

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

(21) PI 0809505-1 A2



* B R P I 0 8 0 9 5 0 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 03/04/2008
(43) Data da Publicação: 23/09/2014
(RPI 2281)

(51) Int.Cl.:
A61K 8/19
A61K 8/21
A61K 8/27
A61Q 11/00

(54) Título: COMPOSIÇÕES DE TRATAMENTO ORAL **(57) Resumo:**
PARA O COMBATE DA EROSÃO DENTÁRIA E/OU
DESGASTE DO DENTE, E PARA O COMBATE DE
CÁRIE DENTÁRIA, E, COMPOSIÇÃO DE
DENTIFRÍCIO

(30) Prioridade Unionista: 05/04/2007 GB 0706787.9

(73) Titular(es): Glaxo Group Limited

(72) Inventor(es): Christabel Fowler

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008054045 de
03/04/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/122578 de
16/10/2008

“COMPOSIÇÕES DE TRATAMENTO ORAL PARA O COMBATE DA EROSÃO DENTÁRIA E/OU DESGASTE DO DENTE, E PARA O COMBATE DE CÁRIE DENTÁRIA, E, COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO”

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se ao uso de uma composição de tratamento oral que compreende óxido de zinco particulado, opcionalmente bem como uma fonte de íons fluoreto, para o fortalecimento do esmalte dentário dos dentes, desse modo fornecendo proteção de provocações ácidas. Tais composições são de uso no combate (isto é, ajuda para prevenir, inibir 10 e/ou tratar) da erosão dentária e/ou desgaste dentário. Tais composições são de uso no combate das cáries dentárias. Além disso, tais composições podem ter utilidade no combate das condições de saúde bucal que podem se beneficiar do tratamento com sais de zinco incluindo placa, cálculo, gengivite, doença periodontal e mal hálito.

15 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

O mineral do dente é composto predominantemente de hidroxiapatita de cálcio, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, que pode ser parcialmente substituído com ânions tais como carbonato e fluoreto, e cátions tais como zinco ou magnésio. O mineral do dente também pode conter fases minerais 20 não apatíticas tais como fosfato de octacálcico e carbonato de cálcio.

A perda do dente pode ocorrer como um resultado de cárie dentária, que é uma doença multifatorial onde os ácidos bacterianos tais como o ácido láctico produzem desmineralização sub-superficial que não remineraliza totalmente, resultando em perda progressiva do tecido e, 25 eventualmente, formação de cavidade. A presença de uma biopelícula de placa é uma condição prévia para a cárie dentária, e bactérias acidogênicas tais como a *Streptococcus mutans* podem tornar-se patogênicas quando os níveis de carboidratos facilmente fermentáveis, tais como a sacarose, estiverem elevados durante longos períodos de tempo.

Mesmo na ausência de doença, a perda de tecidos dentais ríjos pode ocorrer como um resultado da erosão ácida e/ou desgaste dentário físico; estes processos são supostos de atuar em sinergia. Exposição dos tecidos dentais ríjos ao ácido causa a desmineralização, resultando no amolecimento da superfície e uma diminuição da densidade mineral. Sob condições fisiológicas normais, os tecidos desmineralizados se auto-reparam através dos efeitos remineralizantes da saliva. A saliva é supersaturada em relação ao cálcio e fosfato, e em indivíduos saudáveis, a secreção de saliva serve para lavar a provocação ácida, e aumenta o pH de modo a alterar o equilíbrio em favor da deposição mineral.

A erosão dentária (ou seja, a erosão ácida ou desgaste ácido) é um fenômeno superficial que envolve a desmineralização e, em última análise, a dissolução completa da superfície do dente por ácidos que não são de origem bacteriana. Mais comumente o ácido será de origem alimentar, tal como o ácido cítrico de frutas ou bebidas carbonadas, ácido fosfórico em bebidas de cola e ácido acético tal como de vinagrete. A erosão dentária também pode ser causada pelo contato repetido com ácido clorídrico (HCl) produzido no estômago, que pode entrar na cavidade oral através de uma resposta involuntária tal como refluxo gastroesofágico, ou através de uma resposta induzida como pode ser encontrado em portadores de bulimia.

O desgaste dentário (isto é, desgaste dentário físico) é causado pelo atrito e/ou abrasão. O atrito ocorre quando as superfícies dos dentes esfregam umas contra as outras, uma forma de desgaste de dois corpos. Um exemplo freqüentemente dramático é aquele observado em indivíduos com bruxismo, um hábito de ranger os dentes onde as forças aplicadas são elevadas, e é caracterizado pelo desgaste acelerado, particularmente nas áreas de oclusão. A abrasão tipicamente ocorre como um resultado do desgaste de três corpos e, o exemplo mais comum é aquele associado com a escovação com um creme dental. No caso do esmalte totalmente mineralizado, os níveis

de desgaste causado pelos dentífricos comercialmente disponíveis são mínimos e de pouca ou nenhuma consequência clínica. No entanto, se o esmalte foi desmineralizado e amolecido pela exposição a uma provoção erosiva, o esmalte torna-se mais suscetível ao desgaste dentário. A dentina é 5 muito mais macia do que o esmalte e, consequentemente, é mais suscetível ao desgaste. Indivíduos com dentina exposta devem evitar o uso de cremes dentais altamente abrasivos, tais como aqueles à base de alumina. Novamente, o amolecimento da dentina por uma provoção erosiva irá aumentar a susceptibilidade do tecido ao desgaste.

10 A dentina é um tecido vital que *in vivo* é normalmente coberta por esmalte ou cimento dependendo da localização, isto é, coroa versus raiz, respectivamente. A dentina possui um teor orgânico muito mais elevado do que o esmalte e sua estrutura é caracterizada pela presença de túbulos cheios de fluido que atravessam a superfície das junções de dentina-esmalte ou 15 dentina-cimento para a interface odontoblasto/polpa. É amplamente aceito que as origens da hipersensibilidade de dentina se referem às mudanças no fluxo do fluido nos túbulos expostos (a teoria hidrodinâmica), que resultam na estimulação dos mecanorreceptores supostos de estarem localizados próximos à interface odontoblasto/polpa. Nem toda a dentina exposta é sensível visto 20 que geralmente é coberta com uma camada de mancha de gordura, uma mistura oclusiva compreendida predominantemente de minerais e proteínas derivadas da própria dentina, mas também contendo componentes orgânicos da saliva. Com o tempo, o lúmen do túbulo pode tornar-se progressivamente fechado com o tecido mineralizado. A formação de dentina reparadora em 25 resposta ao trauma ou irritação química da polpa também está bem documentada. No entanto, uma provoção erosiva pode remover a camada de mancha e os “tampões” do túbulo causando o fluxo de fluido da dentina para fora, tornando a dentina muito mais suscetível aos estímulos externos tais como quente, frio e pressão. Como indicado anteriormente, uma provoção

erosiva também pode tornar a superfície da dentina muito mais suscetível ao desgaste. Além disso, a hipersensibilidade da dentina se agrava quando o diâmetro dos túbulos expostos aumenta e, visto que o diâmetro dos túbulos aumenta quando se prossegue na direção da interface odontoblasto/polpa, o desgaste progressivo da dentina pode resultar em um aumento na hipersensibilidade, especialmente nos casos onde o desgaste da dentina for rápido.

A perda da camada protetora de esmalte através da erosão e/ou desgaste mediado por ácido irá expor a dentina subjacente, e são, portanto, fatores etiológicos primários no desenvolvimento da hipersensibilidade da dentina.

Foi reivindicado que um aumento da ingestão de ácidos dietéticos, e um afastamento das refeições formais, têm sido acompanhados por um aumento na incidência de erosão dentária e desgaste do dente. Em vista disso, as composições de tratamento oral que ajudam a evitar a erosão dentária e o desgaste do dente seriam vantajosas.

A WO 94/26245 (Church & Dwight) descreve composições orais compreendendo partículas de óxido de zinco submícron ou submícron aglomeradas, cujas partículas possuem um tamanho de partícula primário de menos do que 1 micrôn e um tamanho de partícula secundária aglomerada de 50 microns ou menos, em que as composições são ditas de apresentar propriedades antiplacas acentuadas. Sugere-se que os íons de zinco sejam liberados das partículas de óxido de zinco aglomeradas retidas na placa quando as bactérias da placa metabolizam os açúcares e liberam ácidos. Estes íons de zinco são supostos de inibir a nucleação dos cristais de fosfato de cálcio e, assim, impedem a formação de tártaro. As composições de saúde bucal são ainda descritas compreendendo uma fonte de íons fluoreto.

A EP-A-737470 (Quest) descreve as composições orais compreendendo um agente anti-placa tal como um óxido de zinco coloidal

que pode ser revestido com um polímero que contenha estruturas de carboidrato ou peptídeo, que são especificamente reconhecidas pelas adesinas bacterianas. Tais agentes podem ser direcionados aos sítios específicos na boca humana, onde o agente antiplaca é então liberado em pH ácido. Sugere-se que os agentes anti-cáries tais como sais de flúor também possam ser incluídos.

A WO 99/59539 (Boots) descreve as composições absorventes de odor, incluindo composições de saúde bucal compreendendo óxido de zinco de área superficial elevada e tendo um diâmetro de tamanho de partícula entre 0,1 a 200 μm , preferivelmente entre 0,1 a 20,5 μm . As composições de saúde bucal são descritas compreendendo ainda uma fonte de íons fluoreto.

A WO 2007/013937 (Colgate) descreve a composição oral compreendendo uma fonte de íons de zinco tal como o óxido de zinco na forma de nanopartículas não agregadas, que podem ter um tamanho médio de partícula entre 1 e 250 nm. Sugere-se que menores quantidades de nanopartículas de zinco não agregadas possam ser utilizadas em comparação com uma fonte de íons de zinco padrão enquanto mantém ou aumenta os efeitos benéficos do zinco, que são mencionados de incluir propriedades antiplacas, anticálcicos e desodorantes. As composições de saúde bucal são descritas ainda compreendendo uma fonte de íons fluoreto.

O papel dos sais de zinco na proteção contra a cárie dentária é incerto. Dois estudos in vitro têm sugerido que o zinco pode intensificar as propriedades anticáries das composições orais que compreendem uma fonte de íons fluoreto, enquanto dois outros estudos in vitro têm relatado resultados contrários.

Um efeito anticárie benéfico com relação aos sais de zinco é descrito na Patente U.S. nº 6120754 (Chesebrough Pond), que reivindica um método de remineralização dos dentes com um produto de tratamento oral de duas fases, fornecendo uma fonte de íons de cálcio, fosfato e fluoreto que

5 pode opcionalmente conter um sal de zinco. Os dados são fornecidos no Exemplo (8B), sugerindo que a inclusão de citrato de zinco pode acentuar o grau de remineralização (como medido por um aumento na resistência dos dentes) de um tal produto de tratamento oral de duas fases em um modelo de
cárie in vitro com base em um estudo cíclico de desmineralização e remineralização.

10 Um outro estudo positivo é relatado na Patente U.S. nº 6471946 (Sunstar), que descreve um método para a remineralização dos dentes tendo com lesões de cárie subsuperficiais utilizando uma composição oral que compreende um dissacarídeo de isomalte (palatinit) em combinação com um ingrediente de remineralização e intensificação indicado para ser um composto de fluoreto, zinco, fósforo ou cálcio ou uma mistura destes. Na
tabela 4, dados são fornecidos sugerindo que embora o óxido de zinco na ausência de palatinit ou um composto de fluoreto tenha propriedades de
15 remineralização mínimas, quantidades crescentes de óxido de zinco podem intensificar a capacidade remineralizante do palatinit em combinação com um composto de fluoreto em um modelo de cárie in vitro baseado em um estudo cíclico de desmineralização e remineralização. Na tabela 5 são descritos dentífricos compreendendo fluoreto de sódio e óxido de zinco de tamanho
20 pequeno de partícula tendo um diâmetro médio de partícula variando de 0,04 µm a 0,5 µm. Afirma-se que o diâmetro da partícula deve ser menor do que 0,3 mm, para diminuir a adstringência causada por compostos de zinco.

25 Em contraste com estes resultados positivos in vitro, Mellberg et al (J Dent Res 62 (2): 145-147, 1983) relataram anteriormente que o citrato de zinco inibe a absorção de fluoreto mediante as lesões de cárie artificiais onde é postulado que o sal de zinco forma fosfato de zinco insolúvel, desse modo revestindo as superfícies de hidroxiapatita e bloqueio da absorção de fluoreto.

Além disso, White et al (Caries Res 1987: 21 :40-47) têm

sugerido uma absorção reduzida de fluoreto dentro do esmalte desmineralizado na presença de cloreto de zinco ou de citrato de zinco em um estudo in vitro de cárie.

Embora estes estudos in vitro possam sugerir que os sais de zinco podem ter um efeito positivo ou negativo sobre a eficácia anti-cárie do fluoreto, dois estudos in vivo sugerem que no mundo real o zinco pode ter pouco impacto sobre a atividade de fluoreto.

Isto foi comentado por Ingram et al (Adv Dent Res 8 (2); 158-165, 1994) que afirma que, embora o zinco tenha sido mostrado de absorver no material de apatita para restringir o subsequente crescimento de cristais, ele não parece afetar a ação do fluoreto, incluindo a remineralização, adversamente. Sugere-se que isto pode ser devido ao fato de que a absorção de zinco seja reversível.

Nesta revisão, Ingram et al observaram que apesar do fato de que o tratamento de hidroxiapatita com sais de zinco possa reduzir a solubilidade mineral em ácido, não há provas de que o zinco desempenha um papel no processo de cárie. No rato, como relatado por Ingram et al (J Dent Res 63: 491 1984), a atividade anti-cárie do fluoreto não foi afetada pela inclusão de zinco, e isso foi confirmado em seres humanos por Stephen et al (Community Dent Oral Epidemiol 16: 321 -325, 1988).

Takatsuka et al (Dental Materials 2005, 21, 1170-1177) relataram que o óxido de zinco pode inibir a desmineralização da dentina e, portanto, pode ser eficaz na prevenção da cárie de raiz.

O papel dos sais de zinco na proteção contra a erosão dentária é descrito na WO 2004/054529 (Procter & Gamble), que reivindica um método de proteção contra a erosão dentária compreendendo administrar uma composição de tratamento oral que compreende um agente ativo de superfície mineral polimérica (tal como um polifosfato) e/ou uma fonte de íons de metal selecionados de estanho, zinco e cobre. Afirma-se que tais íons de metal

formam compostos ou complexos insolúveis que se depositam na superfície do dente, desse modo formando uma película ou revestimento que protege os dentes contra danos erosivos imediatamente após o uso e durante pelo menos uma hora depois. Muitos exemplos de sais de zinco adequados são listados 5 incluindo óxido de zinco, embora o citrato de zinco e o lactato de zinco sejam mencionados de serem particularmente preferidos. Há também uma sugestão de que tais composições orais podem, opcionalmente, compreender uma fonte de íons fluoreto.

Neste pedido de patente da P & G o uso reivindicado de tais 10 sais de zinco na proteção contra a erosão dentária baseia-se em um protocolo cíclico de erosão in vitro que fornece dados na Tabela 3, sugerindo que o citrato de zinco é ligeiramente melhor do que o placebo na minimização da perda completa de minerais da superfície do dente após repetidas provocações erosivas ácidas (10,7 µm para o citrato de zinco vs 13,9 µm para o placebo - 15 profundidade de perda mineral completa).

Os efeitos benéficos de um sal de zinco contra uma provação erosiva ácida in vitro também foram relatados por Brudevold et al (Arch, oral Biol., 8: 135-144, 1963) que apresenta dados da Tabela 5, na 20 página 141 demonstrando que o acetato de zinco é quase tão eficaz quanto o fluoreto de sódio na diminuição da dissolução ácida de hidroxiapatita quando provocado com um tampão de acetato ácido em pH 4,5.

A presente invenção baseia-se na verificação de que o óxido de zinco particulado pode combater a erosão dentária e também pode ser combinado com uma fonte de íons fluoreto sem adversamente impactar a 25 liberação de fluoreto no esmalte dentário.

Isto é surpreendente dado o mecanismo de ação sugerido na WO 2004/054529 com relação aos efeitos de proteção de ácido dos sais de zinco, dito envolver a formação de um revestimento ou película substantiva na superfície do dente, que de acordo com Mellberg et al pode ser esperado de

interferir com a absorção de fluoreto no esmalte.

Parece que o óxido de zinco particulado é capaz de fornecer esmalte com uma barreira protetora contra o ácido dietético que pode adicionar à eficácia anti-erosão do fluoreto (conhecido por intensificar a 5 remineralização e diminuir a desmineralização do esmalte dentário). Os dentes são reforçados pelas ações duais do óxido de zinco particulado e fonte de íons fluoreto.

Além disso, embora a WO 2004/054529 sugere que qualquer 10 sal de zinco solúvel ou moderadamente solúvel em água possa ser usado para proteger os dentes contra a erosão, os dados apresentados na tabela 3 demonstram que o citrato de zinco, mencionado de ser um sal de zinco particularmente preferido, é de fato bastante fraco e, como observado acima, apenas um pouco melhor do que o placebo no fornecimento de qualquer 15 proteção eficaz. Portanto, o destinatário habilitado deste documento publicado anterior deve esperar sais de zinco menos preferidos, incluindo óxido de zinco, para ser ainda menos eficaz na proteção dos dentes contra uma provocação erosiva ácida.

Além disso, verificou-se agora que o óxido de zinco particulado na ausência de Palatinit pode combater a cárie dentária e pode 20 vantajosamente ser combinado com uma fonte de íons fluoreto. Parece que o óxido de zinco particulado é capaz de fornecer esmalte com uma barreira protetora contra o ácido bacteriano que pode acrescentar à conhecida eficácia anti-cárie do fluoreto. Os dentes são reforçados pelas ações duais do óxido de zinco particulado e uma fonte de íons fluoreto.

25 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Consequentemente, em um primeiro aspecto, a presente invenção fornece uma composição de tratamento oral compreendendo óxido de zinco particulado para combater a erosão dentária e/ou desgaste do dente.

Em um segundo aspecto, a presente invenção fornece uma

composição de tratamento oral compreendendo óxido de zinco particulado na ausência de Palatinit para combater a cárie dentária.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Por óxido de zinco particulado significa partículas de óxido de zinco tendo um diâmetro médio de partícula inferior menor do que 5 μm , adequadamente na faixa de 1 nm a 2 μm .

Adequadamente, o óxido de zinco está na forma nanoparticulada tendo um diâmetro médio de partícula de menos do que 1 μm , por exemplo, nas faixa de 1 a 750 nm, de 2 nm a 500 nm, de 5 nm a 250 nm e 10 10 a 100 nm.

O óxido de zinco pode estar presente em uma quantidade de 0,001 a 10,0 % em peso da composição total, adequadamente de 0,01 a 5 %, por exemplo, de 0,1 a 3,0 % em peso da composição total.

Adequadamente o óxido de zinco é formulado juntamente com 15 um agente dispersante que pode adsorver na superfície das partículas de óxido de zinco para fornecer barreiras estéricas ou iônicas de modo a ajudar a impedir a sua aglomeração ou agregação. Agentes dispersantes adequados são tensoativos incluindo agentes solubilizantes ou umectantes ou polímeros solúveis em água tais como polieletrólitos.

Adequadamente o agente dispersante é selecionado de um poliol (por exemplo, glicerina, propileno glicol, polietileno glicol, álcool polivinílico, manitol, sorbitol ou xilitol), um polivinilpirrolidona (PVP) ou derivado deste (por exemplo, um copolímero de acetato de vinilpirrolidona vinila ou um copolímero de álcool vinilpirrolidona vinílico), um polifosfato 25 (por exemplo, um fosfato cíclico tal como o hexametafosfato de sódio) ou um copolímero solúvel em água tendo segmentos de polímero atraente para as partículas de óxido de zinco e tendo segmentos de polímero que os torna solúveis em água (por exemplo, copolímeros solúveis em água do tipo descrito na WO 2004/000916 (Nanophase)). Exemplos de agentes dispersantes

adequados incluem propileno glicol, PVP ou hexametafosfato de sódio.

Suspensões aquosas de óxido de zinco nanoparticuladas comercialmente disponíveis são disponíveis da Nanophase Technologies, 1319 Marquette Drive, Romeoville, IL 60446. USA, exemplos das quais são Nanoshield ZN-3008C e Nanoshield ZN-3014A que são suspensões de óxido de zinco nanoparticulado respectivamente estabilizadas com um agente dispersante catiônico ou aniónico.

Adequadamente a composição de tratamento oral compreende ainda uma fonte de íons fluoreto.

A combinação do óxido de zinco e uma fonte de íons fluoreto não só é capaz de fortalecer e, assim, proteger os dentes de uma provocação erosiva ácida ou de cárie, mas também é capaz de endurecer novamente o esmalte amolecido por uma provocação erosiva ácida ou de cárie.

Exemplos de uma fonte de íons fluoreto para uso na presente invenção incluem um fluoreto de metal alcalino tal como o fluoreto de sódio, um monofluorofosfato de metal alcalino tal como monofluorofosfato de sódio, fluoreto de estanho, ou um fluoreto de amina em uma quantidade para fornecer de 25 a 3500 pm de íons fluoreto, preferivelmente de 100 a 1500 ppm. Uma fonte de fluoreto adequada é um fluoreto de metal alcalino tal como fluoreto de sódio, por exemplo, a composição pode conter de 0,1 a 0,5 % em peso de fluoreto de sódio, por exemplo, 0,205 % em peso (igualando a 927 ppm de íons fluoreto), 0,2542 % em peso (igualando a 1150 ppm de íon fluoreto), ou 0,315 % em peso (igualando a 1426 ppm de íon fluoreto).

Adequadamente as composições de uso da presente invenção não contêm um dissacarídeo de isomalte, referido como palatinit na patente US Sunstar acima observada.

As composições de uso na presente invenção podem ainda compreender um agente de dessensibilização para combater a hipersensibilidade da dentina. Exemplos de agentes dessensibilizadores

incluem um agente bloqueio de túbulo ou um agente dessensibilizador do nervo e suas misturas, por exemplo, como descrito na WO 02/15809. Os agentes de dessensibilização adequados incluem um sal de estrôncio tal como cloreto de estrôncio, acetato de estrôncio ou nitrato de estrôncio ou um sal de potássio tal como citrato de potássio, cloreto de potássio, bicarbonato de potássio, gluconato de potássio e, especialmente, nitrato de potássio.

Uma quantidade de dessensibilização de um sal de potássio está geralmente entre 2 a 8 % em peso da composição total, por exemplo, 5 % em peso de nitrato de potássio podem ser utilizados.

As composições de uso na presente invenção conterão agentes de formulação apropriados tais como abrasivos, tensoativos, agentes espessantes, umectantes, agentes flavorizantes, agentes adoçantes, agentes de opacificação ou coloração, conservantes e água, selecionados daqueles convencionalmente usados na técnica de composição de tratamento oral para tais propósitos. Exemplos de tais agentes são como descritos na EP 929287.

As composições de uso na presente invenção são tipicamente formuladas na forma de dentífricos, sprays, anti-sépticos bucais, géis, pílulas, gomas de mascar, comprimidos, pastilhas, pós instantâneos, tiras orais e emplastros bucais.

As composições de uso na presente invenção podem ser preparadas mediante a mistura dos ingredientes nas quantidades relativas apropriadas em qualquer ordem que seja conveniente e, se necessário, ajustar o pH para dar um valor desejado, por exemplo, de 5,5 a 9,0.

Em um outro aspecto o óxido de zinco pode ser incorporado em uma composição de dentífrico do tipo descrito na WO 2006/100071, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência.

Consequentemente, a presente invenção ainda fornece uma primeira composição de dentífrico em que a composição compreende óxido de zinco particulado como mais acima descrito, uma fonte de íons fluoreto

como mais acima descrito e um abrasivo dental de sílica, o dentífrico tendo um valor de Abrasividade de Dentina Relativa (RDA) de 20 a 60 e um pH na faixa de 5,5 a 9,0 e sendo livre de um tampão de ortofosfato ou um sal solúvel em água de um sulfato de alquila C₁₀₋₁₈.

5 O pH referido para esta medida quando a composição de dentífrico for transformado em pasta com água em uma relação de peso de 1:3 da composição para água.

Adequadamente, o óxido de zinco particulado é formulado conjuntamente com um agente dispersante como mais acima descrito.

10 Adequadamente, a primeira composição de dentífrico da presente invenção não inclui um sal de cálcio que possa reduzir a disponibilidade de íons fluoreto livres.

15 Exemplos de abrasivos dentários de sílica adequados incluem aqueles comercializados sob os seguintes nomes comerciais Zeodent, Sident, Sorbosil ou Tixosil por Huber, Degussa, Ineos e Rhodia, respectivamente. O abrasivo de sílica deve estar presente em uma quantidade suficiente para garantir que a RDA do dentífrico esteja entre 20 e 60, por exemplo, entre 25 e 50 ou entre 25 e 40 para garantir a limpeza adequada dos dentes pelo dentífrico embora não promovendo a abrasão dos dentes, especialmente os dentes que 20 sofram de erosão dentária ou foram amolecidos por uma provocação ácida.

25 O abrasivo de sílica está geralmente presente em uma quantidade de até 15 % em peso da composição total, por exemplo, de 2 a 10 % em peso, geralmente pelo menos 5 %, por exemplo, de 5 a 7 % em peso, adequadamente 6 % em peso da composição total. A redução do nível de abrasivo de sílica possui vantagem de não apenas diminuir a abrasividade do dentífrico, mas também minimizar qualquer interação do abrasivo (ou quantidades de traço de contaminantes no abrasivo) com os íons fluoreto aumentando assim a disponibilidade dos íons fluoreto livres.

Os tensoativos adequados para uso na primeira composição de

dentífrico da presente invenção incluem tensoativos anfotéricos, por exemplo, betaina de alquila de cadeia longa, tais como o produto comercializado sob a marca comercial 'Empigen BB' de Albright & Wilson, e preferivelmente betaina de alquil amidoalquila de cadeia longa, tais como cocamidopropilbetaína, ou tensoativos iônicos inferiores tais como metil cocoil taurato de sódio, que é comercializado sob o nome comercial Adinol CT da Croda, ou misturas destes. Um tensoativo anfotérico pode ser usado isoladamente como o único tensoativo ou pode ser combinado com um tensoativo iônico inferior.

Adequadamente, o tensoativo está presente na faixa de 0,1 a 10 %, por exemplo, de 0,1 a 5 % tal como de 0,5 a 1,5 % em peso da composição total.

Agentes espessantes adequados incluem, por exemplo, agentes espessantes não iônicos tais como, por exemplo, éteres de alquilcelulose (C1-6), por exemplo, metilcelulose; éteres de hidróxi(C1-6)alquilcelulose, por exemplo, hidroxietilcelulose e hidroxipropilcelulose; éteres de alquilcelulose (C1-6) modificados por óxido de alquíleno (C2-6), por exemplo, hidroxipropil metilcelulose; e misturas destes. Outros agentes espessantes tais como gomas naturais e sintéticas ou material semelhante a goma tal como Irish Moss, goma xantana, goma tragacanto, carragenano, carboximetilcelulose de sódio, polivinilpirrolidona, polímero de ácido poliacrílico (carbômero), amido e sílicas espessantes também podem ser utilizados. Adequadamente, o agente espessante é a mistura de uma sílica espessante e goma xantana, opcionalmente com carragenano e/ou um carbômero.

Adequadamente, o agente espessante está presente na faixa de 0,1 a 30 %, por exemplo, de 1 a 20 %, tal como de 5 a 15 % em peso da composição total.

Os umectantes adequados incluem, por exemplo, glicerina, xilitol, sorbitol, propilenoglicol ou polietileno glicol, ou suas misturas; em que o umectante pode estar presente na faixa de 10 a 80 %, por exemplo, de

20 a 60 %, tal como de 25 a 50 % em peso da composição total.

De modo a combater a hipersensibilidade da dentina, a primeira composição do dentífrico da presente invenção pode ainda compreender um agente de dessensibilização como mais acima descrito, especialmente nitrato de 5 potássio. A presença de nitrato de potássio vantajosamente pode fornecer um efeito de remoção de mancha acentuado, que é de benefício particular para as formulações de baixa abrasividade, que de outra maneira seria esperado de ter desempenho de limpeza relativamente baixo.

O pH da primeira composição do dentífrico da presente 10 invenção pode estar na faixa de 6,0 a 8,0, adequadamente de 6,5 a 7,5 e pode ser ajustado mediante a incorporação de uma base tal como o hidróxido de sódio.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece uma 15 segunda composição de dentífrico que compreende óxido de zinco particulado como mais acima descrito, uma fonte de íons fluoreto como mais acima descrito (por exemplo, um fluoreto de metal alcalino), um sistema espessante que compreende uma sílica espessante em combinação com goma xantana, opcionalmente com carragenano e/ou um carbômero, um tensoativo aniónico (por exemplo, uma sal solúvel em água de um sulfato de alquila C₁₀-18 tal como lauril sulfato de sódio) e um abrasivo dentário de sílica em uma 20 quantidade de até 20 % (adequadamente de 5 a 20 %, por exemplo, de 10 a 16 %) em peso da composição total, o dentífrico tendo um pH na faixa de 5,5 a 9,0 (adequadamente de 6,0 a 8,5, por exemplo, de 6,5 a 7,5), e sendo livre de um tampão de ortofosfato ou um sal de cálcio. Se desejável, uma tal composição de dentífrico também pode compreender um agente de 25 dessensibilização como mais acima descrito.

A presente invenção também fornece um método para o combate da erosão dentária e/ou desgaste do dente que compreende aplicar uma quantidade eficaz de uma composição como mais acima definida a um indivíduo com sua necessidade.

A presente invenção também fornece o uso de óxido de zinco particulado na fabricação de uma composição de tratamento oral como mais acima definido para o combate da erosão dentária e/ou desgaste do dente.

A presente invenção também fornece um método para o combate de cárie dentária que compreende aplicar uma quantidade eficaz de uma composição como mais acima definida para um indivíduo com sua necessidade.

A presente invenção também fornece o uso de óxido de zinco particulado na fabricação de uma composição de tratamento oral como mais acima definida para o combate de cárie dentária.

A invenção é ainda ilustrado pelos exemplos que seguem.

Formulação de dentífricio	Ex 1	Ex 2	Ex A	Ex B
matéria prima	% em peso	% em peso	% em peso	% em peso
Solução de sorbitol a 70 % - umectante	30.000	30.000	30.000	30.000
Sílica abrasiva	6.000	6.000	6.000	6.000
Sílica espessante	12.000	12.000	12.000	12.000
Glicerina - umectante	8.000	8.000	8.000	8.000
polietileno glicol - umectante	3.000	3.000	3.000	3.000
Cocoamidopropilbetaína - tensoativo	1.200	1.200	1.200	1.200
Goma xantana - espessante	0.800	0.800	0.800	0.800
Goma xantana - opacificante	0.100	0.100	0.100	0.100
Nitrato de potássio - ativo	5.000	5.000	5.000	5.000
Fluoreto de sódio - ativo	0.000	0.243	0.243	0.000
Óxido de zinco nanoparticulado - ativo	0.500	0.500	0.000	0.000
Óleo flavorizante	1.100	1.100	1.100	1.100
Sacarina sódica - adoçante	0.300	0.300	0.300	0.300
Hidróxido de sódio ajustador do pH	0.082	0.272	0.082	0.082
Água	para 100	para 100	para 100	para 100
pH	7.1	7.1	7.1	7.1

Os Exemplos 1 e 2 são dentífricos da presente invenção contendo óxido de zinco nanoparticulado (tendo um diâmetro médio de partícula na faixa de 50 a 70 nm), o último exemplo também contendo uma fonte de íons fluoreto. Os dentífricos A e B são exemplos comparativos excluindo o óxido de zinco nanoparticulado, o último exemplo também excluindo uma fonte de íons fluoreto.

Exemplo 3

Estudo da Microrresistência do Amolecimento Superficial do

Esmalte para avaliação da eficácia do óxido de zinco nanoparticulado como um agente anti-erosão, na presença e ausência de fluoreto

O estudo realizado envolveu a incubação de esmalte humano em 1 % de ácido cítrico (pH 3,8), seguinte a um tratamento de 2 minutos com 5 uma das quatro formulações de dentífrico listadas acima, Exemplo 1 (nano ZnO), Exemplo 2 (nano ZnO + Fluoreto), Exemplo Comparativo A (Controle positivo contendo fluoreto) e Exemplo Comparativo B (Controlo Negativo excluindo nano ZnO e Fluoreto). Os espécimes foram lavados com água entre os procedimentos de tratamento e erosão. Os tempos de exposição ao ácido 10 investigados foram 10, 20 e 30 minutos, e as medições de microrresistência foram feitas em cada momento, após a lavagem dos espécimes cuidadosamente com água destilada. Seis reentrâncias foram obtidas para cada espécime de esmalte em todos os momentos, incluindo na linha de base. Cada tratamento foi realizado em seis espécimes individuais (n = 6).

15 Os resultados do estudo de amolecimento estão resumidos no Gráfico 1 e Tabela 1. Os valores de resistência do esmalte foram normalizados em relação aos valores de microrresistência da linha de base individual, assim, os dados nos subseqüentes pontos de tempo refletem o amolecimento do esmalte. As barras de erro no Gráfico 1 representam os 20 desvios padrão.

25 Os tratamentos de dentífrico contendo nano óxido de zinco e/ou fluoreto (Exemplos 1, 2 e A) foram estatisticamente superiores ao dentífrico de placebo (Exemplo B) contendo nenhum dos ingredientes ativos, na prevenção do amolecimento superficial do esmalte induzido por ácido cítrico nos pontos do tempo de 20 e 30 minutos na experiência. Após 20 minutos de exposição ácida, a proteção oferecida pelos dentífricos dos Exemplos 1, 2 e A foi estatisticamente equivalente. Após 30 minutos de exposição ácida, o tratamento com o dentífrico do Exemplo A direcionalmente, mas não estatisticamente, superior ao tratamento com cada

um dos dentifrícios dos Exemplos 1 e 2, os quais foram estatisticamente equivalentes um ao outro em sua proteção neste momento neste modelo in vitro. Após 10 minutos de tratamento com ácido, não houve diferença estatisticamente significante entre o esmalte tratado com dentifrícios contendo fluoreto dos Exemplos 2 e A comparado com o esmalte tratado com o dentífrico de placebo, Exemplo B. Os Exemplos 2 e A foram estatisticamente equivalentes entre si e direcionalmente superior a o dentífrico do Exemplo 1.

5

Globalmente, estes dados sugerem que um dentífrico contendo óxido de zinco nanoparticulado sem fluoreto oferece proteção similar contra uma provocação erosiva ácida a um dentífrico contendo fluoreto. Além disso, a eficácia de um dentífrico contendo fluoreto contra a erosão dentária parece não ser significativamente comprometida mediante a inclusão de nano óxido de zinco que é, portanto, capaz de fornecer esmalte com uma barreira protetora contra o ácido dietético sem adversamente impactar após a absorção de fluoreto no esmalte dentário.

10

15

Gráfico 1. Valores relativos de microrresistência com relação ao esmalte humano exposto ao ácido cítrico seguinte ao tratamento com formulações dentífricas dos Exemplos 1, 2, A ou B.

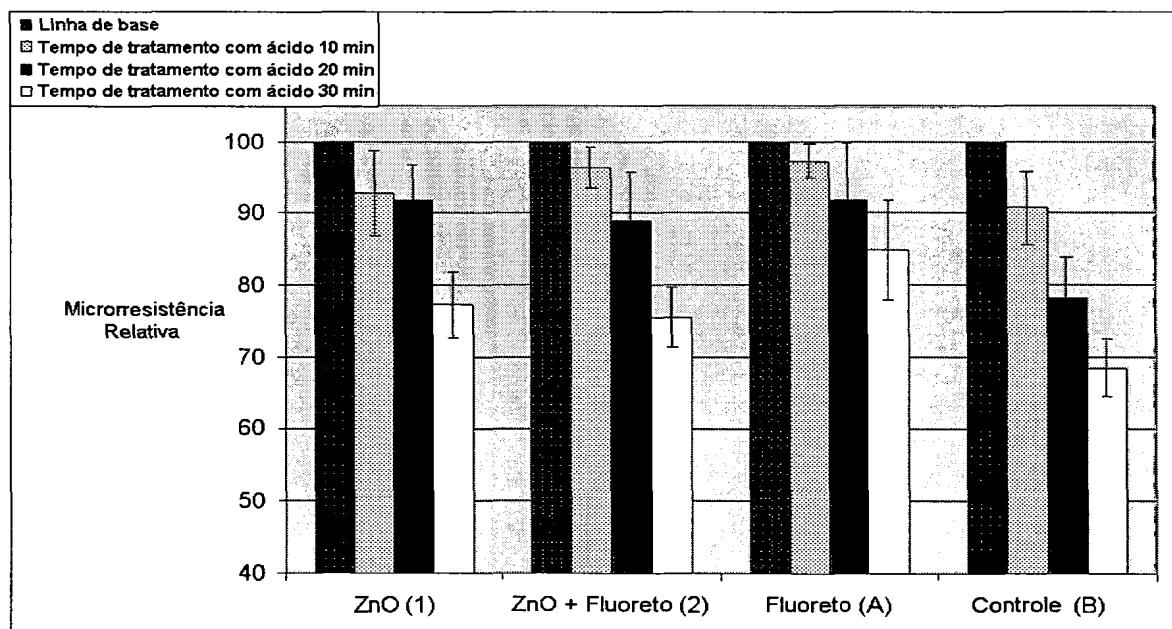


Tabela 1. Valores de microrresistência relativa para o esmalte humano exposto ao ácido cítrico após o tratamento com formulações dentifrícias dos Exemplos 1, 2, A ou B.

Agente de Teste	% VHN comparada com a linha de base			
	Linha de Base	10 minutos	20 minutos	30 minutos
0.50% ZnO (Ex 1)	100	93	92	77
0.50% ZnO +300 ppm F (Ex 2)	100	96	89	75
300 ppm F (Ex A)	100	97	92	85
Controle (Ex B)	100	91	78	68

Exemplo 4

5 Método de microplaca de hidroxiapatita para a comparação do efeito das suspensões estabilizadas de óxido de zinco nanoparticulado, Nanoshield ZN-3008C e Nanoshield ZN-3014A, como agentes anti-erosão, na presença e ausência de fluoreto

10 Os reservatórios das microplacas de 200 μ l com 96 reservatórios foram preenchidos com uma suspensão concentrada de pó de hidroxiapatita (HA) de alta resolução (20 g HA em 200 ml de acetona). As placas foram deixadas secar sob agitação (50 rpm em um agitador orbital) e depois lavadas completamente com água deionizada para remover qualquer HA liberada. Para experiências de erosão, os reservatórios das microplacas 15 revestidas com HA foram preenchidos com água deionizada e deixados hidratar durante 60 minutos. A água foi então removida e cada um dos 8 reservatórios de uma travessa da microplaca foi preenchida com 200 μ l de um dos agentes a serem testados. Cada placa continha 12 travessas, de modo que 6 agentes podem ser testados em duplicado (em $n = 8$) em cada microplaca.

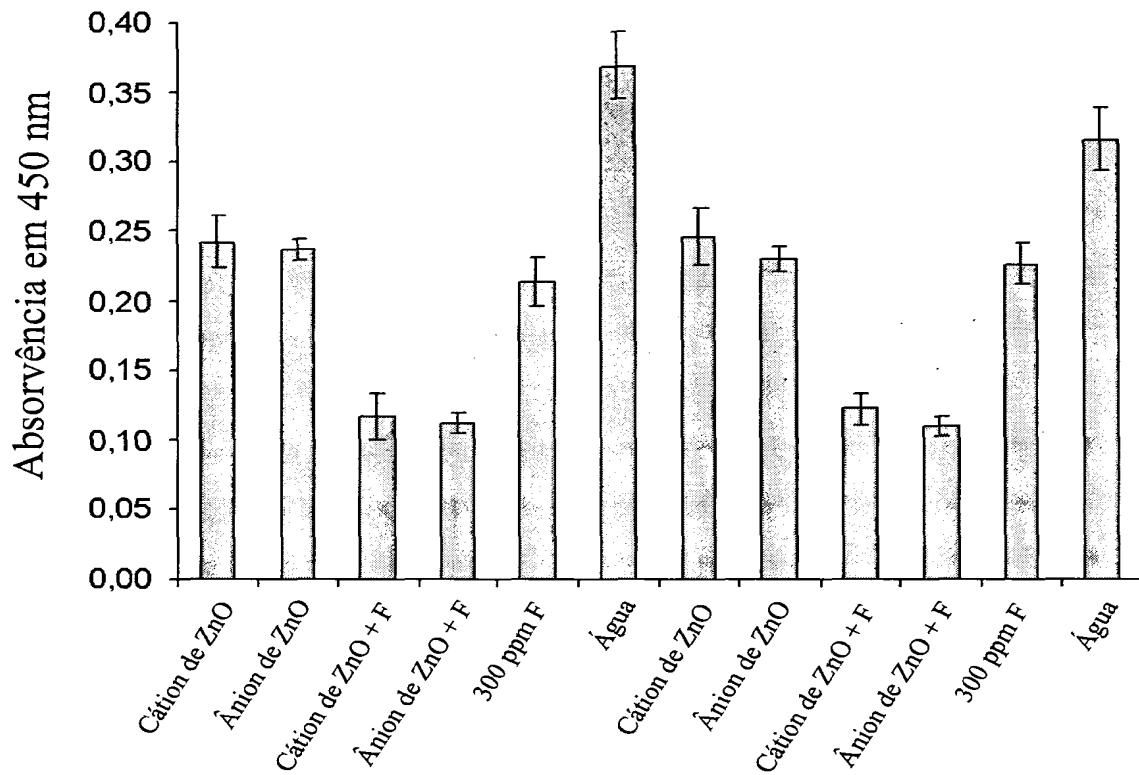
20 Os ativos foram deixados nos reservatórios durante 30 minutos sob agitação, após esse tempo as placas foram novamente lavadas completamente com água deionizada. A provação erosiva utilizada para o estudo foi uma imitação de suco de laranja, 1 % de ácido cítrico, pH 3,8. Os reservatórios da placa foram expostos a 200 μ l da solução de ácido cítrico, sob agitação durante 30 minutos. Após a provação com ácido, 50 μ l de ácido cítrico foram

removidos de cada reservatório e colocados no reservatório correspondente de uma nova microplaca de 96 reservatórios. 50 μ l de reagente de vanadomolibdato foram então adicionados a cada reservatório e após 5 minutos, a absorbância da solução em cada reservatório a 450 nm foi lida 5 usando uma leitora de placa de microplaca. Os agentes de teste avaliados utilizando esta técnica eram a suspensão aquosa de óxido de zinco nanoparticulado, 0,5 % em peso de água, estabilizada com dispersantes tanto aniónicos quanto catiônicos (Nanoshield ZN-3008C e Nanoshield ZN-3014A, respectivamente, ambos com tamanho médio de partícula de 70 nm e obtidos 10 da Nanophase Technologies, 1319 Marquette Drive, Romeoville, IL 60446. 15 USA).

O Gráfico 2 apresenta os dados para o estudo da erosão de microplaca. A representação gráfica contém os dados de uma microplaca, onde os tratamentos foram realizados em duplicado em $n = 8$ de cada vez, 15 como descrito acima. Os efeitos do ZnO nanoparticulado estabilizado catiônico e aniónico foram examinadas, na presença e ausência de fluoreto. Quando o fluoreto estiver presente, as suspensões a 0,5 % foram preparadas em 300 ppm de soluções de fluoreto (usando fluoreto de sódio). O controle positivo utilizado foi 300 ppm de fluoreto, e o controle negativo foi a água 20 deionizada.

Os resultados mostram claramente que o óxido de zinco nanoparticulado, estabilizado pelos dispersantes catiônicos ou iônicos, é aproximadamente equivalente a 300 ppm de fluoreto na prevenção da desmineralização de hidroxiapatita neste modelo in vitro. Além disso, quando 25 o óxido de zinco nanoparticulado estiver presente juntamente com o fluoreto em solução, o efeito dos dois ativos anti-erosão é aditivo, indicando que o óxido de zinco não está adversamente interferindo com a absorção de fluoreto na hidroxiapatita.

Gráfico 2. Dados de erosão da microplaca de hidroxiapatita para avaliar a eficácia anti-erosão das suspensões estabilizadas de óxido de zinco nanoparticulado, na presença e ausência de fluoreto.



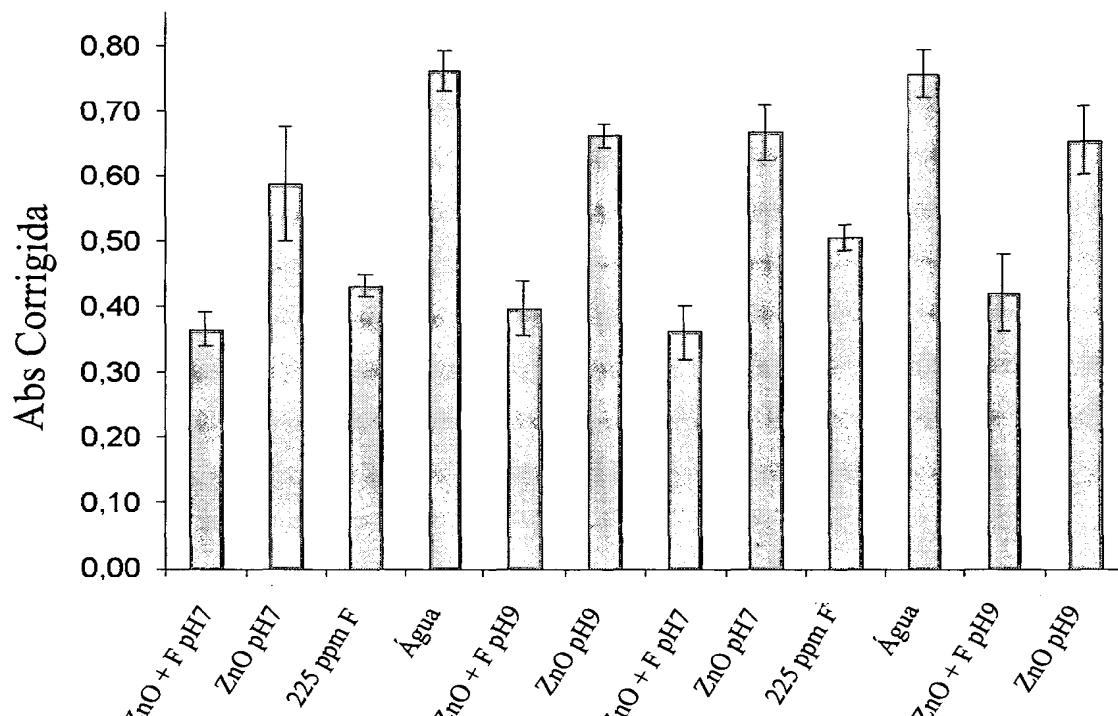
Exemplo 5

5 Método de Microplaca de Hidroxiapatita para avaliar a
eficácia das suspensões de HMP estabilizadas de óxido de zinco
nanoparticulado como um agente anti-erosão, na presença e ausência de
fluoreto

Uma experiência adicional foi executada como descrita no Exemplo 4, onde o agente estabilizante para o óxido de zinco nanoparticulado (0,5 % em peso de suspensão em água) era hexametafosfato de sódio (HMP) presente em uma quantidade de 2 % em peso em relação ao óxido de zinco (isto é, presente em uma quantidade de 0,01 % em peso). O Gráfico 3 apresenta os dados obtidos. O óxido de zinco nanoparticulado foi testado na presença e ausência de fluoreto novamente, e em dois valores de pH diferentes (pH 7 e pH 9). Os dados

mostram que embora o óxido de zinco nanoparticulado isoladamente em pH 7 ou 9 seja estatisticamente superior à água na prevenção da desmineralização da hidroxiapatita (e estatisticamente inferior a 225 ppm de fluoreto isoladamente), as combinações de óxido de zinco e 225 ppm de fluoreto são estatisticamente superiores a 225 ppm de fluoreto isoladamente neste respeito. Em pH 7, a combinação é direcionalmente superior à combinação em pH 9.

Gráfico 3. Dados de erosão da microplaca de hidroxiapatita para avaliar a eficácia anti-erosão de suspensões de HMP estabilizadas de óxido de zinco nanoparticulado, na presença e ausência de fluoreto.



Exemplo 6

Estudo Cílico de Erosão In vitro de 20 dias

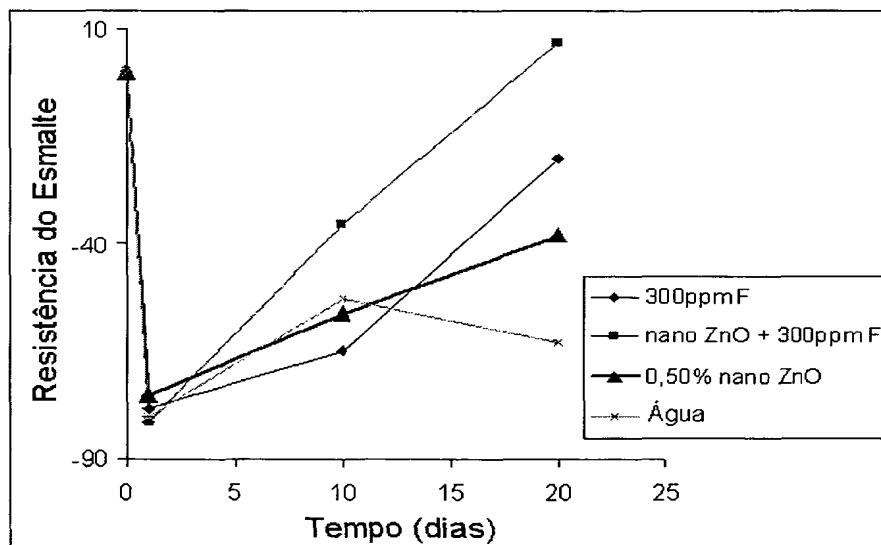
Espécimes de esmalte humano (3 x 3 mm) foram lixados e polidos utilizando papel de carboneto de silício. A parte de cima dos 15 espécimes foi lixada usando papel grão 1200 e, em seguida, polida em série utilizando papel grão 4000 seguido por suspensão de polimento de diamantes de 1 mm de. Cada espécime foi fixado na extremidade de uma haste de

acrílico (1/4" de diâmetro x 2" de comprimento) usando super cola. As faces de cada espécime foram cobertas com uma resina epóxi de modo que apenas a superfície do esmalte fique exposta. Dezoito espécimes por grupo foram utilizados para o estudo. Cada grupo foi composto de 3 subgrupos de 6 espécimes. A resistência inicial dos espécimes perfeitos foi determinada através de um entalhador de resistência Vickers mediante a aplicação de uma carga de 200 g durante 15 segundos. A microrresistência média do espécime foi determinada a partir de quatro entalhes sobre a superfície de cada espécime. Somente os espécimes com uma resistência de superfície estável entre 300 e 350 foram aceitos. Uma mistura 50:50 de saliva humana misturada de vários indivíduos e uma solução mineral foi utilizada como o meio de remineralização em todos os regimes de tratamento, e a solução de demineralização era ácido cítrico a 1 %, pH 3,8. Os quatro tratamentos considerados foram: Grupo A) Água deionizada, Grupo B) 300 ppm de fluoreto, Grupo C) 0,50 % em peso de ZnO em água deionizada, Grupo D) 0,50 % em peso de ZnO em 300 ppm de fluoreto. A fonte de fluoreto usada foi fluoreto de sódio e o óxido de zinco foi Nanoshield ZN-3008C como descrito acima no Exemplo 4. O regime de tratamento cíclico consistiu de cinco provocações de ácido de dois minutos na solução de desmineralização e três períodos de tratamento de dois minutos (com agitação de 350 rpm). Depois de cada tratamento, os espécimes foram enxaguados com fluxo de água deionizada e depois colocados de volta no sistema de remineralização de saliva. Este regime foi repetido durante 10 dias, após cujo tempo os espécimes foram analisados pela nova medição de sua microrresistência. Um adicional de 10 dias de circulação foi depois executado e um valor de microrresistência de 20 dias medido. O esquema de tratamento para esta experiência é fornecida na Tabela 2 e os dados obtidos são apresentados no Gráfico 4 e Tabela 3 abaixo.

Tabela 2

8:00-8:02 a.m.	Tratamento 1*
8:02-10:00 a.m.	Tratamento de Saliva
10:00-10:02 a.m.	Provocação ácida 1 (1,0% ácido cítrico, pH 3,75)
10:02-11:00 p.m.	Tratamento de Saliva
11:00-11:02 p.m.	Provocação ácida 2 (1,0% ácido cítrico, pH 3,75)
11:02-12:00 p.m.	Tratamento de Saliva
12:00-12:02 p.m.	Tratamento 2
12:02-1:00 p.m.	Tratamento de Saliva
1:00-1:02 p.m.	Provocação ácida 3 (1,0% ácido cítrico, pH 3,75)
1:02-2:00 p.m.	Tratamento de Saliva
2:00-2:02 p.m.	Provocação ácida 4 (1,0% ácido cítrico, pH 3,75)
2:02-3:00 p.m.	Tratamento de Saliva
3:00-3:02 p.m.	Provocação ácida 5 (1,0% ácido cítrico, pH 3,75)
3:02-4:30 p.m.	Tratamento de Saliva
4:30-4:32 p.m.	Tratamento 3
4:32p.m.-8:00 a.m.	Tratamento de Saliva

Gráfico 4. Dados de erosão cíclica in vitro de 20 dias para avaliar a eficácia anti-erosão das suspensões estabilizadas de óxido de zinco nanoparticulado, na presença e ausência de fluoreto.



5

A análise estatística dos dados acima no Gráfico 4 foi realizada com uma análise unidirecional de variância utilizando Sigma Stat (3.0) Software. A ANOVA indicou uma diferença significativa, assim as comparações em pares entre os grupos foram realizadas (teste Student Newman Keuls). A análise estatística mostrou que a combinação do óxido de

zinco nanoparticulado e fluoreto era superior ao fluoreto isoladamente (ou ao óxido de zinco isoladamente) na prevenção da desmineralização/promovendo a remineralização das lesões erosivas artificiais no esmalte humano.

5 Tabela 3. Dados erosão cíclica in vitro de 20 dias para avaliar a eficácia anti-erosão das suspensões estabilizadas de óxido de zinco nanoparticulado, na presença e ausência de fluoreto.

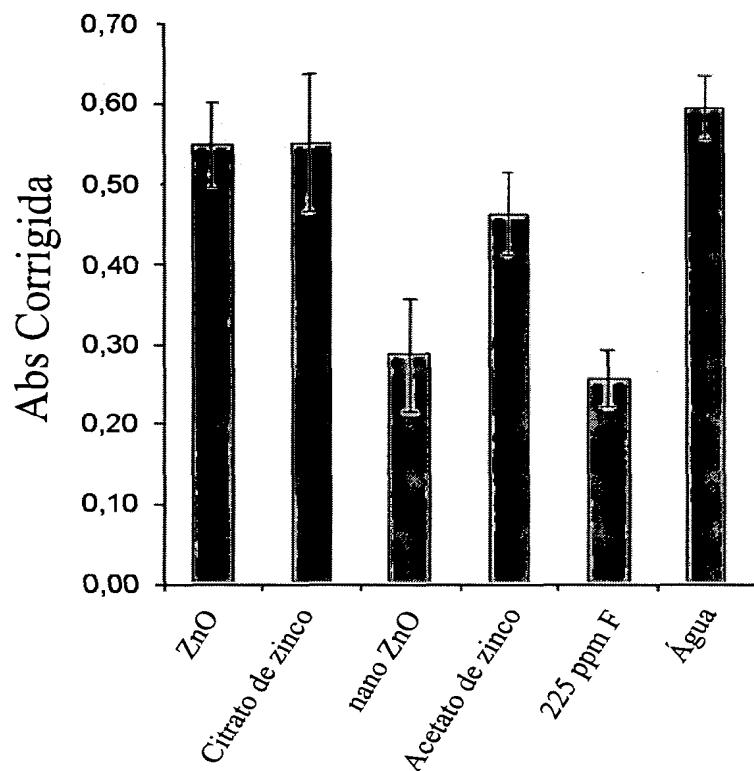
Agente de Teste		Esmalte Estável	Linha de Base da Lesão	Após 10 dias	Mudança em 10 dias	Após 20 dias	Mudança em 20 dias
0.50% ZnO + 300 ppm F	Média	333,7	252,6	217,3	-35,3	259,1	6,5
	DP	9,5	23,6	48,1	40,7	22,0	24,5
	SEM	2,3	5,7	11,7	9,9	5,3	5,9
300 ppm F	Média	332,3	254,1	189,5	-64,6	234,0	-20,1
	DP	9,7	28,3	73,6	75,9	26,8	20,5
	SEM	2,3	6,7	17,3	17,9	6,3	4,8
0.50% ZnO	Média	330,9	255,9	199,7	-56,2	215,5	-37,9
	DP	15,0	26,2	31,0	30,3	17,1	23,1
	SEM	3,6	6,4	7,5	7,3	4,3	5,8
Água DI	Média	333,4	253,4	201,0	-52,4	190,3	-63,1
	DP	10,0	31,1	30,7	25,8	24,8	30,0
	SEM	2,4	7,5	7,4	6,3	6,0	7,3

Exemplo 7

Método de Microplaca de Hidroxiapatita para comparar o efeito de vários compostos de zinco como agentes anti-erosão, na presença e 10 ausência de fluoreto.

As experiências foram realizadas conforme descrito no Exemplo 4 acima, usando um lado de uma microplaca de hidroxiapatita ($n = 8$). Os agentes de teste avaliado neste caso foram: a) 0,5 % em peso de Nanoshield ZN-3008C em água, b) 0,5 % em peso de acetato de zinco, c) 15 0,5 % em peso de citrato de zinco e d) 0,5 % em peso de óxido de zinco (material volumoso). Para a primeira experiência destes compostos de zinco foram preparados em água deionizada e para a segunda experiência foram preparados em 225 ppm de solução de fluoreto (usando fluoreto de sódio). Os controles positivos e negativos usados foram 225 ppm de fluoreto e água 20 deionizada, respectivamente.

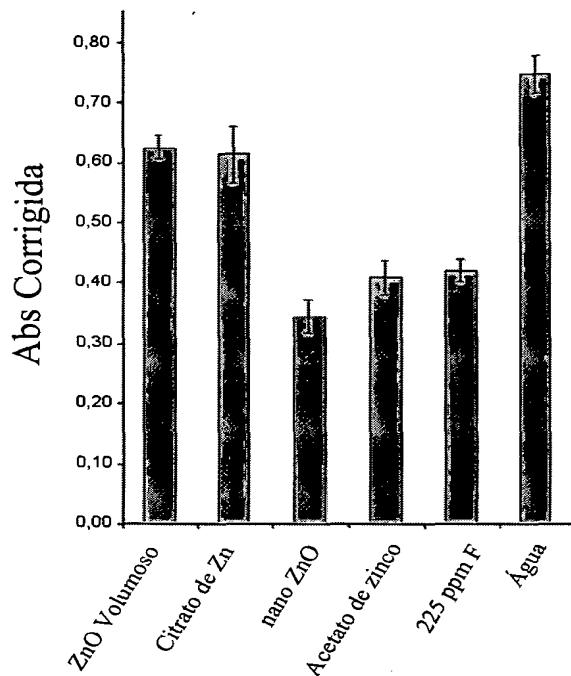
Gráfico 5. Dados de erosão de microplaca de hidroxiapatita para avaliar a eficácia anti-erosão de vários compostos de zinco.



Os Gráficos 5 e 6 contêm dados das experiências realizadas nos compostos de zinco isoladamente (Gráfico 5), e em combinação com 225 ppm de fluoreto (Gráfico 6). Os dados claramente mostram que o óxido de zinco nanoparticulado, estabilizado pelo dispersante catiônico, é estatisticamente equivalente a 225 ppm de fluoreto na prevenção da desmineralização de hidroxiapatita neste modelo in vitro. Além disso, quando o óxido de zinco nanoparticulado estiver presente juntamente com 225 ppm de fluoreto em solução, o efeito dos dois agentes é aditivo como mostrado no Gráfico 6. A partir do Gráfico 5 acima, parece que o único composto de zinco diferente testado (na ausência de fluoreto) para fornecer qualquer benefício VS água foi acetato de zinco, que foi estatisticamente inferior tanto ao óxido de zinco nanoparticulado estabilizado quanto a 225 ppm de fluoreto, mas estatisticamente superior à água na prevenção da desmineralização da hidroxiapatita. O Gráfico 6 mostra que a combinação de acetato de zinco e

225 ppm de fluoreto é direcionalmente superior, mas estatisticamente equivalente a 225 ppm de fluoreto isoladamente. Citrato de zinco e óxido de zinco (material volumoso) em combinação com fluoreto são estatisticamente superiores à água, mas estatisticamente inferior ao fluoreto isoladamente na prevenção da desmineralização de hidroxiapatita, sugerindo um efeito prejudicial desses dois sais de zinco sobre a atividade do fluoreto.

5 Gráfico 6. Dados de erosão da microplaca de hidroxiapatita para avaliar a eficácia anti-erosão de vários compostos de zinco na presença de fluoreto.



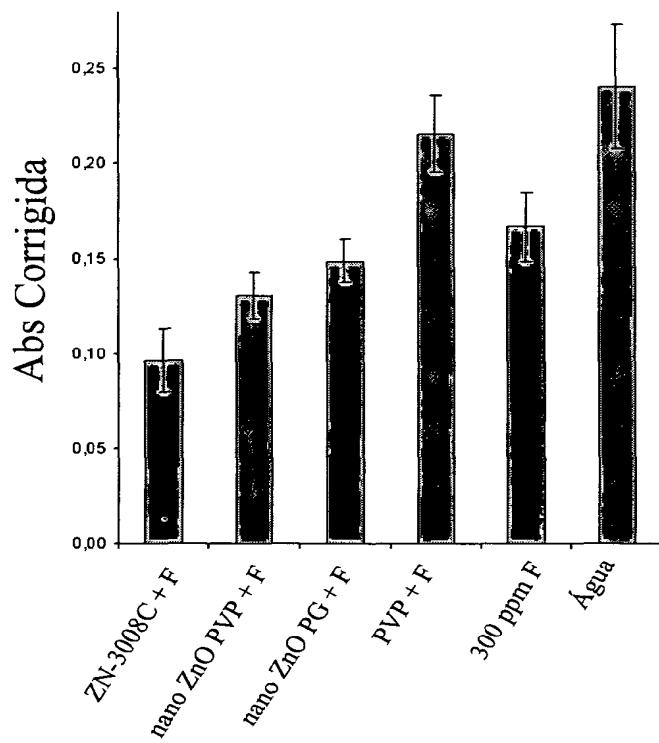
Exemplo 8

10 Método de Microplaca de Hidroxiapatita para avaliar a eficácia de PVP e suspensões estabilizadas de propileno glicol de óxido de zinco nanoparticulado como agentes anti-erosão, na presença de fluoreto.

15 Uma experiência de microplaca de hidroxiapatita final foi realizada conforme descrito nos Exemplos 4 e 5, onde o agente de estabilização para o óxido de zinco nanoparticulado era polivinil pirrolidona (PVP) ou propileno glicol. O Gráfico 7 apresenta os dados obtidos. O óxido de zinco nanoparticulado foi testado na presença de fluoreto em cada caso. Os dados mostram que o óxido de zinco nanoparticulado estabilizado

com PVP, em combinação com fluoreto, é estatisticamente superior ao fluoreto isoladamente ou água na prevenção da desmineralização de hidroxiapatita. No entanto, quando o óxido de zinco nanoparticulado for estabilizado com propileno glicol, a combinação do óxido de zinco e fluoreto é estatisticamente superior à água, mas apenas direcionalmente superior ao fluoreto isoladamente a esse respeito. Polivinil pirrolidona em combinação com fluoreto (sem óxido de zinco nanoparticulado) é estatisticamente inferior ao fluoreto isoladamente na prevenção da desmineralização, e estatisticamente equivalente à água. O material ZN-3008C em combinação com o fluoreto foi incluído neste estudo para comparação, e superou todos os outros agentes/combinações de teste.

Gráfico 7. Dados de erosão de microplaca de hidroxiapatita para avaliar a eficácia anti-erosão de PVP e suspensões estabilizadas de propileno glicol de óxido de zinco nanoparticulado, na presença de fluoreto.



15

Exemplo 9

Método de Redução da Solubilidade de Hidroxiapatita (HASR) para comparar o efeito das suspensões estabilizadas de óxido de

zinco nanoparticulado como agentes anti-cárie, na presença e ausência de fluoreto.

Quantidades de 50 mg de Hidroxiapatita de 'Alta Resolução' (HA) foram tratados durante 2 minutos com 5 ml de uma suspensão de agente de teste ajustado para pH 7. A suspensão foi filtrada e lavada duas vezes com 5 ml de água deionizada. A HA foi ainda provocada com 0,1 M ácido láctico, pH 4,5 durante 2 minutos. As amostras foram filtradas e o filtrado coletado e diluído 1:10 com água deionizada. A quantidade de o-fosfato produzido foi determinada pela cromatografia iônica.

O Gráfico 8 e a Tabela 4 contêm os dados do estudo anticárie de HASR. Os efeitos do ZnO nanoparticulado estabilizado catiônico e aniónico (conforme descrito no Exemplo 4) foram examinados, na presença e ausência de 300 ppm de fluoreto. O controle positivo utilizado foi de 300 ppm de fluoreto e o controle negativo foi a água deionizada.

Gráfico 8. Dados de redução da solubilidade de hidroxiapatita para avaliar a eficácia anti-cárie das suspensões estabilizadas de óxido de zinco nanoparticulado, na presença e ausência de fluoreto.

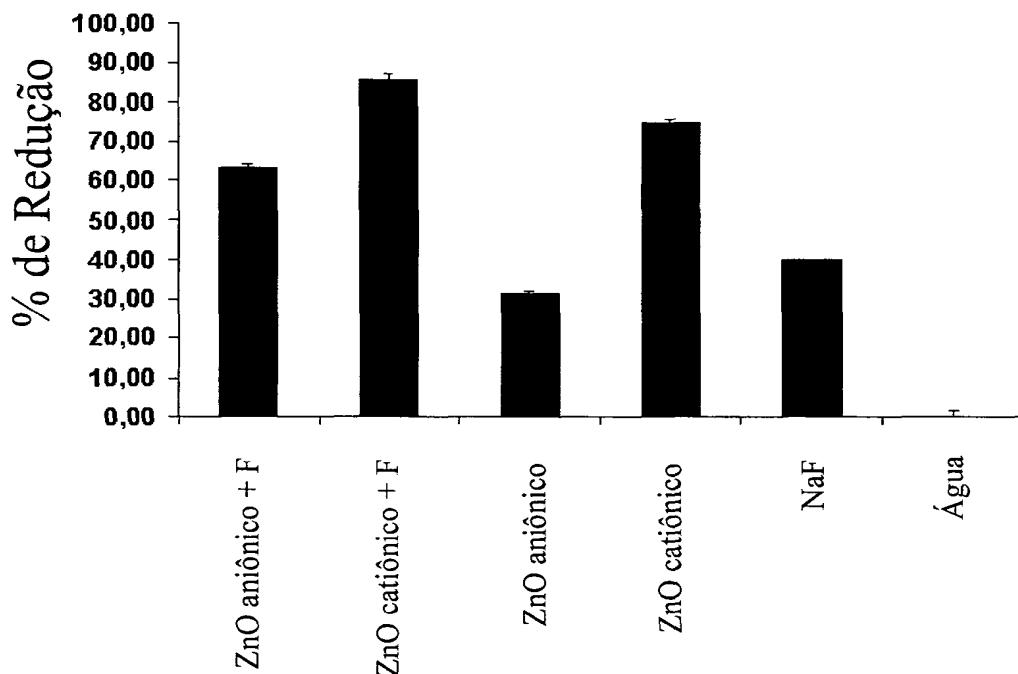


Tabela 4. Dados de redução da solubilidade de hidroxiapatita para avaliar a eficácia anti-cárie das suspensões estabilizadas de óxido de zinco nanoparticulado, na presença e ausência de fluoreto.

Tratamento	% de redução na solubilidade de HA	SEM
Água	0,00	1,61
300ppm Fluoreto	39,78	0,24
ZnO (Aniônico)	31,50	0,65
ZnO (Catiônico)	74,92	0,83
ZnO + 300ppm Fluoreto (Aniônico)	66,36	0,66
ZnO + 300ppm Fluoreto (Catiônico)	85,93	1,55

Os resultados claramente mostram que o óxido de zinco nanoparticulado estabilizado por dispersantes catiônicos ou aniónicos, são estatisticamente superiores ao controle negativo, além disso, o óxido de zinco nanoparticulado estabilizado catiônico também é estatisticamente superior ao fluoreto para prevenir a desmineralização da hidroxiapatita neste modelo in vitro. Quando o óxido de zinco nanoparticulado estiver presente juntamente com fluoreto em solução, o efeito dos dois ativos anti-cárie é aditivo, indicando que o óxido de zinco não interfere negativamente com a absorção do fluoreto na hidroxiapatita.

Exemplo 10

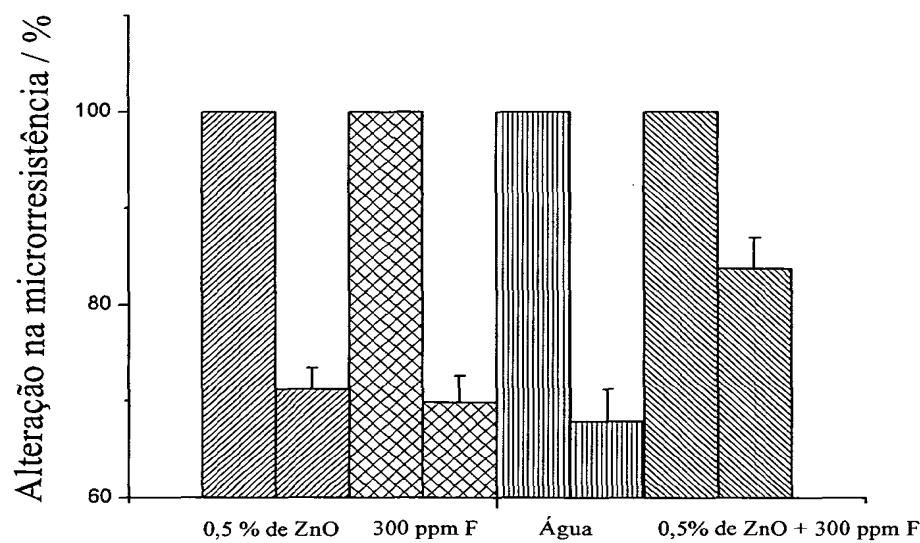
Estudo da Microrresistência de Amolecimento Anti-Cárie do Esmalte para avaliação da eficácia do óxido de zinco nanoparticulado como um agente anti-cariogênico, na presença e ausência de fluoreto

O estudo realizado envolveu a incubação de esmalte humano em 0,1 M de tampão de ácido láctico (pH 4,5), seguindo um tratamento de 2 minutos com uma das seguintes quatro formulações: (A) suspensão a 0,5 % de nano ZnO, (B) suspensão a 0,5 % de nano ZnO preparado com 300 ppm de fluoreto (fluoreto de sódio, (C) 300 ppm de solução de fluoreto (fluoreto de sódio), (D) água deionizada. O óxido de zinco utilizado foi Nanoshield ZN-3008C como descrito acima no Exemplo 4. Os espécimes foram lavados com água entre os tratamentos e procedimentos de erosão. O tempo de exposição

ao ácido foi de duas horas, após o qual os espécimes foram lavados em água deionizada e tratadas novamente com a formulação apropriada durante 2 minutos. Os espécimes foram então colocados em ácido láctico durante mais duas horas. Após a provocação ácida eles foram lavados completamente com água deionizada e a microrresistência medida. Seis reentrâncias foram obtidas para cada espécime de esmalte e cada tratamento foi executado em seis espécimes individuais ($n = 6$).

Os resultados do estudo de amolecimento estão resumidos no Gráfico 9 e Tabela 5. Os valores de resistência do esmalte foram normalizados em relação aos valores de microrresistência da linha de base individual, assim, os dados nos subseqüentes pontos de tempo refletem o amolecimento do esmalte. As barras de erro no Gráfico 9 representam os desvios padrão.

Gráfico 9. Valores de microrresistência relativa para o esmalte humano exposto a um tampão de ácido láctico cariogênico, seguindo o tratamento com nano suspensão de óxido de zinco, a nano suspensão de óxido de zinco com solução de fluoreto, solução de fluoreto e água.



Os resultados mostram que a nano suspensão de óxido de zinco a 0,5 % proporciona uma proteção similar àquela da solução de fluoreto de 300 ppm, ambas fornecendo aproximadamente 70 % de proteção a partir

da provocação de tampão de ácido láctico. No entanto, a nano suspensão de óxido de zinco a 0,5 % combinada com 300 ppm de solução de fluoreto fornece um benefício de proteção significativo ao redor de 84 % de proteção a partir da provocação com tampão de ácido láctico.

Globalmente, estes dados sugerem que uma formulação contendo óxido de zinco nanoparticulado sem fluoreto oferece proteção similar contra uma provocação cariogênica a uma solução contendo fluoreto. Além disso, a eficácia de uma formulação de óxido de zinco nanoparticulado com a adição de fluoreto oferece um aumento significativo na proteção contra uma provocação ácida cariogênica em comparação com uma solução de fluoreto.

Tabela 5. Valores de microrresistência relativos para o esmalte humano exposto a um tampão de ácido láctico cariogênico, após o tratamento com a nano suspensão de óxido de zinco, nano suspensão de óxido de zinco com solução de fluoreto, solução de fluoreto e água.

Agente de Teste	% de VHN comparada com a linha de base		
	Linha de Base	Após o tratamento/provocação ácida	DP
0,50% ZnO	100	71	2
0,50% ZnO +300 ppm F	100	84	3
300 ppm F	100	70	3
Água	100	68	3

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de tratamento oral para o combate da erosão dentária e/ou desgaste do dente, caracterizada pelo fato de que compreende óxido de zinco particulado.

5 2. Composição de tratamento oral para o combate de cárie dentária, caracterizada pelo fato de que compreende óxido de zinco particulado na ausência de palatinit.

10 3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o óxido de zinco está na forma nanoparticulada.

15 4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o óxido de zinco está presente em uma quantidade de 0,001 a 10,0 % em peso da composição total.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende um agente dispersante.

10 6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende uma fonte de íons fluoreto.

20 7. Composição de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a fonte de íon fluoreto é um fluoreto de metal alcalino, um monofluorofosfato de metal alcalino, fluoreto de estanho, ou um fluoreto de amina.

25 8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de que compreende um agente de dessensibilização.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o agente de dessensibilização é um sal de estrôncio ou um sal de potássio.

10. Composição de dentífrico, caracterizada pelo fato de que

compreendendo óxido de zinco particulado, uma fonte de íon fluoreto e um abrasivo dentário de sílica, o dentífrico tendo um valor Abrasividade de Dentina Relativa (RDA) de 20 a 60 e um pH na faixa de 5,5 a 9,0 e sendo livre de um tampão de ortofosfato um sal solúvel em água de um sulfato de 5 alquila C₁₀₋₁₈.

11. Composição de dentífrico, caracterizada pelo fato de que compreende óxido de zinco particulado, uma fonte de íons fluoreto, um sistema espessante que compreende uma sílica espessante em combinação com goma xantana, opcionalmente com carragenano e/ou um carbômero, um 10 tensoativo aniónico, e um abrasivo dentário de sílica em uma quantidade de até 20 % em peso da composição total, o dentífrico tendo um pH na faixa de 5,5 a 9,0, e sendo livre de um tampão de ortofosfato ou um sal de cálcio.

RESUMO

“COMPOSIÇÕES DE TRATAMENTO ORAL PARA O COMBATE DA EROSÃO DENTÁRIA E/OU DESGASTE DO DENTE, E PARA O COMBATE DE CÁRIE DENTÁRIA, E, COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO”

5 É descrito o uso de uma composição de tratamento oral compreendendo óxido de zinco particulado (adequadamente na forma nano articulada) opcionalmente na presença de uma fonte de íons fluoreto para o combate de erosão dentária e/ou desgaste dentário. Tais composições também são de uso no combate de cáries dentárias.