações redox que levam ao odor desagradável são desvantajosas na diminuição da concentração de ativo estanoso na composição, Dessa forma,

diminuindo, potencialmente, a eficácia. O teor das espécies que contêm o enxofre precursor de odor desagradável nos óleos flavorizantes após o processamento como lavagem com água, é menor que cerca de 10 ppm, com mais preferência menor que cerca de 1 ppm, e com mais preferência, ainda, menor que cerca de 0,5 ppm ou absolutamente nenhum.

A presente invenção envolve a descoberta de que as principais espécies que contêm o enxofre precursor de odor desagradável presentes nos óleos flavorizantes é o DMSO, com amostras apresentando teores tão altos quanto 300 ppm ou mais. A tabela a seguir mostra os teores de DMSO e sulfeto de dimetila (DMS) nas amostras de menta e hortelã. Conforme mostrado abaixo, as principais espécies são DMSO; quantidades significativamente menores de DMS são encontradas nos óleos flavorizantes.

Tabela 1. Teores de DMSO e DMS na matéria prima hortelã e óleos de menta

Amostra	DMSO (ppm, peso por volume)	DMS (ppm, peso por volume)
Matéria Prima Hortelã Amostra 1	318	10,3
Matéria Prima Hortelã Amostra 2	312	22,1
Matéria Prima Hortelã Amostra 3	181	46,8
Menta (1% de corte de cabeça)	235	< 1

Óleo de hortelã disponível junto à I.P. Callison, óleo de menta disponível junto à Labbeemint

A ocorrência de DMSO na natureza tem sido relatada. Por exemplo, a ocorrência natural de teores de DMSO em frutas, vegetais, grãos e bebidas selecionados são relatados em *J. Agric. Food Chem.* 1981, 29, pp.1089-91. O teor mais alto relatado foi o no chá preto, com 16 ppm. Na maioria das amostras, o teor encontrado foi menor que 1 ppm, com os maiores teores encontrados em amostras processadas ou concentradas, como

pasta de tomate. Acreditava-se que o aumento do teor de DMSO podia ser devido à oxidação do sulfeto de dimetila (DMS) durante o processo em escala comercial. O DMS é encontrado extensivamente na natureza e é responsável pelas características de odor de muitos alimentos. Foi relatado, também, a ocorrência de DMSO em óleo de menta [*Anais de Academia Brasileira de Ciências*, 1972, 44 (Suppl.), 273-7] e no óleo de hortelã [*Agric. Biol. Chem.*, 1980, 44(7), 1535-43]. Não existem relatos de teores descobertos nos óleos de menta da presente invenção.

A determinação dos teores de sulfóxido de dimetila (DMSO) e sulfeto de dimetila (DMS) em óleos de menta foi realizada via diluição da amostra, seguida pela injeção líquida em um sistema GC-MS. Em resumo, foram preparados padrões de calibração adicionando-se quantidades conhecidas de DMSO e DMS a óleo de hortelã que foi anteriormente lavado com água para retirar estes componentes até um teor abaixo do limite inferior de quantificação. A técnica de lavagem com água está de acordo com a presente invenção e é descrita detalhadamente abaixo. Cada padrão e amostra foi preparado para análise pela diluição de uma alíquota de 200 µL com 800 µL de acetato de etila contendo padrões internos identificados de isótopo estável para DMSO ($^{13}\text{C}_2$) e DMS ($^2\text{H}_6$). Os padrões e as amostras preparados foram analisados pela injeção da alíquota de 1 µL no injetor split/splitless de um cromatógrafo gasoso Agilent 6890. A coluna efluente foi transferida para um espectrômetro de massa quadrupolo Agilent 5973, o qual foi operado no modo SIM (selected ion monitoring - monitoramento de íons selecionados). Para cada analito, as razões de área de pico (analito / padrão interno) do padrão de calibração foram plotadas em relação às concentrações de analito preparadas. Cada concentração de amostra desconhecida foi interpolada a partir da curva de calibração correspondente com base no valor do analito medido analisado relativamente à razão da área de pico padrão. Utilizando-se essas condições de teste, o limite inferior nominal de quantificação para os dois DMSO e DMS foi de 1 ppm (peso por volume) com limite superior por quantificação de 500 e 100 ppm para DMSO e DMS, respectivamente.

Os presentes óleos flavorizantes são geralmente usados em composições para tratamento bucal em teores de cerca de 0,001% a cerca de 5%, em peso da composição. O óleo flavorizante está presente, de preferência, em teores de cerca de 0,01% a cerca de 4%, com mais preferência de cerca de 0,05% a cerca de 3%, e com mais preferência, ainda, de cerca de 0,1% a cerca de 2%. O óleo flavorizante pode estar presente de forma uniforme na composição flavorizante de uma formulação oral, ou pode ser combinado com outros ingredientes flavorizantes selecionados. Óleos flavorizantes preferenciais para uso nas composições para tratamento bucal incluem os derivados da espécie de *menta*, como *Menta piperita* (hortelã), *Menta arvensis* (hortelã japonesa), *Menta spicata* (menta nativa dos E.U.A.), *Menta cardiaca* (menta Scotch) e *Menta viridis Crispa* (menta da China). É desejável que a composição para tratamento bucal tenha um sabor de menta como um todo, na qual a menta seja o flavorizante dominante na presente invenção.

Em adição aos óleos de sabor de menta selecionados acima, o sistema flavorizante pode compreender ingredientes flavorizantes adicionais incluindo, mas não se limitando a óleo de gaultéria, óleo de cravo, cássia, sálvia, óleo de salsa, manjerona, limão, laranja, *cis*-jasmona, 2,5-dimetila-4-hidróxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidróxi-4-metil-2(5H)-furanona, vanilina, etil vanilina, anisaldeído, 3,4-metileno dioxibenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído, 2-metoxibenzaldeído, benzaldeído; cinamaldeído, hexila cinamaldeído, alfa-metil cinamaldeído, orto-metóxi cinamaldeído, alfa-amil cinamaldeído, propenila guaetol, heliotropina, 4-*cis*-heptenal, diacetil, metil-p-tert-butil fenil acetato, mentol, salicilato de metila, salicilato de etila, 1-acetato de mentila, oxanona, alfa-irisona, cinemato de metila, cinemato de etila, cinemato de butila, butirato de etila, acetato de etila, antranilato de metila, *iso*-acetato de amila, *iso*-amil butirato, caproati de alila, eugenol, eucaliptol, timol, álcool cinâmico, octanol, octanal, decanol, decanal, álcool feniletil, álcool benzila, alfa-terpineol, linalool, limoneno, citral, maltol, etil maltol, anetol, dihidroanetole, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, gama decalactona, gama nonalactona, e gama undecalactona e mis-

turas dos mesmos. Os ingredientes flavorizantes geralmente adequados são aqueles que contêm características estruturais e grupos funcionais menos propensos a reações de oxirredução. Estes incluem derivados de produtos químicos flavorizantes que são saturados, ou que contêm anéis aromáticos ou grupos éster estáveis. São adequados, também, os produtos químicos flavorizantes que podem sofrer alguma oxidação ou degradação sem que isso resulte em uma alteração significativa no caráter ou perfil de sabor. Os ingredientes flavorizantes podem ser fornecidos como produtos químicos únicos ou purificados, ou fornecidos à composição pela adição de óleos naturais ou extratos que tenham, de preferência, sido submetidos ao presente tratamento de lavagem com água ou outro refino para remoção dos componentes que são relativamente instáveis e podem degradar e alterar o perfil flavorizante desejado, resultando em um produto menos aceitável do ponto de vista organoléptico.

O sistema flavorizante pode, também incluir um componente protetor que previne a geração de odor e sabor desagradáveis na composição como descrito no pedido pendente co-depositado intitulado FLAVORIZANTES PARA COMPOSIÇÕES BUCAIS. Tais protetores incluem compostos carbonila como ácido ascórbico; *cis*-jasmona; 2,5-dimetila-4-hidróxi-3(2H)-furanona; 5-etil-3-hidróxi-4-metil-2(5H)-furanona; vanilina; etil vanilina; anisaldeído; 3,4-metileno dioxibenzaldeído; 3,4-dimetoxibenzaldeído; 4-hidroxibenzaldeído; 2-metoxibenzaldeído; 4-metoxibenzaldeído; benzaldeído; cinamaldeído; hexila cinamaldeído; alfa-metil cinamaldeído; orto-metóxi cinamaldeído; alfa-amil cinamaldeído; e combinações dos mesmos. Muitos desses protetores são ingredientes flavorizantes.

O sistema flavorizante pode compreender, ainda, agentes de resfriamento ou agentes refrigerantes como mentol, ésteres de mentila, carboxamida, cetais, dióis, e misturas dos mesmos. Exemplos de agentes refrigerantes adequados úteis às presentes composições são os agentes à base de paramentano carboxamida como N-etil-p-menta-3-carboxamida, conhecido comercialmente como "WS-3"; N,2,3-trimetila-2-isopropil butanamida, conhecido como "WS-23"; N-p-benzenoacetoneitrila-mentanocarboxamida; e

outros da série como WS-5, WS-11, WS-14 e WS-30. Agentes refrigerantes adicionais adequados incluem 3-1-mentóxi propano-1,2-diol, conhecido como TK-10 e produzido pela Takasago; mentona glicerol acetal (Frescolat® MGA); ésteres de mentila, como acetato de mentila, acetoacetato de mentila, lactato de mentila (Frescolat® ML, disponível junto à Haarmann e Reimer), e succinato de monomentila (disponível sob o nome comercial de Physcool, junto à V. Mane). Os termos mentol e mentila, para uso na presente invenção, incluem isômeros dextrogiros e levogiros desses compostos, e misturas racêmicas dos mesmos. TK-10 é descrito na patente US nº 4.459.425, concedida à Amano et al., em 10 de julho de 1984. O WS-3 e outros agentes são descritos na patente U.S. Nº 4.136.163, concedida a Watson, et al. em 23 de janeiro de 1979.

O sistema de sabor incluirá tipicamente um agente adoçante. Os adoçantes adequados incluem aqueles bem conhecidos na técnica, incluindo tanto adoçantes naturais como artificiais. Alguns adoçantes solúveis em água adequados incluem monossacarídeos, dissacarídeos polissacarídeos e derivados como xilose, ribose, glicose (dextrose), manose, galactose, frutose (levulose), sacarose (açúcar), maltose, açúcar invertido (uma mistura de frutose e glicose derivadas da sacarose), amido parcialmente hidrolisado, xarope de milho sólido, diidrochalconas, monelina, esteviosídeo, glicirrizina, xilitol e eritritol. Os adoçantes artificiais solúveis em água adequados incluem sais solúveis de sacarina, isto é, sais de sacarina sódica ou cálcica, sais de ciclamato, o sal de sódio, amônio ou cálcio de 3,4-diidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido, o sal potássico de 3,4-diidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona-2,2-dióxido (acesulfame-K), a forma de ácido livre da sacarina e similares. Outros adoçantes adequados incluem adoçantes à base de dipeptídeo, como adoçantes derivados de ácido L-aspartico, como L-aspartil L-fenilalanina metil éster (aspartame) e materiais descritos na patente U.S. nº 3.492.131, hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenil glicerina e L-aspartil-L-2,5, diidrofetil-glicina, L-aspartil-2,5-diidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-cicloexen)-alanina e similares. Também podem ser usados adoçantes solú-

veis em água derivados de adoçantes solúveis em água de ocorrência natural, como um derivado clorado de açúcar convencional (sacarose) conhecido, por exemplo, sob a descrição de produto de sucralose, bem como adoçantes à base de proteína como *Thaumatococcus danielli* (taumatina I e II). A

5 composição contém, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 10% de adoçante, e, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 1%, em peso.

Além disso, o sistema de sabor pode incluir agentes de estímulo à salivação, agentes de aquecimento e agentes de atenuação de dor. Esses agentes estão presentes na composição em teores de cerca de 0,001% a

10 cerca de 10% e, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 1%, em peso da composição. Agentes de salivação adequados incluem Jambu®, produzido pela Takasago. Os exemplos de agentes de aquecimento são ésteres de cápsico e de nicotinato, como nicotinato de benzila. Os agentes de atenuação de dor adequados incluem benzocaína, lidocaína, óleo de botão de cravo-da-índia e etanol.

15

Agentes de Redução Química

O sistema flavorizante que compreende os presentes óleos flavorizantes e extratos especialmente processados são particularmente úteis em composições que compreendem agentes que apresentam a capacidade

20 de redução química. Em particular, íons estanosos que, como descrito acima, são os ativos preferenciais em composições para tratamento bucal, em virtude de sua ampla gama de benefícios e fenólicos e derivados provenientes de fonte vegetal com atividades microbicida antiinflamatório e antioxidante úteis. Muitos desses fenólicos e derivados também são úteis como agentes

25 flavorizantes.

Os íons estanosos possuem propriedades de redução razoavelmente fortes, sendo oxidados para a forma estânica quando reagem com o DMSO, que, por sua vez, é reduzido a espécies de odor desagradável DMS e, posteriormente, ao metil mercaptano (CH_3SH). A reação do estanoso com

30 agentes como o DMSO é indesejável não apenas devido à produção de espécies de odor desagradável mas também pela diminuição do teor de estanoso e, dessa forma, da eficácia da composição. Muitos dos fenólicos usa-

dos nas composições para tratamento bucal, como ativos ou agentes flavorizantes, são suscetíveis de oxidação, isto é, possuem capacidade de redução e podem, dessa forma, reagir com o DMSO da mesma forma que o estanho.

5 As presentes composições incluem, de preferência, uma fonte de íon estanho, incluindo fluoreto estanho e/ou outros sais estanosos. Descobriu-se que o fluoreto estanho ajuda na redução da ocorrência de cáries, gengivite, placa e sensibilidade, e na obtenção de benefícios de melhoria do hálito. Sais estanosos adicionais incluem cloreto diidrato estanho, acetato estanho, gluconato estanho, oxalato estanho, sulfato estanho, lactato estanho, e tartarato estanho. As fontes preferenciais de íon estanho são o fluoreto estanho e o cloreto diidrato estanho. Os sais estanosos podem estar presentes em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 11%, em peso da composição total. Os sais estanosos estão presentes, de 10 preferência, em uma quantidade de cerca de 0,4% a cerca de 7%, com mais preferência de cerca de 0,45% a cerca de 5%, e com mais preferência de cerca de 0,45% a cerca de 3%, em peso da composição total. As formulações que proporcionam essa eficácia tipicamente incluem teores estanosos advindos de fluoreto estanho e outros sais estanosos, na faixa de cerca de 15 3.000 ppm a cerca de 15.000 ppm de íons estanosos na composição total.

Dentifrícios que contêm sais estanosos, especialmente fluoreto estanho e cloreto estanho, são descritos na patente U.S. nº 5.004.597, concedida à Majeti et al. Outras descrições de sais estanosos são encontrado na patente U.S. nº 5.578.293, concedida a Prencipe et al, e na patente 25 U.S. nº 5.281.410, concedida a Lukacovic et al. Além da fonte de íon estanho, outros ingredientes necessários para estabilizar o estanho podem estar incluídos, como os ingredientes descritos em Majeti et al. e Prencipe et al.

Os fenólicos de fonte vegetal como chá, cranberry, romã e casca 30 de carvalho, também são incorporados às presentes composições. Esses fenólicos incluem catequina, galato de galocatequina, epicatequina (EC), epigalocatequina (EGC), galato de epigalocatequina (EGCG), galato de epi-

catequina (ECG), teaflavina, tearrubigina, antocianidina/proantocianidina e antocianinas (por exemplo, cianidina, delphinidina, pelargonidina, peonidina, malvidina e petunidina); ácido tânico; ácido gálico; ácido elágico; elagitanino; curcumina. Os fenólicos podem ser fornecidos como compostos purificados ou como extratos vegetais. Os fenólicos úteis como ativos para tratamento bucal são apresentados no Pedido de Patente cedido à mesma requerente US 11/595.530, publicada como US 2007/0053849A1.

Em adição aos componentes acima descritos, as presentes composições podem compreender componentes opcionais adicionais coletivamente mencionados como materiais de veículo aceitáveis para uso bucal, os quais são descritos nos parágrafos a seguir.

Materiais de veículo aceitáveis para uso bucal

O veículo aceitável para uso bucal compreende um ou mais excipientes ou diluentes sólidos ou líquidos compatíveis, os quais são adequados para administração oral tópica. O termo "compatível", para uso na presente invenção, significa que os componentes da composição são capazes de serem misturados sem que ocorra alguma interação que reduza substancialmente a estabilidade e/ou eficácia da composição.

Os veículos ou excipientes da presente invenção podem incluir os componentes usuais e convencionais dos dentífrícios, géis não-abrasivos, géis subgengivais, enxaguatórios bucais ou colutórios, nebulizadores bucais, gomas para mascar, pastilhas e balas para o hálito, conforme descrito com mais detalhes, mais adiante neste documento.

A escolha de um veículo a ser usado é basicamente determinada pela maneira pela qual a composição será introduzida na cavidade bucal. Os materiais veículo para creme dental, gel dental ou similares incluem materiais abrasivos, agentes formadores de espuma, aglutinantes, umectantes, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme apresentado, por exemplo, na patente U.S. nº 3.988.433, concedida a Benedict. Os materiais veículo para formulações de dentífrício bifásico são apresentados nas Patentes U.S. nº 5.213.790, concedida em 23 de maio de 1993, U.S. nº 5.145.666 concedida em 8 de setembro de 1992 e U.S. nº 5.281.410, concedida em 25

de janeiro de 1994, todas a Lukacovic et al., e nas patentes U.S. nº 4.849.213 e 4.528.180, concedidas a Schaeffer. Os materiais veículo para enxaguatório bucal, colutório ou nebulizador bucal tipicamente incluem água, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme apresentado, por exemplo, na patente U.S. Nº 3.988.433 concedida a Benedict. Os materiais veículo para pastilhas tipicamente incluem uma base de bala, os materiais veículo para goma para mascar incluem uma base de goma, agentes flavorizantes e adoçantes, por exemplo como na patente U.S. nº 4.083.955 concedida a Grabenstetter et al. Os materiais veículo para sachês tipicamente incluem uma bolsa do tipo sachê, agentes flavorizantes e adoçantes. Para géis subgengivais usados para aplicação de ativos no interior de bolsas periodontais ou em redor das mesmas, é escolhido um "veículo para gel subgengival", conforme apresentado, por exemplo, nas Patentes U.S. Nº 5.198.220 e 5.242.910, concedidas a Damani em 30 de março de 1993 e 7 de setembro de 1993, respectivamente. Os veículos adequados à preparação das composições da presente invenção são bem conhecidos na técnica. Sua seleção dependerá de considerações secundárias como gosto, custo, estabilidade durante o armazenamento, etc.

As composições da presente invenção podem, também, estar sob a forma de géis não-abrasivos e géis subgengivais, os quais podem ser aquosos ou não-aquosos. Em mais um outro aspecto, a invenção apresenta um implemento dental impregnado com a presente composição. O implemento dental compreende um implemento para contato com os dentes e outros tecidos da cavidade bucal, estando impregnado com a presente composição. O implemento dental pode ser impregnado com fibras incluindo fio ou fita dental, lascas, tiras, películas e fibras poliméricas.

Em uma modalidade, as composições da presente invenção estão sob a forma de dentifrícios, como cremes, géis e pós dentais. Os componentes desses cremes e géis dentais geralmente incluem um ou mais dos seguintes: um abrasivo dental (de cerca de 6% a cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,5% a cerca de 10%), um agente espessante (de cerca de 0,1% a cerca de 5%), um umectante (de cerca de 10% a cerca de 55%), um

agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca de 3%), um agente corante (de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%) e água (de cerca de 2% a cerca de 45%). Esse creme ou gel dental pode, também, incluir um ou mais agentes anticárie (de cerca de 5 0,05% a cerca de 0,3%, sob a forma de um íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% a cerca de 13%). É claro que os pós dentais contêm substancialmente todos os componentes não-líquidos.

Outras modalidades da presente invenção consistem em produtos líquidos, inclusive enxaguatórios bucais ou colutórios, nebulizadores bucais, soluções dentais e fluidos para irrigação. Os componentes desses enxaguatórios e nebulizadores bucais tipicamente incluem um ou mais dentre 10 água (de cerca de 45% a cerca de 95%), etanol (de cerca de 0% a cerca de 25%), um umectante (de cerca de 0% a cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,01% a cerca de 7%), um agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca de 3%) e 15 um agente corante (de cerca de 0,001% a cerca de 0,5%). Esses enxaguatórios e nebulizadores bucais podem também incluir um ou mais de um agente anticárie (de cerca de 0,05% a cerca de 0,3%, sob a forma de um íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% a cerca de 3%). Os componentes das soluções dentais geralmente incluem um ou mais dentre água 20 (de cerca de 90% a cerca de 99%), conservante (de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%), agente espessante (de 0% a cerca de 5%), agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca de 3%), e tensoativo (de 0% a cerca de 5%).

25 Os tipos de veículo ou excipiente aceitáveis para uso bucal que podem estar incluídos nas composições da presente invenção, juntamente com alguns exemplos não-limitadores específicos, são discutidos em nos parágrafos a seguir.

Agente aderente aos dentes

30 A presente invenção pode incluir um agente aderente aos dentes, como agentes ativos de superfície poliméricos (PMSA's), os quais são polieletrólitos, mais especificamente polímeros aniônicos. Os PMSA's con-

têm grupos aniônicos, por exemplo fosfato, fosfonato, carbóxi ou misturas dos mesmos e, dessa forma, têm a capacidade de interagir com entidades catiônicas ou positivamente carregadas. O descritor "mineral" se destina a comunicar que a atividade de superfície ou a aderência do polímero se refere a superfícies minerais como minerais de fosfato de cálcio ou dentes.

Os PMSA's são úteis nas presentes composições devido a seu benefício de prevenção de manchas. Acredita-se que os PMSA's proporcionem um benefício de prevenção de manchas devido a sua reatividade ou aderência a superfícies minerais, resultando na dessorção de porções de indesejáveis proteínas da película adsorvidas, em particular aquelas associadas à ligação de resíduos de cor que mancham os dentes, desenvolvimento de cáculos e atração de espécies microbianas indesejáveis. A retenção desses PMSA's sobre os dentes pode, também, impedir o acúmulo de manchas devido à perturbação dos sítios de ligação dos resíduos de cor sobre as superfícies dentais.

Acredita-se que também seja útil a capacidade dos PMSA's para ligação a ingredientes promotores de manchas em produtos para tratamento bucal, como íons estanosos e microbicidas catiônicos. O PMSA proporciona, também, efeitos de condicionamento da superfície dental, o que produz efeitos desejáveis sobre as propriedades termodinâmicas da superfície e sobre as propriedades da película de superfície, que conferem uma estética de sensação de limpeza acentuada, tanto durante o enxágüe ou a escovação como, o que é da máxima importância, em seguida aos mesmos. Muitos desses agentes poliméricos também são conhecidos por proporcionar, ou por se esperar que proporcionem, benefícios de controle de tártaro quando aplicados em composições bucais, obtendo-se conseqüentemente uma otimização tanto na aparência dos dentes como em sua impressão tátil para os consumidores.

Os efeitos de superfície desejados incluem: 1) criação de uma superfície dental hidrofílica imediatamente após o tratamento, e 2) manutenção dos efeitos de condicionamento da superfície e controle da formação de película por longos períodos em seguida ao uso do produto, inclusive após a

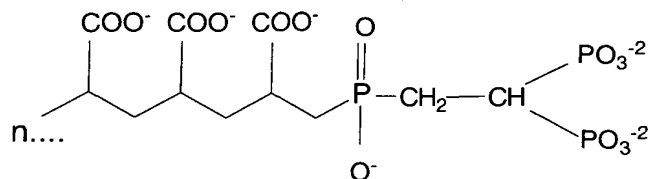
escovação ou o enxágüe, e ao longo de períodos mais longos. O efeito da criação de uma superfície hidrofílica aumentada pode ser medido em termos de uma diminuição relativa nos ângulos de contato com a água. É importante observar que a superfície hidrofílica é mantida na superfície dental por um período prolongado após o uso do produto.

Os agentes ativos de superfície à base de mineral polimérico incluem quaisquer agentes que apresente forte afinidade pela superfície dental, depositem uma camada ou revestimento de polímero sobre a mesma, e produzam os efeitos desejados de modificação de superfície. Exemplos adequados desses polímeros são os polieletrólitos, como polímeros fosforilados condensados, polifosfonatos, copolímeros de monômeros contendo fosfato ou fosfonato, ou polímeros com outros monômeros, como monômeros etilenicamente insaturados e aminoácidos, ou com outros polímeros, como proteínas, polipeptídeos, polissacarídeos, poli(acrilato), poli(acrilamida), poli(metacrilato), poli(etacrilato), poli(metacrilato de hidróxi alquila), poli(álcool vinílico), poli(anidrido maléico), poli(maleato), poli(amida), poli(etileno amina), poli(etileno glicol), poli(propileno glicol), poli(acetato de vinila) e poli(cloreto de vinil benzila), policarboxilatos e polímeros carbóxi-substituídos, bem como misturas dos mesmos. Agentes ativos de superfície minerais poliméricos adequados incluem os polímeros de álcool carbóxi-substituídos descritos nas patentes U.S. nº 5.292.501; 5.213.789, 5.093.170; 5.009.882; e 4.939.84; todas concedidas a Degenhardt et al. e os polímeros derivatizados com difosfonato da patente U.S. nº 5.011.913 concedida a Benedict et al; O polímero aniônico sintético que inclui poliacrilatos e copolímeros de anidrido ou ácido maléico e metil vinila éter (por exemplo, Gantrez), conforme descrito, por exemplo, na patente U.S. nº 4.627.977, concedida a Gaffar et al. Um polímero preferencial é o ácido poliacrílico modificado com difosfonato. Os polímeros com atividade precisam ter suficiente propensão para ligação à superfície para dessorver as proteínas da película e permanecer fixados às superfícies esmaltadas. Para superfícies dentais, são preferenciais os polímeros com funções fosfato ou fosfonato na cadeia terminal ou lateral, embora outros polímeros com atividade de ligação a minerais

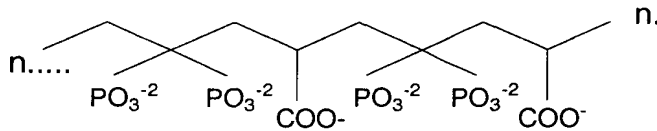
possam se mostrar eficazes, dependendo da afinidade para adsorção.

Exemplos adicionais de fosfonatos adequados que contêm agentes ativos de superfície minerais poliméricos incluem os polímeros difosfonatos geminais apresentados como agentes anticálcio na patente US 4.877.603, concedida a Degenhardt et al; copolímeros contendo grupo fosfonato apresentados na patente US 4.749.758, concedida a Dursch et al. e na patente GB 1.290.724 (ambas atribuídas à Hoechst) adequados para uso em composições detergentes e de limpeza; e os copolímeros e cotelômeros apresentados como úteis para aplicações incluindo a inibição de formação de escamas e de corrosão, revestimentos, cimento e resina de troca de íons na US 5.980.776, concedida a Zakikhani et al. e US 6.071.434, concedida a Davis et al. Os polímeros adicionais incluem os copolímeros solúveis em água do ácido vinilfosfônico e do ácido acrílico, bem como os sais dessas substâncias apresentados na GB 1.290.724, sendo que os copolímeros contêm de cerca de 10% a cerca de 90%, em peso do ácido vinilfosfônico, e de cerca de 90% a cerca de 10%, em peso de ácido acrílico, mais especialmente sendo que os copolímeros têm uma razão entre o peso do ácido vinilfosfônico e o ácido acrílico, de 70% do ácido vinilfosfônico a 30% do ácido acrílico; 50% do ácido vinilfosfônico a 50% do ácido acrílico; ou 30% do ácido vinilfosfônico a 70% de ácido acrílico. Outros polímeros adequados incluem os polímeros solúveis em água apresentados por Zakikhani e Davis, preparados mediante a copolimerização de monômeros de difosfonato ou polifosfonato tendo uma ou mais ligações C=C insaturadas (por exemplo, ácido vinilideno-1,1-difosfônico e ácido 2-(hidróxi fosfinil)etilideno-1,1-difosfônico, com pelo menos um outro composto tendo ligações C=C insaturadas (por exemplo, monômeros de acrilato e metacrilato), como aqueles com a seguinte estrutura:

1. Cotelômero de ácido acrílico e 2-(hidróxi fosfinil)etilideno-1,1-ácido difosfônico com a seguinte estrutura:



2. Copolímero de ácido acrílico e ácido vinil difosfônico com a seguinte estrutura:



Os polímeros adequados incluem os polímeros de difosfonato/acrilato disponíveis junto à Rhodia sob a designação ITC 1087 (PM médio de 3.000 a 60.000) e Polymer 1154 (PM médio de 6.000 a 55.000).

Um PMSA preferencial será estável na presença de outros componentes da composição para tratamento bucal, como fluoreto iônico e íons metálicos. São preferenciais, também, os polímeros que apresentam hidrólise limitada em formulações com alto teor de água, permitindo assim uma formulação de dentífrico ou enxaguatório bucal simples e de fase única. Caso o PMSA não tenha essas propriedades de estabilidade, uma opção é usar uma formulação em fase dual, com o agente ativo de superfície mineral polimérico separado do fluoreto ou de outros componentes incompatíveis.

Uma outra opção é formular composições não-aquosas, essencialmente não-aquosas ou com teor de água limitado, para minimizar a reação entre o PMSA e outros componentes.

Um PMSA preferencial é um polifosfato. Um polifosfato é geralmente compreendido como consistindo em duas ou mais moléculas de fosfato dispostas primariamente em uma configuração linear, embora alguns derivados cíclicos possam estar presentes. Embora os pirofosfatos ($n=2$) sejam tecnicamente polifosfatos, os polifosfatos desejados são aqueles tendo cerca de três ou mais grupos fosfato, de modo que a adsorção de superfície em concentrações eficazes produza suficientes funções de fosfato não-ligado, o que acentua a carga aniônica da superfície, bem como o caráter hidrofílico das superfícies. Os sais inorgânicos de polifosfato desejados incluem tripolifosfato, tetrapolifosfato e hexametáfosfato, entre outros. Os polifosfatos maiores que tetrapolifosfato usualmente ocorrem como materiais vítreos amorfos. São preferenciais para uso nesta invenção os polifosfatos lineares tendo a seguinte fórmula:



em que X é sódio, potássio ou amônio, e n situa-se na média de cerca de 3 a cerca de 125. Os Polifosfatos preferenciais são aqueles que têm uma média de cerca de 6 a cerca de 21, como os comercialmente conhecidos como Sodaphos (n≈6), Hexaphos (n≈13), e Glass H (n≈21) e produzidos pela FMC Corporation and Astaris. Esses polifosfatos podem ser usados por si sós ou em combinações. Os polifosfatos são suscetíveis à hidrólise em formulações com alto teor de água e com pH ácido, particularmente com pH abaixo de 5. Portanto, é preferencial o uso de polifosfatos com cadeia mais longa, em particular Glass H com um comprimento de cadeia médio de cerca de 21. Acredita-se que esses polifosfatos de cadeia mais longa produzam, ao serem submetidos a hidrólise, polifosfatos com cadeias mais curtas, que ainda assim são eficazes para depositar-se sobre os dentes e proporcionar um benefício de prevenção de manchas.

Outros compostos polifosforilados podem ser usados em adição a, ou em vez de, polifosfato, em particular compostos de inositol polifosforilado como ácido fítico, mio-inositol pentaquis(diidrogênio fosfato), mio-inositol tetraquis(diidrogênio fosfato), mio-inositol triquis(diidrogênio fosfato) e um sal de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio dos mesmos. É preferencial, para uso na presente invenção, o ácido fítico, também conhecida como mio-inositol 1,2,3,4,5,6-hexaquis (diidrogênio fosfato) ou ácido hexa-fosfórico de inositol, bem como seus sais de metal alcalino, de metal alcalino-terroso ou de amônio. Na presente invenção, o termo "fitato" inclui ácido fítico e seus sais, bem como os outros compostos de inositol polifosforilado.

A quantidade de agente aderente aos dentes estará situada, tipicamente, na faixa de cerca de 0,1% a cerca de 35%, em peso do total de composição bucal. Em formulações de dentifrício, a quantidade é, de preferência, de cerca de 2% a cerca de 30%, com mais preferência de cerca de 5% a cerca de 25% e, com a máxima preferência, de cerca de 6% a cerca de 20%. Em composições de enxaguatório bucal, a quantidade de agente aderente aos dentes situa-se, de preferência, na faixa de cerca de 0,1% a

5% e, com mais preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 3%.

Além de criar os efeitos de modificação de superfície, o agente aderente aos dentes pode, também, funcionar de modo a solubilizar sais insolúveis. Por exemplo, o polifosfato Glass H polifosfato tem sido considerado para solubilizar sais estanosos insolúveis. Dessa forma, em composições contendo sais estanosos, por exemplo, o Glass H contribui para diminuir o efeito da promoção de manchas do estanho.

Fonte de fluoreto

É comum ter um composto de fluoreto solúvel em água presente em dentifrícios e outras composições bucais, em uma quantidade suficiente para resultar em uma concentração de íon fluoreto na composição, e/ou durante o uso, de cerca de 0,0025% a cerca de 5,0% em peso, de preferência de cerca de 0,005% a cerca de 2,0%, em peso, para a obtenção de efetividade anticárie. Uma ampla variedade de materiais que fornecem íon fluoreto pode ser empregada como fonte de fluoreto solúvel nas presentes composições. Os exemplos de materiais produtores de íon fluoreto adequados são encontrados nas patentes U.S. nº 3.535.421, concedida a Briner et al. em 20 de outubro de 1970 e U.S. nº 3.678.154, concedida a Widder et al em 18 de julho de 1972. As fontes de íon fluoreto representativas incluem: fluoreto estanoso, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio, fluoreto de índio e muitos outros. São preferenciais o fluoreto estanoso e o fluoreto de sódio, bem como misturas dos mesmos.

Abrasivos

Os abrasivos dentais úteis nas composições da presente invenção incluem muitos materiais diferentes. É preciso que material selecionado seja compatível com a composição de interesse e não cause abrasão excessiva à dentina. Os abrasivos adequados incluem, por exemplo, sílicas, inclusive géis e precipitados, polimetafosfato de sódio insolúvel, alumina hidratada, carbonato de cálcio, ortofosfato diidrato de dicálcio, pirofosfato de cálcio, fosfato tricálcio, polimetafosfato de cálcio e materiais abrasivos resinosos, como produtos de condensação particulados de uréia e formaldeído.

Uma outra classe de abrasivos para uso nas presentes compo-

sições são as resinas polimerizadas termofixas particuladas, conforme descrito na Patente U.S. N° 3.070.510 concedida a Cooley & Grabenstetter em 25 de dezembro de 1962. As resinas adequadas incluem, por exemplo, melaminas, fenólicas, uréias, melamina-uréias, melamina-formaldeídos, uréia-formaldeído, melamina-uréia-formaldeídos, epóxidos reticulados e poliésteres reticulados.

Abrasivos dentais à base de sílica, de diversos tipos, são preferenciais devido a seus benefícios únicos de excepcional limpeza dos dentes e desempenho de polimento sem abrasão indevida do esmalte ou da dentina. Os materiais abrasivos de polimento à base de sílica da presente invenção, bem como outros abrasivos, geralmente têm um tamanho médio de partícula na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 30 microns e, de preferência, de cerca de 5 a cerca de 15 microns. O abrasivo pode ser sílica precipitada ou géis de sílica como os xerogéis de sílica descritos nas patentes U.S. N° 3.538.230, concedida a Pader et al. em 2 de março de 1970, e U.S. N° 3.862.307, concedida a DiGiulio em 21 de janeiro de 1975. Exemplos incluem o xerogel de sílica disponível sob o nome comercial "Syloid" pela W.R. Grace & Company, Davison Chemical Division e materiais de sílica precipitada como os comercializados pela J. M. Huber Corporation sob o nome comercial de Zeodent®, especialmente as sílicas com a designação Zeodent® 119, Zeodent® 118, Zeodent® 109 e Zeodent® 129. Os tipos de abrasivos dentais à base de sílica úteis para os cremes dentais da presente invenção são descritos com mais detalhes na patente U.S. n° 4.340.583, concedida a Wason em 29 de julho de 1982, e nas patentes U.S. n° 5.603.920, concedida em 18 de fevereiro de 1997, U.S. n° 5.589.160, concedida em 31 de dezembro de 1996, U.S. n° 5.658.553, concedida em 19 de agosto de 1997, U.S. n° 5.651.958, concedida em 29 de julho de 1997 e U.S. n° 6.740.311, concedida em 25 de maio de 2004, cedidas à mesma requerente.

As misturas de abrasivos podem ser usadas como misturas dos diversos graus de abrasivos à base de sílica Zeodent® listados acima. A quantidade total de abrasivo presente em composições dentifrícias da presente invenção situa-se, tipicamente, na faixa de cerca de 6% a cerca de

70%, em peso, sendo que os cremes dentais contêm, de preferência, de cerca de 10% a cerca de 50% de abrasivos, em peso da composição. As composições de solução dental, nebulizador bucal, enxaguatório bucal e gel não-abrasivo da presente invenção tipicamente contêm pouco ou nenhum abrasivo.

Agente anticálcico

As presentes composições podem, opcionalmente, incluir um agente anticálcico adicional, como um sal de pirofosfato, como uma fonte de íon de pirofosfato. Os sais de pirofosfato úteis às presentes composições incluem os sais de pirofosfato de di-álcali metal, os sais de pirofosfato de tetra-álcali metal, e misturas desses itens. O diidrogênio pirofosfato dissódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), o pirofosfato tetrassódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) e o pirofosfato tetrapotássico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$), em suas formas tanto não-hidratadas como hidratadas, são as espécies preferenciais. Nas composições da presente invenção, o sal de pirofosfato pode estar presente em uma de três maneiras: predominantemente dissolvido, predominantemente não-dissolvido, ou uma mistura de pirofosfato dissolvido e não-dissolvido.

As composições compreendendo pirofosfato predominantemente dissolvido referem-se a composições nas quais ao menos uma fonte de íons de pirofosfato está presente em uma quantidade suficiente para fornecer ao menos cerca de 1,0% de íons de pirofosfato livres. A quantidade de íons de pirofosfato livres pode ser de cerca de 1% a cerca de 15%, de cerca de 1,5% a cerca de 10% em uma modalidade, e de cerca de 2% a cerca de 6% em outra modalidade. Os íons de pirofosfato livres podem estar presentes em diversos estados protonados, dependendo do pH da composição.

As composições compreendendo pirofosfato predominantemente não-dissolvido referem-se a composições contendo não mais que cerca de 20% do total de sal de pirofosfato dissolvido na composição, de preferência menos que cerca de 10% do total de pirofosfato dissolvido na composição. O sal de pirofosfato tetrassódico é o sal de pirofosfato preferencial nessas composições. O pirofosfato tetrassódico pode estar sob a forma de sal anidro ou de decaidrato, ou qualquer outra espécie estável em forma sólida nas

composições dentifrícias. O sal está sob a forma de partícula sólida, a qual pode estar em estado cristalino e/ou amorfo, com o tamanho de partícula do sal sendo, de preferência, suficientemente pequeno para ser esteticamente aceitável e prontamente solúvel durante o uso. A quantidade de sal de piro-

5 fosfato útil para a produção dessas composições é qualquer quantidade eficaz para o controle de tártaro, geralmente de cerca de 1,5% a cerca de 15%, de preferência de cerca de 2% a cerca de 10% e, com a máxima preferência, de cerca de 3% a cerca de 8%, em peso da composição dentifrícia.

As composições podem, também, compreender uma mistura de

10 sais de pirofosfato dissolvidos e não-dissolvidos. Qualquer dos sais de pirofosfato acima mencionados pode ser usado.

Os sais de pirofosfato são descritos mais detalhadamente em *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3ª Edição, volume 17, Wiley-Interscience Publishers (1982).

Os agentes opcionais a serem usados em lugar de, ou em combinação com o sal de pirofosfato incluem materiais conhecidos, como polí-

15 meros aniônicos sintéticos, inclusive policratos e copolímeros de anidrido ou ácido maléico e metil vinila éter (por exemplo, Gantrez), conforme descrito, por exemplo, na patente U.S. nº 4.627.977, concedida a Gaffar et al., bem

20 como, por exemplo, ácido poliamino propano sulfônico (AMPS), difosfonatos (por exemplo, EHDP; AHP), polipeptídeos (como ácidos poliaspártico e poliglutâmico), e misturas dos mesmos.

Agentes quelantes

Um outro agente opcional é um agente quelante, também denominado seqüestrante, como ácido glicônico, ácido tartárico, ácido cítrico e

25 seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os agentes quelantes são capazes de formar complexos com o cálcio encontrado nas paredes celulares das bactérias. Os agentes quelantes podem, também, perturbar o desenvolvimento de placa mediante a remoção do cálcio das pontes de cálcio que ajudam a manter intacta essa biomassa. No entanto, não é desejável usar um

30 agente quelante que tenha uma afinidade muito alta por cálcio, já que isso pode resultar em desmineralização dos dentes, o que é contrário aos objeti-

vos e intenções da presente invenção. Os agentes quelantes adequados terão, geralmente, uma constante de ligação a cálcio na faixa de cerca de 10^1 a 10^5 , para proporcionar uma limpeza otimizada com reduzida formação de placa e cálculo. Os agentes quelantes têm, também, a capacidade de
5 formar complexos com íons metálicos e, portanto, ajudam a evitar seus efeitos adversos sobre a estabilidade ou a aparência dos produtos. A quelação de íons, como ferro ou cobre, ajuda a retardar a deterioração por oxidação dos produtos finais.

Exemplos de agentes quelantes adequados são gluconato e citrato de sódio ou de potássio, combinação de ácido cítrico/citrato de metal alcalino, tartarato dissódico, tartarato dipotássico, tartarato de potássio e sódio, hidrogênio tartarato de sódio, hidrogênio tartarato de potássio, polifosfatos de sódio, de potássio ou de amônio e misturas dos mesmos. As quantidades de agente quelante adequadas ao uso na presente invenção são de
10 cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 2,5% e, com mais preferência, de cerca de 1,0% a cerca de 2,5%.

Ainda outros agentes quelantes adequados ao uso na presente invenção são os policarboxilatos poliméricos aniônicos. Esses materiais são bem conhecidos na técnica, sendo empregados sob a forma de seus ácidos
20 livres, ou sais de metal alcalino solúvel em água parcialmente ou, de preferência, totalmente neutralizados (por exemplo potássio e, de preferência, sódio), ou sais de amônio. Os exemplos são copolímeros de anidrido ou ácido maléico de 1:4 a 4:1, com outro monômero polimerizável etilenicamente insaturado, de preferência metil vinil éter (metóxi etileno) com um peso molecular (MW) de cerca de 30.000 a cerca de 1.000.000. Esses copolímeros
25 estão disponíveis, por exemplo, sob os nomes comerciais Gantrez A.N. 139 (MW 500.000), A.N. 119 (MW 250.000), e S-97 Pharmaceutical Grade (MW 70.000), junto à GAF Chemicals Corporation.

Outros policarboxilatos poliméricos operacionais incluem os copolímeros de anidrido maléico a 1:1, com acrilato de etila, metacrilato de hidróxi etila, N-vinil-2-pirrolidona ou etileno, estando este último disponível, por
30 exemplo, sob a denominação Monsanto EMA nº 1103, MW 10.000 e EMA

Grade 61, e copolímeros de ácido acrílico a 1:1, com metacrilato de metila ou de hidróxi etila, acrilato de metila ou de etila, éter isobutil vinílico ou N-vinil-2-pirrolidona.

Os policarboxilatos poliméricos operacionais adicionais são apresentados nas patentes U.S. nº 4.138.477, concedida a Gaffar em 6 de fevereiro de 1979, e U.S. nº 4.183.914, concedida a a Gaffar et al. em 15 de janeiro de 1980, e incluem copolímeros de anidrido maléico com estireno, isobutileno ou éter etil vinílico, ácidos poliacrílico, poliitacônico e polimaléico, e oligômeros sulfoacrílicos com peso molecular tão baixo como 1.000, disponível sob o nome Uniroyal ND-2.

Outros agentes ativos

A presente invenção pode, opcionalmente, incluir outros agentes, como agentes microbicidas. Estão incluídos entre esses agentes os agentes microbicidas não-catiônicos insolúveis em água, como éteres difenílicos halogenados, compostos fenólicos incluindo fenol e seus homólogos, mono e polialquila e halofenóis aromáticos, resorcinol e seus derivados, compostos bisfenólicos e salicilanilidas halogenadas, ésteres benzóicos e carbanilidas halogenadas. Os microbicidas solúveis em água incluem sais de amônio quaternário, sais de bis-biguanido e monofosfato de triclosan. Os agentes à base de amônio quaternário incluem aqueles em que um ou dois dos substitutos no nitrogênio quaternário têm um comprimento da cadeia carbônica (tipicamente um grupo alquila) de cerca de 8 a cerca de 20, tipicamente de cerca de 10 a cerca de 18 átomos de carbono, enquanto os substitutos restantes (tipicamente um grupo alquila ou benzila) têm um número mais baixo de átomos de carbono, como de cerca de 1 a cerca de 7 átomos de carbono, tipicamente grupos metila ou etila. São exemplos típicos de agentes bactericidas à base de amônio quaternário: brometo de dodecil trimetil amônio, cloreto de tetradecilpiridínio, brometo de domifeno, cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio, brometo de dodecil dimetil (2-fenóxi etil) amônio, cloreto de benzil dimetil estearil amônio, cloreto de cetilpiridínio, 5-amino-1,3-bis(2-etil hexil)-5-metil hexaidro pirimidina quaternizada, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e metil cloreto de benzetônio. Outros

compostos são bis[4-(R-amino)-1-piridínio] alcanos, conforme apresentado na patente U.S. nº 4.206.215, concedida a Bailey em 3 de junho de 1980. Outros microbicidas como sais de cobre, sais de zinco e sais estanosos podem, também, ser incluídos. São úteis, também, as enzimas incluindo endo-

5 glicosidase, papaína, dextranase, mutanase e misturas das mesmas. Esses agentes são apresentados nas patentes U.S. nº 2.946.725, concedida a Norris et al., em 26 de julho de 1960, e U.S. nº 4.051.234, concedida a Gieske et al., em 27 de setembro de 1977. Os agentes microbicidas preferenciais incluem sais de zinco, sais estanosos, cloreto de cetilpiridínio, clorexidina, triclo-

10 san, monofosfato de triclosan e óleos flavorizantes como timol. Triclosan e outros agentes desse tipo são apresentados em Parran, Jr. et al., patente U.S. nº 5.015.466, concedida em 14 de maio de 1991, e patente U.S. nº 4.894.220, concedida a Nabi et al., em 16 de janeiro de 1990. Estes agentes proporcionam benefícios antiplaca e estão, tipicamente, presente em teores

15 de cerca de 0,01% a cerca de 5,0%, em peso da composição.

Um outro agente ativo opcional que pode ser adicionado às presentes composições consiste em um agente de dessensibilização dentinal para controle da hipersensibilidade, como sais de potássio, cálcio, estrôncio e estanho, incluindo nitrato, cloreto, fluoreto, fosfato, pirofosfato, polifosfato,

20 citrato, oxalato e sulfato.

Fonte de peróxido

As presentes composições podem conter uma fonte de peróxido por seus muitos benefícios à cavidade bucal. Há muito já foi reconhecido que o peróxido de hidrogênio e outros agentes contendo peróxigênio são

25 eficazes em tratamentos curativos e/ou profiláticos de cáries, placa dental, gengivite, periodontite, odor bucal, manchas nos dentes, úlceras aftosas recorrentes, irritação da dentadura, lesões de aparelhos ortodônticos, cirurgia pós-extração e pós-periodontia, lesões bucais traumáticas e infecções da mucosa, estomatite herpética e similares. Os agentes contendo peróxido

30 exercem na cavidade oral uma ação quimio-mecânica, gerando milhares de mini bolhas de oxigênio produzidas pela interação com o tecido e as enzimas salivares. A ação farfalhante de um enxaguatório bucal melhora ou a-

centua esta ação quimio-mecânica inerente. Esta ação é recomendada para aplicação de outros agentes na fenda gengival infectada, Os enxagatórios bucais com peróxido evitam a colonização e multiplicação de bactérias anaeróbicas conhecidas como associadas a uma doença periodontal.

5 As fontes de peróxido incluem compostos de peróxido, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, persulfatos e combinações dos mesmos. Os compostos de peróxido adequados incluem peróxido de hidrogênio, peróxido de uréia, peróxido de cálcio, peróxido de sódio, peróxido de zinco e misturas dos mesmos. Um percarbonato preferencial é o percarbonato de
10 sódio. Os persulfatos preferenciais são as oxonas. As fontes de peróxido preferenciais para uso em formulações de dentifrício incluem o peróxido de cálcio e o peróxido de uréia. O peróxido de hidrogênio e o peróxido de uréia são preferenciais para uso em formulações de enxaguatório bucal. As quantidades apresentadas a seguir representam a quantidade de matéria-prima
15 de peróxido, embora a fonte de peróxido possa conter outros ingredientes além da matéria-prima de peróxido. A presente composição pode conter de cerca de 0,01% a cerca de 30%, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 10% e, com mais preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 5% de uma fonte de peróxido, em peso da composição.

20 Tensoativos

 As presentes composições também podem compreender tensoativos, também conhecidos como agentes formadores de espuma. Os tensoativos adequados são aqueles razoavelmente estáveis e que formam espuma sob uma ampla faixa de pH. O tensoativo pode ser aniônico, não-
25 iônico, anfotérico, zwitteriônico, catiônico ou misturas dos mesmos.

 Os tensoativos aniônicos úteis à presente invenção incluem os sais solúveis em água dos sulfatos de alquila tendo de 8 a 20 átomos de carbono no radical alquila (por exemplo, sulfato de alquila sódico) e os sais solúveis em água dos monoglicerídeos sulfonatados de ácidos graxos tendo
30 de 8 a 20 átomos de carbono. O lauril sulfato de sódio (SLS) e os coco monoglicerídeo sulfonatos de sódio são exemplos de tensoativos aniônicos desse tipo. Outros tensoativos aniônicos adequados são os sarcosinatos,

como lauroil sarcosinato de sódio, tauratos, lauril sulfoacetato de sódio, lauroil isetionato de sódio, lauret carboxilato de sódio e dodecil benzeno sulfonato de sódio. Também podem ser empregadas as misturas de tensoativos aniônicos. Muitos tensoativos aniônicos adequados são apresentados na
5 patente U.S. nº 3.959.458, concedida a Agricola et al. em 25 de maio de 1976. A presente composição compreende, tipicamente, um tensoativo aniônico a um teor de cerca de 0,025% a cerca de 9%, de cerca de 0,05% a cerca de 5% em algumas modalidades, e de cerca de 0,1% a cerca de 1% em outras modalidades.

10 Um outro tensoativo adequado é selecionado do grupo consistindo em tensoativos à base de sarcosinato, tensoativos à base de isetionato e tensoativos à base de taurato. São preferenciais, para uso na presente invenção, os sais de metal alcalino ou de amônio desses tensoativos, como os sais de sódio e potássio dos seguintes: sarcosinato de lauroila, sarcosina-
15 to de miristoíla, sarcosinato de palmitoíla, sarcosinato de estearoíla e sarcosinato de oleoíla. O tensoativo de sarcosinato pode estar presente nas composições da presente invenção a um teor de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 2,0%, em peso do total da composição.

20 Os tensoativos catiônicos úteis à presente invenção incluem derivados de compostos de amônio quaternário alifático tendo uma cadeia de alquila longa que contém de cerca de 8 a 18 átomos de carbono, como cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetil trimetil amônio, cloreto de di-isobutil fenóxi etil-dimetil benzil amônio, nitrito de coco
25 alquil trimetil amônio e fluoreto de cetilpiridínio, entre outros. Os compostos preferenciais são os fluoretos de amônio quaternário descritos nas patente U.S. nº 3.535.421, concedida a Briner et al. em 20 de outubro de 1970, os quais têm propriedades detergentes. Determinados tensoativos catiônicos podem, também, agir como germicidas nas composições apresentadas na
30 presente invenção. Os tensoativos catiônicos, como clorexidina, embora adequados ao uso na presente invenção, não são preferenciais, devido a sua capacidade para manchar os tecidos duros da cavidade bucal. Os versados

na técnica estão cientes dessa possibilidade, e devem ter essa limitação em mente ao incorporar tensoativos catiônicos.

Os tensoativos não-iônicos que podem ser usados nas composições da presente invenção incluem compostos produzidos pela condensação de grupos óxido de alquilenos (de natureza hidrofílica) com um composto hidrofóbico orgânico, o qual pode ser de natureza alifática ou alquilaromática. Os exemplos de outros tensoativos não-iônicos adequados incluem Pluronic, condensados de óxido de polietileno de alquil fenóis, produtos derivados da condensação do óxido de etileno com o produto de reação de óxido de propileno e etilenodiamina, condensados de óxido de etileno de álcoois alifáticos, óxidos de amina terciária de cadeia longa, óxido de fosfina terciária de cadeia longa, sulfóxidos de dialquila de cadeia longa e misturas desses materiais.

Os tensoativos sintéticos zwitteriônicos úteis à presente invenção incluem derivados de amônio quaternário alifático, compostos à base de sulfônio e de sulfônio, em que os radicais alifáticos podem ser de cadeia linear ou ramificada, e em que um dos substituintes alifáticos contém de cerca de 8 a 18 átomos de carbono e um contém um grupo solubilizante em água aniônico, por exemplo, carbóxi, sulfonato, sulfato, fosfato ou fosfonato.

Os tensoativos à base de betaína adequados são apresentados na patente U.S. nº 5.180.577, concedida a Polefka et al. em 19 de janeiro de 1993. As alquil dimetil betaínas típicas incluem decil betaína ou acetato de 2-(N-decil-N,N-dimetil amônio), cocobetaína ou acetato de 2-(N-coc-N, N-dimetil amônio), miristil betaína, palmitil betaína, lauril betaína, cetil betaína, cetil betaína e estearil betaína, entre outros. As amido betaínas são exemplificadas por cocoamido etil betaína, cocoamido propil betaína, lauramido propil betaína e similares. As betaínas preferenciais incluem cocoamido propil betaínas e, de preferência, lauramido propil betaína.

agentes espessantes

No preparo de cremes ou géis dentais, agentes espessantes são adicionados para a obtenção de consistência desejável na composição, características desejáveis de liberação durante o uso, estabilidade durante o

armazenamento e estabilidade da composição, entre outros. Os agentes espessantes adequados incluem um item ou uma combinação de itens como polímeros de carbóxi vinila, carragenina, hidróxi etil celulose (CAP), argilas naturais e sintéticas (por exemplo, goma vê e laponita) e sais solúveis em água de éteres de celulose, como carbóxi metil celulose sódica (CMC) e carbóxi metil hidróxi etil celulose sódica. Também podem ser usadas as go-
mas naturais, como caraia, xantana, arábica e tragacanto. Também podem ser usados silicato de magnésio e alumínio coloidal, ou sílica finamente divi-
dida, como parte do agente espessante para aprimorar ainda mais a textura.

Os polímeros de carbóxi vinila adequados ao uso como agentes espessantes ou gelificantes incluem carbômeros que são homopolímeros de ácido acrílico reticulados com um éter alquílico de pentaeritritol ou um éter alquílico de sacarose. Os carbômeros estão disponíveis comercialmente jun-
to à B.F. Goodrich sob o nome Carbopol® Series, incluindo Carbopol 934,
940, 941, 956 e misturas dos mesmos.

Os agentes espessantes estão tipicamente presentes em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 15%, de preferência de cerca de 2% a cerca de 10%, com mais preferência de cerca de 4% a cerca de 8%, em peso do total da composição de creme ou gel dental. As concentrações
mais altas podem ser usadas em gomas para mascar, pastilhas e balas para o hálito, sachês, géis não-abrasivos e géis subgengivais.

Umectantes

Um outro material veículo opcional das presentes composições é um umectante. O umectante serve para evitar o endurecimento das compo-
sições de creme dental após a exposição ao ar, para dar às composições um toque úmido à boca e, no caso de determinados umectantes, para confe-
rir uma doçura ou um sabor desejável às composições de creme dental. O umectante, em uma base umectante pura, geralmente perfaz de cerca de 0% a cerca de 70%, de preferência de cerca de 5% a cerca de 25%, em pe-
so das composições da presente invenção. Os umectantes adequados ao uso nas composições da presente invenção incluem álcoois poliídricos co-
mestíveis, como glicerina, sorbitol, xilitol, butileno glicol, polietileno glicol,

propileno glicol e trimetil glicina.

Materiais veículo variados

5 A água empregada na preparação de composições bucais comercialmente adequadas precisa, de preferência, ter baixo teor de íons e ser isenta de impurezas orgânicas. A água pode compreender até cerca de 99%, em peso das composições aquosas da presente invenção. Essas quantidades de água incluem a água livre que é adicionada, mais aquela que é introduzida com outros materiais, como com o sorbitol.

10 A presente invenção pode, também, incluir um sal de bicarbonato de metal alcalino, o qual pode desempenhar diversas funções, inclusive abrasivo, desodorante, tampão e ajuste de pH. Os sais de bicarbonato de metal alcalino são solúveis em água e, a menos que sejam estabilizados, tendem a liberar dióxido de carbono em um sistema aquoso. O bicarbonato de sódio é um sal de bicarbonato de metal alcalino comumente utilizado. A
15 presente composição pode conter de cerca de 0,5% a cerca de 30%, de preferência de cerca de 0,5% a cerca de 15% e, com a máxima preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 5% de um sal de bicarbonato de metal alcalino.

O pH das presentes composições pode ser ajustado mediante o uso de agentes tampão. Agentes tampão, para uso na presente invenção,
20 são agentes que podem ser usados para ajustar o pH de composições aquosas, como enxaguatórios bucais e soluções dentais, de preferência até uma faixa de cerca de pH 4,0 a cerca de pH 6,0, para obter-se a estabilidade do peróxido. Os agentes tampão incluem bicarbonato de sódio, fosfato monossódico, fosfato trissódico, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, pirofosfato ácido de sódio, ácido cítrico e citrato de sódio. Os agentes tampão estão
25 tipicamente incluídos em um teor de cerca de 0,5% a cerca de 10%, em peso das presentes composições.

Os poloxâmeros podem ser empregados nas presentes composições. Um poloxâmero é classificado como um tensoativo não-iônico e pode, também, funcionar como um agente emulsificante, aglutinante, estabilizante e outras funções relacionadas. Os poloxâmeros são polímeros de bloco difuncionais terminando em grupos hidroxila primária, com pesos molecu-
30

lares na faixa de 1.000 a acima de 15.000. Os poloxâmeros estão disponíveis comercialmente sob o nome de Pluronic e Pluraflo junto à BASF. Os poloxâmeros adequados a esta invenção são Poloxamer 407 e Pluraflo L4370.

5 Outros agentes emulsificantes que podem ser usados nas presentes composições incluem emulsificantes poliméricos como a série Pemulen®, disponível junto à B.F. Goodrich, que consiste predominantemente em polímeros de ácido poliacrílico de alto peso molecular, úteis como emulsificantes para substâncias hidrofóbicas.

10 O dióxido de titânio pode, também, ser adicionado à presente composição. O dióxido de titânio é um pó branco que confere opacidade às composições. O dióxido de titânio geralmente compreende teores de cerca de 0,25% a cerca de 5%, em peso das composições dentifrícias.

15 Outros agentes opcionais que podem ser usados nas presentes composições incluem copolióis de dimeticona selecionados de copolióis de alquila e alcóxi dimeticona, como copolióis de alquil dimeticona de C12 a C20, e misturas dos mesmos. É altamente preferencial o copoliol de cetil dimeticona disponível sob o nome comercial Abil EM90. O copoliol de dimeticona está geralmente presente a teores de cerca de 0,01% a cerca de 20 25%, de preferência de cerca de 0,1% a cerca de 5% e, com mais preferência, de cerca de 0,5% a cerca de 1,5%, em peso. O copolióis de dimeticona ajudam na obtenção de benefícios de sensação táctil positiva nos dentes.

Remoção dos Componentes Formadores de odor desagradável dos Óleos Flavorizantes

25 Um aspecto adicional da presente invenção é o refino ou tratamento de limpeza para remover ou reduzir significativamente o teor das espécies que contêm o enxofre indesejável nos óleos flavorizantes e extratos para preparar o que é mencionado neste documento como óleo flavorizante "selecionado".

30 Processo de Lavagem Aquosa

Um tratamento de limpeza adicional é um processo de lavagem aquosa que é simples, barato, e facilmente implementável em larga escala.

O meio aquoso pode ser totalmente de água ou uma mistura água-solvente, com o solvente compreendendo cerca de 20% ou menos. O método para eliminação dos componentes indesejados geralmente envolvem a extração do óleo flavorizante na fase aquosa. DMSO e dimetila sulfona são altamente polares e livremente solúveis em água e em outros solventes, como álcool. Esses compostos podem facilmente ser extraídos do óleo com água pura ou uma mistura de água e álcool. O uso de um co-solvente como álcool pode otimizar a remoção das espécies menos polares como DMS. O co-solvente pode ser qualquer solvente miscível em água como etanol, isopropanol, glicerina e propileno glicol, os quais irão extrair as espécies indesejadas como DMS sem significativamente extrair do óleo os componentes desejáveis. O pH do meio aquoso pode, geralmente, ser na faixa de cerca de 3 a cerca de 12, de preferência cerca de 7 ou neutro. A preferência exata do pH dependerá da estabilidade do pH do óleo flavorizante sendo processado. O meio aquoso pode, opcionalmente, conter sais que podem auxiliar na "adição de sal" (salting out) na maioria dos componentes flavorizantes da fase aquosa e mantê-los no próprio óleo flavorizante. As amostras de óleo flavorizante são misturadas ao meio aquoso a uma razão de volume água:óleo na faixa de cerca de 90:10 a cerca de 10:90, de preferência de cerca de 70:30 a cerca de 30:70. Em geral, quanto mais água, mais rapidamente a taxa de remoção do DMSO; Entretanto, água em excesso pode levar à emulsão e tornar difícil a separação final da fase oleosa da fase aquosa. Pode ser usada água comum; a água de grau USP é preferencial. O processo é tipicamente conduzido em condições de temperatura ambiente. Novamente, a escolha das condições de temperatura depende da estabilidade da temperatura do óleo flavorizante.

A água e as fases oleosas são submetidas à agitação ou condições de mistura vigorosas para melhor contato da água com o óleo para produzir uma mistura turva. A mistura da fase oleosa e da fase aquosa é continuada por cerca de 30 minutos até 3 horas ou mais. Dependendo das condições de mistura e tamanho do lote, a limpeza ou extração suficiente pode ser alcançada em cerca de 30 minutos, isto é, o teor dos compostos de

enxofre remanescentes no óleo é reduzido ao teor objetivado. Após a finalização da mistura, as fases são deixadas separar e a fase oleosa é, então, separada da fase aquosa. A fase oleosa separada pode, então, ser submetida à lavagem adicional com água utilizando-se água fresca a cada vez, e/ou
5 filtragem através de um material adsorvente hidrofílico/hidrofóbico para remoção de qualquer turvação remanescente no óleo. O óleo lavado pode, também, ser submetido à centrifugação ou resfriamento para alcançar a separação da água deixada no óleo lavado. O teor do DMSO e de outros compostos que contêm enxofre na fase oleosa são quantificados a certos intervalos para determinar se as etapas adicionais de agitação/mistura ou lava-
10 gem são necessárias.

A mistura aprimorada e o contato do óleo flavorizante com a água pode ser alcançado usando-se misturadores de alto cisalhamento para obter-se a remoção de DMSO no período de tempo mais curto. Os misturadores que podem ser usados incluem misturadores de alto cisalhamento,
15 como misturadores Ross para mistura por lote ou mistura on-line. Exemplos de misturadores por lote adequados incluem Dispersantes de Alta Velocidade (tipicamente usados para lotes de 3,78 L (1 galão) – 3785,4 L (1000 galão)) que consistem em uma haste vertical e uma lâmina em forma de disco
20 de alto cisalhamento. A lâmina gira até cerca de 10.000 RPM e cria um fluxo padrão dentro do recipiente da mistura estacionária. A lâmina cria um vórtice que puxa o conteúdo do recipiente para a borda afiada da lâmina. A lâmina, então, mecanicamente pausa a fase oleosa e a dispersa na fase aquosa. Outro modelo de misturador de imersão é o misturador rotor- estator de alto
25 cisalhamento que consiste em um rotor de plataforma única que gira a velocidade alta dentro do estator estacionário. Quando as lâminas giratórias passam pelo estator, eles mecanicamente cisalham a fase aquosa do óleo. Os misturadores de escala laboratorial têm uma velocidade de mistura de 500-10.000 RPM (para capacidades de líquido de 0,3 - 15 L). Os misturadores de maior escala comercial têm velocidade de 3600 – 1200 RPM (para
30 diâmetros de rotor de 64 mm-330 mm) para uma capacidade de líquido de 15 L – 22,710 L. Um exemplo de misturador on-line de alto cisalhamento é

um modelo Ross que tem rotores de quatro estágios, ou mais, que giram a uma velocidade de 76,2 m/s (15000 pés por minuto) dentro do estator estacionário. Quando as lâminas giratórias passam pelo estator, eles mecanicamente cisalham a fase aquosa dos conteúdos.

5 Em um exemplo, foram adicionados 250 mL de óleo de hortelã a um béquer de vidro de 2 L. Foram adicionadas 150 mL de água USP, agitando-se vigorosamente com um agitador magnético até que o óleo e a água tenham formado uma mistura turva. A agitação foi mantida à temperatura ambiente. A intervalos de cerca de 0,5 h, 1 h e 2 h, a agitação foi interrompi-

10 da para permitir que as fases se separassem. Após alguns minutos as fases separadas e a amostra de óleo de 1 mL foram levadas para análise. Após 2 horas de mistura, a fase foi deixada separar e a camada superior de óleo foi decantada e deixada descansando em uma garrafa de vidro por 24 a 48 h para clareamento adicional da pequena quantidade de turvação remanes-

15 cente no óleo. O óleo foi, então, filtrado através de um filtro hidrofílico PVDF de 0,45 μm (Millipore) para purificação do óleo e armazenamento em um jarro de vidro, até ser usado.

O procedimento acima foi aplicado à matéria prima de óleo de hortelã desdobrado (fornecido por I.P. Callison) e os teores de DMSO na

20 fase oleosa são os seguintes. O DMSO foi quantificado usando-se GC-MSD. Como mostrado pelos resultados, após cerca de meia hora de lavagem da água, mais de 95% do DMSO havia sido removido do óleo, com menos de 1 ppm remanescente após 2 horas.

Amostra	DMSO (ppm, peso por volume)
Matéria prima óleo de hortelã # 1	307
35 min. matéria-prima lavada	12,7
Matéria-prima lavada por 60 min	16,5
2 h. matéria prima lavada	<1

25 Além do DMSO, o tratamento de lavagem aquosa remove outros compostos solúveis em água dos óleos, como alcoóis de baixo peso molecular e aldeídos, bem como compostos menos solúveis em água, como sulfeto

de dimetila (DMS). Entretanto, a remoção de DMS continua a um ritmo um tanto mais lento em comparação com o DMSO. Acredita-se que as fases aquosas solubilizam o DMSO e outros compostos orgânicos, a fase aquosa se torna menos polar, criando um meio melhor para remoção do DMS e outros compostos com características de polaridade e solubilidade similares.

Em outro exemplo, foram determinados os compostos removidos da amostra de óleo de menta submetido ao presente processo de lavagem com água. A amostra de óleo de hortelã retificado, disponível junto à I.P. Callison, foi submetida à lavagem com água por 5 horas, seguida de uma etapa adicional de lavagem com água fresca de 7 horas. Cada etapa de lavagem foi realizada em uma mistura de água-para-óleo de 1:1 com agitação suave. Foram analisados óleos de menta antes e depois desse procedimento de lavagem por SPME GC-MS e a redução aproximada de cada componente foi estimada pela comparação com os cromatogramas resultantes. Uma lista parcial de compostos cujas concentrações foram reduzidas pelo procedimento de lavagem é fornecida na Tabela 2 abaixo. Há uma correlação razoavelmente boa entre o percentual de composto removido e o log P (octanol / coeficiente de separação da água). A correlação é ainda melhor quando se considera o peso molecular de cada composto. De grande importância, as concentrações dos componentes principais, não polares do óleo de hortelã não são alteradas significativamente pelo procedimento de lavagem com água. Esses componentes principais incluem mentol, mentona, alfa- e beta-pineno limoneno, etc.

Tabela 2. Compostos removidos pela lavagem com água do Óleo de Hortelã

Número do Composto	Redução do Composto	~% de redução
1	Metanol	95
2	Metil formiato	95
3	Etanol	95
4	Acetona	65
5	Furano	90
6	Ácido fórmico éster etílico	90

7	Ácido acético metil éster	85
8	Sulfeto de dimetila	99 ⁺
9	Carbono dissulfeto	90
10	2-metilpropanal	60
11	Ácido acético	70
12	2-butanona	70
13	2-metilfurano	70
14	3-metilfurano	70
15	2-Metil-1-propanol	40
16	Crotonaldeído	60
17	3-metil-butanal	50
18	2-metil-butanal	50
19	2-pentanona	35
20	Ciclopentanol	35
21	2-Etil furano	20
22	2-metil-1-butanol	15
23	2-Metil crotonaldeído	30
24	Dissulfeto de dimetila	40
25	3-Metil crotonaldeído	30
26	Hexanal	15
27	Sulfóxido de dimetila	99 ⁺
28	Furfural	35
29	2-hexenal	15
30	2,5-dietila THF	5

O óleo de hortelã lavado ou selecionado foi comparado ao óleo retificado tradicional em termos de características de odor. O odor do óleo de hortelã lavado e dos óleos de hortelã retificados não lavados foi avaliado por uma banca examinadora de flavoristas treinados, usando-se uma escala de 0 a 100, na qual 0 era o grau insatisfatório do óleo e 100 era um óleo de excelente qualidade. As médias foram de 33 para o óleo não lavado e 67 para o óleo lavado, indicando que o óleo lavado é superior ao óleo retificado não

lavado.

Um óleo flavorizante de hortelã predominante típico para um dentifrício contendo 62% de um óleo de hortelã retificado ou de um óleo de hortelã lavado foi avaliado pela mesma banca examinadora de flavoristas peritos, usando a mesma escala. O grau médio do óleo retificado não lavado foi de 58 e de 75 para o óleo lavado, indicando que o óleo lavado é de qualidade superior.

Um dentifrício contendo 0,454% de fluoreto estanoso foi preparado e flavorizado com óleo de hortelã retificado ou óleo de hortelã lavado. Os dentifrícios foram armazenados a 40°C por um período de 3 meses. Durante esse período, o dentifrício com óleo lavado não desenvolveu nenhum odor desagradável enquanto que o óleo retificado não lavado desenvolveu um odor desagradável. Foram feitas avaliações por flavoristas treinados usando-se uma escala de 0 (nenhum odor desagradável) a 10 (intenso odor desagradável) para a presença e intensidade do odor desagradável durante o período de armazenamento. As pontuações atribuídas às amostras de dentifrício são mostradas a seguir. Essas avaliações demonstram a estabilidade do óleo lavado com água na presença de um agente redutor como um componente estanoso.

20

Meses de armazenamento	1	2	3
Dentifrício com óleo retificado não lavado	3	7	7
Dentifrício com Óleo retificado Lavado	0	0	0

Essas séries de experimentos demonstram que o processo de lavagem da água pode ser usado para estabilizar óleos flavorizantes retificados, bem como óleos naturais primários ou óleos flavorizantes brutos que não passaram pelo tratamento de retificação ou refino. Vantajosamente, o processo de lavagem da água é simples, eficiente e econômico, bem como evita o abuso térmico do óleo flavorizante. O processo pode ser suficiente para preparação dos óleos flavorizantes de classificação comercial sem a necessidade de processos de retificação mais complicados.

25

Processo de Filtragem

Outra técnica que pode ser usada para remoção do DMSO e de outros compostos de enxofre dos óleos flavorizantes é a filtragem com materiais seletivos para compostos de enxofre. Esses materiais de filtragem incluem os materiais comercialmente disponíveis úteis, como adsorventes e peneiras moleculares. Os Exemplos incluem os seguintes materiais fornecidos por Engelhard Corporation e Johnson Matthey catalisadores.

a) SELEXSORB CDX – uma composição de hidrato de óxido de alumínio (60-85%, em peso) e aluminossilicato (15-40%, em peso), densidade – 1194,9 L (42,2 pés cúbicos), área superficial 431 sq M/g, tamanho de rede 7 x 14.

b) SELEXSORB COS- uma composição de hidrato de óxido de alumínio (88-99%, em percentual de peso) e óxido de metal alcalino (1-5%, em percentual de peso, densidade – 1410,2 L (49,8 pés cúbicos.), área superficial 255 sq M/g, tamanho de rede 7 x 14.

c) Catalisador CP367 – níquel/óxido de níquel em um suporte inerte

d) Catalisador CP366 – A mistura de carbonato de cobre básico, carbonato de zinco básico e óxido de alumínio.

Em um exemplo, o óleo de hortelã retificado fornecido por I.P Callison foi submetido à filtragem, usando-se os materiais acima como adsorventes. O material adsorvente (60 g) foi embalado em uma coluna de aço inoxidável (da Millipore, 3,5 cm diâmetro x 30 cm comprimento) equipado com filtro embebido na parte inferior da coluna (filtro Isopore de membrana Millipore, filtro de 2 µm TTTP filtro). 150 mL do óleo de hortelã foi derramado no topo da coluna e o óleo que passou através da coluna sob alimentação por gravidade foi coletado no fundo. Os primeiros 75 mL do óleo foram coletados (designados como 1° corte) seguidos dos segundos 75 mL (designados como 2° corte). Foi analisado o DMSO do óleo filtrado pelo método anteriormente descrito neste documento. Os resultados estão resumidos abaixo.

Tabela 3 Remoção do DMSO do Óleo de Hortelã por Filtragem

	Amostra	DMSO (ppm, peso por volume)	% de Remoção
1	Óleo de Hortelã Retificado	197	-
2	Selexsorb COS 1° corte	173	12
3	Selexsorb COS 2° corte	130	34
4	Selexsorb CDX 1° corte	66	66
5	Selexsorb CDX 2° corte	7,4	96%
6	CP 366 1° corte	173	12
7	CP 366 2° corte	138	30
8	CP 367 1° corte	142	28
9	CP 367 2° corte	130	34

Extração contra-corrente (CCE)

A técnica de extração contra-corrente (CCE) pode ser também utilizada para remoção dos componentes indesejados dos óleos flavorizantes. Essa técnica tem sido usada na indústria de produtos flavorizantes para fabricação de óleos deterpenados. No processo original patenteado, os óleos essenciais são deterpenados por um processo solvente duplo de extração utilizando-se um solvente polar e um não-polar. O óleo essencial passa através de uma câmara de mistura e é agitado com um fluxo em contra-corrente de dois solventes, resultando em extração contínua dos terpenos no solvente polar. Em uma variação do processo CCE original, o óleo de cítricos é particionado pelo bombeamento do óleo de cítricos contra um fluxo do solvente hidroalcoólico que é bombeado na posição oposta. Os terpenos são extraídos do óleo de cítricos pelo solvente hidroalcoólico. De modo similar, a técnica CCE pode ser usada para extração do DMSO e de outros compostos de enxofre usando-se água como o extrator. A técnica CCE é discutida em R. L. Swaine, "Flavoring Agents" em *Food Additive Toxicology* (1995), Maga & Tu (eds.).

20 Destilação

O óleo flavorizante pode, também, ser fracionado usando-se a

destilação padrão e/ou técnicas de extração para remoção dos componentes indesejados. Isso pode ser feito através de procedimentos de destilação padrão, como o uso de um aparelho de destilação a vácuo ou uma coluna de destilação tipo spinning band. O óleo flavorizante final pode ser reformulado ou produzido através da seleção dos componentes desejados e pela combinação dos componentes. Por exemplo, em óleos de menta, especialmente aqueles derivados da *menta* ou *com fonte similar a menta*, - como óleo de hortelã, mais de 225 compostos voláteis foram identificados até o momento. Contudo, é também estabelecido que apenas um número muito limitado entre um conjunto de componentes mais voláteis realmente prestam uma contribuição substancial ao odor de um produto como um todo. Portanto, os métodos de triagem efetivos são necessários para separação dos compostos de odor mais ativo de um volume dos compostos voláteis que exibem pouco ou nenhum odor. É preferencial a inclusão de tantos componentes comumente encontrados nos óleos de menta naturais quanto possível para proporcionar um sabor de menta completo, bem balanceado sem qualquer sabor estranho ou odor desagradável. Caso seja realizado um fracionamento ou refino menos seletivo do óleo de menta, e um maior número de componentes sejam removidos sem readição posterior, a composição de óleo flavorizante de menta resultante pode não ser como desejável. Portanto, deseja-se fracionar, de forma seletiva, o óleo de menta para proporcionar o sabor de menta mais aceitável esteticamente.

Óleos de menta, inclusive os comumente conhecidos como hortelã, menta, e hortelã japonesa podem ser fracionados pela destilação para remoção de compostos polares voláteis (ponto de ebulição mais baixo), os quais são indesejados, especificamente o DMSO e outros compostos que contêm enxofre, como sulfureto e dissulfeto. Os componentes polares, com ponto de ebulição polar mais baixo podem ter pontos de ebulição de menos que cerca de 120°C, menos que cerca de 140°C, menos que cerca de 160°C ou mesmo menos que cerca de 180°C. O processo de destilação também removeria os compostos de baixo peso molecular, como aldeídos C3-C9 e alcoóis.

O óleo de menta selecionado ou fracionado seria essencialmente isento de compostos polares de baixo ponto de ebulição, incluindo DMSO e sulfeto de dimetila. Outros componentes que são removidos ou significativamente reduzidos incluem alcanais ramificados, como 2-metilpropanal, 2-metil-butanal, e 3-metil-butanal; álcool ramificado, como 2-metilpropanol, 2-metil butanol, e 3-metil butanol; alquenoís, como Z-3-hexenol; alquenoís, como E-2-hexenal; outros aldeídos, alcoóis e cetonas, como 3-metil ciclohexanona, benzaldeído, 1-octen-3-ol, 3-octanona, e 2,3-deidro-1,8-cineol. Os componentes específicos que o óleo de menta selecionado pode incluir são

5 α -pineno, β -pineno, sabineno, micreno, α -felandreno, α -terpineno, limoneno, cis-ocimeno, eucaliptol, trans-ocimeno, γ -terpino, 3-octanol, terpinol, hidrato de sabineno, linalol, mentofurano, isopulegol, mentona, neomentol, terpin-4-ol, iso-mentona, mentol, neoisomentol, isomentol, α -terpinol, pulegono, acetato de mentila, carvona, acetato de neoisomentil, piperitona, b-

15 bourboneno, β -cariofenileno, timol, trans- β -farneseno, α -humuleno, germacreno B, elemol, viridiflorol, eucaliptol, γ -terpineno, 1-octanol, n-amila isovalerato, 1-metil-4-(1-metil etil)-trans-2-cicloexeno-1-ol, 1-terpinol, α -terpinol, 4,7-dimetila-benzofurano, citranelol, neomentil acetato, eugenol, ylangeno, α -copaeno, longifoleno, α -gurjuneno, cariofenileno, (+)-epi-

20 bicilosquifelandreno, trans- β -farneseno, β -cariofenileno, alloaromadendreno, γ -murroleno, germacreno D, biciclogermacreno, 8-cadieno, e terpinoleno.

Método de Uso

A presente invenção refere-se, também, a métodos para limpeza dos dentes e prevenção de condições indesejáveis da cavidade bucal, inclusive cáries, infecção microbiana, placa, cálculo, manchas e odor desagradável na cavidade bucal, bem como erosão dental.

25

O método de uso da presente invenção compreende colocar as superfícies de esmalte dentário e a mucosa bucal de um indivíduo em contato com as composições bucais de acordo com a presente invenção. O método de uso pode ser de escovação com um dentífrico, enxágue com uma pasta fluida de dentífrico ou um enxaguatório bucal, ou mastigação de um produto de goma. Outros métodos incluem colocar o gel bucal, o nebulizador

30

bucal ou outra forma de uso tópico em contato com os dentes e a mucosa bucal do indivíduo. O indivíduo pode ser qualquer pessoa ou animal cuja superfície dental entre em contato com a composição bucal. O termo "animal" destina-se a incluir animais de estimação ou outros animais domésticos, ou mesmo animais mantidos em cativeiro.

Por exemplo, um método de tratamento pode incluir escovação, por uma pessoa, dos dentes de um cão com uma das composições dentifrícias. Outro exemplo incluiria o enxágüe da boca de um gato com uma composição bucal durante uma quantidade suficiente de tempo para que se veja um benefício. Os produtos para cuidados para animais de estimação, como itens mascáveis e brinquedos, podem ser formulados para conter as composições bucais da presente invenção. A composição é incorporada a um material relativamente maleável, porém resistente e durável, como couro cru, cordas produzidas a partir de fibras naturais ou sintéticas, e artigos poliméricos produzidos a partir de náilon, poliéster ou poliuretano termoplástico. Conforme o animal masca, lambe ou rói o produto, os elementos ativos incorporados são liberados na cavidade bucal do animal, em um meio salivar, o que é comparável a uma escovação ou enxágüe eficaz.

Exemplos

Os exemplos a seguir descrevem e demonstram, com mais detalhes, modalidades dentro do escopo da presente invenção. Estes exemplos são fornecidos somente para fins de ilustração e não devem ser considerados como uma limitação da presente invenção, uma vez que muitas variações da mesma são possíveis, sem que se desvie de seu caráter e âmbito.

Os principais componentes dos óleos de menta selecionados da presente invenção são mostrados abaixo.

Exemplo I

Componente	%	%
α -pineno	0,63	0,19
β -pineno	0,90	0,23
Sabineno	0,03	0,01

mirreno	0,03	0,01
α -terpineno	0,01	0,01
Limoneno	0,50	0,05
cis-ocimeno	0,01	0,01
Eucaliptol	2,64	4,71
Trans-ocimeno	0,01	0,01
γ -terpineno	0,01	0,01
3-Octanol	0,05	0,05
Terpinoleno	0,01	0,00
Hidrato de Sabineno	0,04	0,34
Linalool	0,07	0,59
Mentofurano	0,14	2,16
isopulegol	0,02	0,02
Mentona	16,89	2,27
Neomentol	2,22	0,86
Terpinen-4-ol	0,03	0,04
Iso-mentona	3,56	0,40
Mentol	66,42	73,87
isomentol	0,04	0,14
α -terpinol	0,35	0,58
Pulegono	0,14	0,04
acetato de mentila	3,53	5,95
Acetato de neoisomentol	0,01	0,00
Piperitona	0,06	1,35
β -bourboneno	0,02	
β -cariofenileno	0,11	3,12
Timol	0,03	0,02
Trans- β -farneseno	0,08	0,01
α -humuleno	0,02	0,24
Germacreno D	0,32	0,05
Triacetina		0,17

Germacreno B		0,08
Elemol		0,89
Viridiflorol	0,03	0,03
Mentalactona		0,17

As composições flavorizantes contendo óleos de menta selecionados, processados de acordo com a presente invenção, são mostradas a seguir. Os óleos de menta selecionados são essencialmente isentos de DM-SO e outros compostos de enxofre precursores dos odores desagradáveis.

- 5 As composições flavorizantes contendo os presentes óleos de menta são avaliadas em testes organolépticos para serem esteticamente aceitáveis e podem ser incorporadas às composições para tratamento bucal contendo agentes redutores como estanoso e polifenóis do chá sem desenvolver odores desagradáveis ou sabores estranhos.

10 Exemplo II

Ingrediente	%
Óleo de menta selecionado	60%
Anetol	10%
Mentol	25%
Eucaliptol	5%

Exemplo III

Ingrediente	%
Óleo de hortelã selecionado	42%
Óleo de menta selecionado	5%
Agente Refrigerante WS-3	10%
Anetol	7%
Mentol	35%
aloé	1%

- 15 As composições bucais contendo íons estanosos, óleos de menta selecionados e veículos aceitáveis para uso bucal são mostradas abaixo com as quantidades de ingredientes em porcentagem por peso. Estas composições são feitas usando-se métodos convencionais. O exemplo IV ilustra composições dentifrícias de fase dual; a primeira e a segunda fases podem

ser embaladas em compartimentos fisicamente separados de um dispensador, e dispensadas lado a lado tipicamente a uma razão de 50:50. O exemplo V ilustra composições dentifrícias de fase única.

Exemplo IV

5

Primeira Composição Dentifrícia

<u>Ingrediente</u>	<u>% em peso</u>
Carbóxi metil celulose	0,500
Água	2,768
Sabor	1,000
Glicerina	36,432
Polietileno glicol	1,500
Propileno glicol	8,000
Lauril sulfato de sódio ^(a)	4,000
Sílica	28,000
Acido benzóico	0,600
Benzoato de sódio	0,600
Sacarina sódica	0,300
Dióxido de titânio	1,000
Goma de xantana	0,300
Polifosfato Glass H	15,000

(a) Solução a 27,9%

Segunda Composição Dentifrícia

<u>Ingrediente</u>	<u>% em peso</u>
Hidróxido de sódio ^(b)	1,000
Cor	0,300
Água	21,840
Sabor	1,000
Glicerina	28,992
Gluconato de sódio	4,160
Cloreto estanoso	3,000
Sílica	23,000
Sacarina sódica	0,300
Poloxâmero	15,500
Fluoreto estanoso	0,908

(b) Solução a 50%

Exemplo V

Ingrediente	IVA	IVB	IVC	IVD	IVE	IVF	IVG
Ácido fítico (solução a 20%)	4,000	2,000			10,000		
Fitato de sódio (solução a 20%.)			10,000	4,000			
Carbonato de zinco ¹	2,000	1,000		2,000			

Óxido de zinco			5,000				
Pirofosfato de zinco					8,000		
Lactato de zinco						2,500	
Polifosfato de sódio						13,000	
Fluoreto estanoso	0,454	0,454		0,454		0,454	0,454
Fluoreto de sódio			0,243		0,243		
Cloreto estanoso			1,500		1,000		1,500
Extrato de chá				2,000			
EGCG						1,000	1,000
Gluconato de sódio	0,672	0,600	0,672	0,600	0,672	0,652	2,100
Solução de sorbitol	34,275	35,785	34,275	35,785	34,275		37,496
Glicerina						38,519	14,425
HEC	0,300	0,300	0,300	0,300	0,300		
Na CMC	1,200	1,300	1,200	1,300	1,200		0,600
Carragenina	0,500	0,500	0,500	0,500	0,500	0,600	
Goma de xantana						0,350	0,700
PEG						7,000	
Propileno glicol						7,000	
Abrasivo à base de sílica	20,000	16,000	20,000	16,000	20,000	25,000	20,000
TiO ₂ (anatásio)	0,525	0,525	0,525	0,525	0,525		0,525
SLS (solução a 28%)	4,000	7,500	4,000	7,500	4,000	2,500	5,000
Sacarina sódica	0,250	0,250	0,250	0,250	0,250	0,500	0,300
Sabor	0,950	0,950	0,950	0,950	0,950	0,800	1,000
NaOH	0,006	0,122	0,006	0,122	0,006		0,600
fosfato de sódio tri-básico						1,100	
Água e ingredientes secundários, por exemplo, solução de corante	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS

¹ Carbonato de zinco CA, disponível junto a Bruggemann Chemical: Newtown Square, PA, EUA

As dimensões e valores apresentados na presente invenção não devem ser compreendidos como estando estritamente limitados aos exatos valores numéricos mencionados. Em vez disso, exceto onde especificado em contrário, cada uma dessas dimensões se destina a significar tanto o valor mencionado como uma faixa de valores funcionalmente equivalentes em torno daquele valor. Por exemplo, uma dimensão apresentada como "40 mm" destina-se a significar "cerca de 40 mm".

Todos os documentos citados na Descrição Detalhada da Invenção estão, em sua parte relevante, aqui incorporados por referência, sendo que a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção. Se algum significado ou definição de um termo deste documento escrito entrar em conflito com algum significado ou definição do termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição atribuída ao termo neste documento escrito terá precedência.

Embora tenham sido descritas modalidades específicas adequadas ao uso no método da presente invenção, ficará óbvio aos versados na técnica que diversas alterações e modificações da presente invenção podem ser feitas sem se afastar do espírito e do escopo da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição flavorizante para uso em produtos para tratamento bucal, caracterizada pelo fato de compreender um ou mais óleos ou extratos flavorizantes essencialmente isentos de espécies contendo enxofre que são precursoras da geração de odor desagradável e sabor estranho na dita composição ou produtos.

2. Composição flavorizante de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o óleo ou extrato flavorizante é derivado da hortelã, hortelã japonesa ou menta, e as espécies que contêm o enxofre precursor de odor desagradável compreendem sulfóxido de dimetila, sulfeto de dimetila, dissulfeto de dimetila ou dimetila sulfona.

3. Composição flavorizante de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o teor das espécies que contêm enxofre precursor de odor desagradável é menor que cerca de 20 ppm, em peso, por volume de óleo flavorizante.

4. Composição flavorizante de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o teor das espécies que contêm enxofre precursor de odor desagradável é menor que cerca de 10 ppm, em peso, por volume de óleo flavorizante.

5. Composição flavorizante de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o teor das espécies que contêm o enxofre precursor do odor desagradável é menor que cerca de 1 ppm, em peso, por volume de óleo flavorizante.

6. Composição flavorizante de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender um ou mais agentes flavorizantes adicionais selecionados a partir de óleo de gaultéria, óleo de cravo, cássia, sálvia, óleo de salsa, manjerona, limão, laranja, *cis*-jasmona, 2,5-dimetila-4-hidróxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidróxi-4-metil-2(5H)-furanona, vanilina, etil vanilina, anisaldeído, 3,4-metileno dioxibenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído, 2-metoxibenzaldeído, benzaldeído; cinamaldeído, hexila cinamaldeído, α -metil cinamaldeído, *orto*-metóxi cinamaldeído, α -amil cinamaldeído, propenila guaetol, heliotropina, 4-*cis*-

heptenal, diacetil, metil-*n*-tert-butil fenil acetato, mentol, salicilato de metila, salicilato de etila, 1-acetato de mentila, oxanona, α -irisona, cinemato de metila, cinemato de etila, cinemato de butila, butirato de etila, acetato de etila antranilato de metila, *iso*-acetato de amila, *iso*-butirato de amila, caproato de alila, eugenol, eucaliptol, timol, álcool cinâmico, octanol, octanal, decanol, 5 decanal, álcool feniletil, álcool benzila, alfa-terpinol, linalool, limoneno, citral, maltol, etil maltol, anetol, di-hidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, γ -decalactona, γ -nonalactona, e γ -undecalactona.

7. Produto para tratamento bucal, caracterizado pelo fato de
10 compreender:

(a) um agente para tratamento bucal com capacidade de redução química,

(b) um sistema flavorizante que contém óleo(s) ou extrato(s) flavorizantes essencialmente isentos de espécies que contém enxofre, incluindo sulfóxido de dimetila, sulfeto de dimetila, dissulfeto de dimetila e dimetila sulfona que são precursores da geração do odor desagradável e sabor estranho, e
15

(c) um veículo aceitável para uso bucal.

8. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o agente para tratamento bucal com capacidade de redução química é selecionado a partir de uma fonte de íon estano e fenólicos de fontes selecionadas a partir de chá, cranberry, romã e casca de carvalho.
20

9. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por estar em uma forma selecionada entre dentifrício, gel dental, gel subgengival, enxaguatório bucal, nebulizador bucal, mousse, espuma, produto para cuidado de dentadura, pastilha, tablete mastigável, goma de mascar e tira para fixação direta aos dentes.
25

10. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de ser um dentifrício que compreende um ou mais materiais veículo selecionados a partir de fontes de íon fluoreto, agentes anticálcico, abrasivos, agentes dessensibilizantes, agentes aderentes
30

aos dentes e agentes flavorizantes adicionais.

5 11. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o agente aderente aos dentes é selecionado entre polifosfatos com cadeias de comprimento médio de 3 ou mais, e fitatos.

12. Produto para tratamento bucal, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) uma fonte de íon estanoso,

10 (b) uma composição flavorizante que compreende um ou mais extratos ou óleos flavorizantes essencialmente isentos de espécies que contêm enxofre que podem reagir com compostos estanosos para formar odor desagradável e sabor estranho

(c) um veículo aceitável para uso bucal.

15 13. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que a fonte de íon estanoso compreende uma mistura de um ou mais sais estanosos selecionados a partir de fluoreto estanoso, cloreto estanoso, cloreto diidrato estanoso, acetato estanoso, gluconato estanoso, oxalato estanoso, sulfato estanoso, lactato estanoso e tartrato estanoso.

20 14. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de compreender um ou mais materiais veículo selecionados a partir de fontes de íon fluoreto, agentes antimicrobianos, agentes anticálcio, abrasivos, agentes dessensibilizantes, agentes aderentes aos dentes e agentes flavorizantes adicionais.

25 15. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o agente aderente aos dentes é selecionado entre polifosfatos com cadeia de comprimento médio de 3 ou mais e fitatos.

30 16. Produto para tratamento bucal de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de compreender um ou mais agentes flavorizantes adicionais selecionados entre óleo de gaultéria, óleo de cravo, cássia, sálvia, óleo de salsa, manjerona, limão, laranja, *cis*-jasmona, 2,5-dimetila-4-

- hidróxi-3(2H)-furanona, 5-etil-3-hidróxi-4-metil-2(5H)-furanona, vanilina, etil vanilina, anisalaldeído, 3,4-metileno dioxibenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído, 2-metoxibenzaldeído, benzaldeído; cinamalaldeído, hexila cinamalaldeído, α -metil cinamalaldeído, *orto*-metóxi cinamalaldeído, α -amil cinamalaldeído, propenila guaetol, heliotropina, 4-*cis*-heptenal, diacetil, metil-*n*-tert-butil fenil acetato, mentol, salicilato de metila, salicilato de etila, 1-acetato de mentila, oxanona, α -irisona, cinemato de metila, cinemato de etila, cinemato de butila, butirato de etila, acetato de etila antranilato de metila, *iso*-acetato de amila, *iso*-butirato de amila, caproato de alila, eugenol, eucaliptol, timol, álcool cinâmico, octanol, octanal, decanol, decanal, álcool feniletal, álcool benzila, alfa-terpinol, linalool, limoneno, citral, maltol, etil maltol, anetol, di-hidroanetol, carvona, mentona, β -damascenona, ionona, γ -decalactona, γ -nonalactona e γ -undecalactona.

RESUMO

Patente de Invenção: "ÓLEOS FLAVORIZANTES COM TEOR DE ENXOFRE REDUZIDO E SEU USO NAS COMPOSIÇÕES PARA TRATAMENTO BUCAL".

5 A presente invenção refere-se a óleos flavorizantes que incluem sabores de menta, frutas e especiarias que são especialmente processados para eliminar os compostos de enxofre de baixo peso molecular, em particular sulfóxido de dimetila (DMSO), que tem sido considerado o principal precursor das espécies de odor desagradável, como sulfeto de dimetila e metil
10 mercaptano. Estas espécies de odor desagradável são produzidas por reações de oxirredução envolvendo os compostos que contêm enxofre presentes nos óleos flavorizantes. Um método preferencial de processamento é o de lavagem aquosa, que tem as vantagens de ser simples, barato e fácil de implementar, ao mesmo tempo em que evita os problemas de processos
15 típicos, que incluem a remoção não seletiva de componentes desejáveis e a submissão dos óleos flavorizantes a condições extremas que podem destruir outros componentes e resultar em alterações indesejáveis nas características de sabor e odor. Outros métodos de processamento para a remoção seletiva de componentes indesejados incluem: (1) destilação para remoção
20 de componentes polares com baixo ponto de ebulição, (2) filtragem através da adsorção seletiva dos compostos de enxofre, (3) extração contra-corrente e (4) cromatografia em coluna. Os métodos de processamento podem opcionalmente ser seguidos de reengenharia para readição dos componentes desejados que podem ter sido removidos ou alterados durante o processamento. Os óleos flavorizantes especialmente processados são particularmente úteis às composições para tratamento bucal que compreendem componentes com capacidade de redução química, como íons estanosos, que reagem com os compostos que contêm enxofre para produzir produtos de
25 odor desagradável.