

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.539

REQUERENTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, norte-americana, industrial, com sede em 300 Park Avenue, New York, N.Y.10022, Estados Unidos da América do Norte

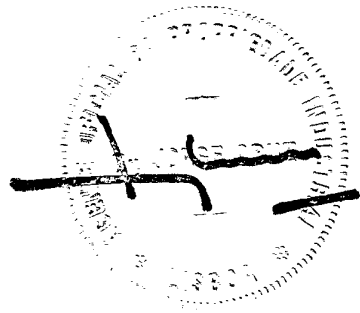
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA APLICAÇÃO TÓPICA, CONTENDO UM INGREDIENTE ACTIVO E UM COPOLIMERO EM BLOCO NÃO IÓNICO DE ÓXIDO DE ETILENO E ÓXIDO DE PROPILENO"

INVENTORES: STANLEY E. PIECHOTE

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

24 de Janeiro de 1990 sob o No.469.198, nos Estados Unidos da América do Norte

96.539



COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO PARA APLICAÇÃO TÓPICA, CONTENDO UM INGREDIENTE ACTIVO E UM COPOLÍMERO EM BLOCO NÃO IÓNICO DE ÓXIDO DE ETILENO E ÓXIDO DE PROPILENO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

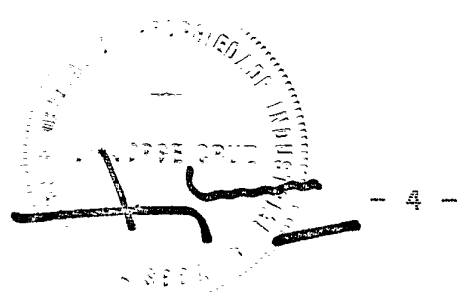
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma composição para aplicação tópica de um ingrediente activo dispersível em água numa superfície de um animal de sangue quente. Mais especificamente, o processo consiste na preparação de uma composição com a propriedade de ser prontamente fluidificável quando introduzida num recipiente, de manter esse estado de fluidez após armazenagem durante um substancial período de tempo e de ser prontamente fluidificável quando aplicada no local pretendido do animal. Somente quando em contacto com a superfície quente do animal, e apenas nessa altura, a composição se torna rapidamente num gel não fluidificável de relativa fixação aos tecidos. Mais particularmente ainda, o processo é caracterizado por se incluir na referida composição (a) um

Fundamentação do Invento

O presente invento diz geralmente respeito a um processo para a preparação de uma composição para aplicação tópica de um ingrediente activo solúvel em água numa superfície de um animal de sangue quente, nomeadamente seres humanos. Mais especificamente, o invento refere-se a um processo para a preparação de uma composição que pode ser aplicada como um líquido fluidificável de viscosidade relativamente baixa e que, quando em contacto com a superfície quente desse animal, voltará rapidamente ao estado de viscosidade relativamente elevada, essencialmente não fluidificável, gel.

O campo de aplicação tópica de ingredientes activos a humanos e animais é evidentemente muito vasto e engloba, por exemplo, a aplicação de ingrediente activo para fins terapêuticos, profiláticos e cosméticos. Não obstante esta vasta e variada gama de fins, um grande número dessas aplicações sofre de um problema comum. Especificamente, é desejável a obtenção dessas composições numa forma de líquido fluidificável, derramável, de modo que os recipientes para as composições possam ser facilmente cheios, a composição possa ser facilmente distribuída desses recipientes e a composição possa ser facilmente aplicada no local desejado; quer por meios mecânicos, p.ex., uma seringa e agulha, um "spray" ou bomba, quer manualmente. Por outro lado, uma vez que a composição tenha sido embalada, distribuída e aplicada no local, é desejável que a composição não escorra mais, mas que, pelo contrário, permaneça no lugar e liberte o ingrediente activo.

Por exemplo, é desejável aplicar topicamente determinados líquidos terapêuticos em bolsas sub-gengivais no tratamento



de doença periodontal. Os dispositivos de injeção utilizados para este fim utilizam acessórios com pequenos orifícios para permitir que o bico de injeção se adapte à bolsa gengival sem infligir excessiva dor ao paciente. Um exemplo de um tal dispositivo é descrito na Patente dos E.U. 4.617.918. Para escorrer pelos pequenos orifícios desses dispositivos, a composição deve evidentemente ser de viscosidade relativamente baixa e facilmente fluidificável. No entanto, uma vez transferida para as bolsas sub-gengivais, é desejável que a composição permaneça no local e forneça o medicamento para o tecido afectado. Um fluido de baixa viscosidade não será obviamente suficiente para este fim.

O problema de se obter uma composição tendo estas propriedades aparentemente contraditórias (isto é, fluidificável durante o enchimento, distribuição e aplicação e não fluidificável após ser aplicada no local desejado) foi tratado na Patente dos E.U. 4.411.889 de Caslavsky, et al. Esta memória descritiva descreve uma composição para fornecimento tópico de fluoreto ou agentes anti-bacterianos para a cavidade oral e utiliza uma composição dita ser uma solução aquosa de baixa viscosidade, adaptada a ser convertida, após misturação e aplicação tópica, de uma solução líquida para um estado de gel. Os ingredientes operantes neste invento incluem um monómero ou prepolímero de éster de ácido de sílica que, aquando da hidrólise, forma polímero de sílica quando na presença de um ou mais agentes gelificantes, nomeadamente catalisadores de gel ou ésteres de silicato. A gelificação inicia-se e é dito que algures entre 24 horas e menos de um minuto após se combinar o agente gelificante com o resto da composição, se efectua a gelificação. Assim, enquanto a composição cumpre o resultado da gelificação in situ após aplicação, na prática, manifestam-se vários inconvenientes. Na prática, é incumbência do aplicador misturar primeiramente a composição com o agente gelificante, seguindo-se pesagem e/ou doseamento e

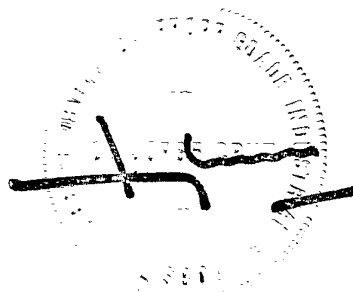
misturação, operações que são claramente inconvenientes para um profissional e totalmente impraticáveis para um utilizador comum. Para além disso, existe uma estranha exigência de regulação de tempo na utilização dessas composições: a mistura deve ocorrer suficientemente próxima da aplicação de modo a assegurar tempo suficiente de processamento antes da gelificação, e contudo, aquando da aplicação, a composição deve gelificar suficientemente depressa para cumprir os benefícios de um gel aplicado. Uma tal regulação precisa de tempo representa de novo grande inconveniência para um profissional e essencialmente impede o uso pelo utilizador comum.

Existe assim uma necessidade de uma composição que possa ser introduzida até encher e armazenada como um líquido fluidificável, distribuída como um líquido e, sem o requisito de mais mistura ou doseamento, aplicada num local pretendido onde se transformará rapidamente, in situ, num gel.

Sumário do Invento

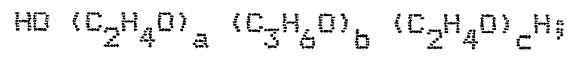
De acordo com as indicações deste invento, é apresentada uma composição oral e método para aplicação tópica de um ingrediente activo dispersível em água numa superfície de um animal de sangue quente.

Mais especificamente, apresenta-se uma composição tendo as propriedades de ser prontamente fluidificável quando introduzida num recipiente, de manter esse estado de fluidez após armazenagem durante um substancial período de tempo e de ser prontamente fluidificável quando aplicada no local pretendido do animal. Somente quando em contacto com a superfície quente do



animal, e apenas nessa altura, a composição se torna rapidamente num gel não fluidificável de relativa fixação aos tecidos. Mais particularmente ainda, uma tal composição contém:

(a) um copolímero em bloco não iónico, solúvel em água, de óxido de etileno e óxido de propileno da fórmula

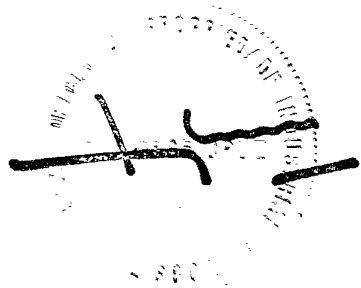


(b) o ingrediente activo a ser topicamente fornecido; e

(c) água.

O copolímero em bloco é de preferência escolhido (relativamente a a, b, e c) de modo que o constituinte óxido de etileno seja cerca de 60 a cerca de 80%, em peso, da referida molécula de copolímero e o copolímero tenha um peso molecular médio de cerca de 11 000 a cerca de 13 000 e sendo o referido copolímero apresentado numa quantidade tal que a composição seja fluidificável a temperaturas inferiores a 26,7°C (80°F) e se torne num gel quando em contacto com a superfície de um animal de sangue quente. De preferência, a percentagem, em peso, do copolímero na composição deve ser superior a dez por cento e menos de vinte por cento e, ainda mais preferivelmente, cerca de doze a cerca de dezaesete por cento.

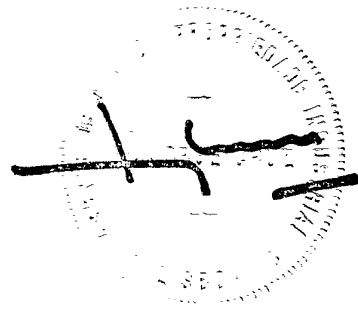
A composição anteriormente descrita manterá uma reduzida viscosidade e será relativamente fluidificável a temperaturas inferiores a cerca de 26,7°C (80°F). Em contacto com a superfície de um animal quente, tendo uma temperatura de corpo superior a 26,7°C (80°F), p. ex., 36,7-37,2°C (98 a 99°F), como no caso de um ser humano, a composição tornar-se-á num gel em segundos e deixará de fluir sem a aplicação de grande força.



O invento encontra particular utilidade como uma dispersão líquida para aplicação tópica de ingredientes activos na cavidade oral. Para além disso, segundo um outro aspecto do invento, a composição pode ser utilizada para facilitar a aplicação de um ingrediente activo numa superfície quente, p. ex., quando o ingrediente activo se destina a ser aplicado fazendo-se primeiramente a dispersão da composição na mão do utilizador. De acordo com as instruções dadas aqui, uma tal composição será distribuída na superfície quente, na forma de um líquido fluidificável, tornando-se a seguir num gel para evitar que escorra dessa superfície. Assim, por exemplo, a composição pode ser distribuída para a mão do aplicador, onde gelificará e tornará mais fácil a aplicação.

O copolímero em bloco de óxido de etileno/óxido de propileno da composição do invento é seleccionado do grupo formado por copolímeros em bloco de polialquileno glicol solúveis em água, genericamente conhecidos por poloxâmeros.

De acordo com as instruções deste invento, o poloxâmero escolhido é um em que as unidades de óxido de etileno constituem cerca de 65 a 75%, em peso. O copolímero tem um peso molecular médio de cerca de 11 000 a 13 000 e, de preferência, de cerca de 12 000 a cerca de 13 000. O poloxâmero escolhido é designado por "poloxâmero 407" e tem um peso molecular médio de cerca de 12 500. Os blocos de óxido de poli(etileno) têm, em média, 67 mol, isto é, cerca de 69%, em peso. O "poloxâmero 407", como descrito pelo fabricante, é não tóxico, exibindo em estudos com ratos um LD₅₀ de 15,4 g/kg e em estudos com coelhos, uma toxicidade dérmica crítica superior a 2 g/kg. Uma solução aquosa de 20%, em peso, de "poloxâmero 407" foi considerada pelo fabricante como sendo não irritante num estudo de irritação num coelho ("Draize Rabbit Eye"). O Quadro I revela algumas das propriedades físicas



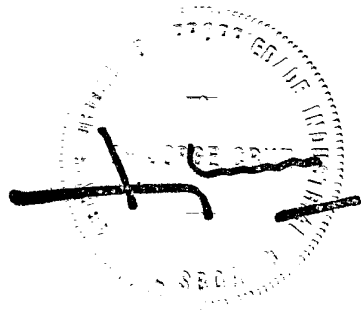
deste "poloxâmero 407" preferido, na forma como é vendido pela BASF Wyandotte Corporation of Parsippany New Jersey, com a marca registada de "PLURONIC F 127"



QUADRO 1

Propriedades Físicas de "Poloxâmero 407"

Peso molecular médio	12 600
Ponto de fusão	56°C
Forma física a 20°C	Sólida
Viscosidade "Brookfield" a 77°C	3 100 cps
Tensão de superfície a 25°C, 0,1%	41 dynes/cm
Humedecimento "Draves" a 25°C	
1,00%	>360
0,1%	>360
Altura de espuma	
("Ross Miles" 0,1%, aquosa a 50°C)	40 mm
Ponto de turvação em solução aquosa	
1,0%	>100°C
10%	>100°C
EHL (equilíbrio hidrofílico-lipofílico)	18-23



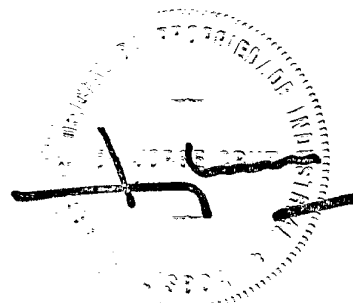
O "poloxâmero 407" é virtualmente insípido e inodor e daí o seu emprego na solubilização de aromáticos em produtos de higiene oral tais como soluções alcoólicas aquosas para lavagens da boca. Como usual nestas composições, a concentração é bastante baixa (inferior a 10%, em peso, e geralmente inferior a 1%, em peso) e, por isso, essas composições não apresentam as propriedades de autogelificação aqui descritas. Os compostos poloxâmero são de facto conhecidos como sendo úteis em formar géis, sendo por isso descritos numa brochura da BASF Corporation atrás mencionada, com o título Pluronic & Tetronic Block Copolymers Surfactant págs. 16-17 (1987). Numa outra publicação da BASF com o título Technical Data of Pluronic Polyols, descreve-se o procedimento recomendado para formar géis de soluções de "Pluronic F 127". Diz-se que os géis se formarão com concentrações tendo um mínimo de 20%, em peso, desse composto e pode ser formado dissolvendo-se o "Pluronic F127" a 80°C na solução e arrefecendo-se a temperaturas ambientes para formar o gel. Em alternativa, o "Pluronic^R F127" pode ser dissolvido numa solução de água a 5 a 10°C e a seguir trazida à temperatura ambiente, momento em que forma um gel. Obviamente estas indicações não levarão ao emprego de "Pluronic F127" por um técnico da especialidade para alcançar os objectivos deste invento, dado essas instruções serem totalmente inadequadas aos objectivos deste invento; é dito que o resultado é uma solução gelificada à temperatura ambiente, isto é, uma solução que não pode ser introduzida, armazenada ou distribuída como um líquido fluidificável.

Em vez disso, descobriu-se agora que, quando se utiliza "poloxâmero 407", em concentrações não referidas na anterior técnica da especialidade, nomeadamente superiores a 10% e inferiores a 20% e de preferência de 12 a 17%), produz-se uma solução aquosa de fase única, que é líquida e fluidificável à temperatura



ambiente e gelificará em apenas alguns segundos quando a temperatura é elevada a cerca de 26,7°C (80°F). Especificamente, foi descoberto que uma tal composição tendo essas propriedades resultará se o polioxâmero for "polioxâmero 407" e é utilizado em concentrações antes não indicadas pela anterior técnica da especialidade, nomeadamente superiores a 10% e inferiores a 20%. De preferência essa concentração variará de cerca de 12 a cerca de 17%. Enquanto o mecanismo para o fenómeno de gelificação à desejada temperatura não é completamente claro, crê-se que um tal comportamento está totalmente dependente da escolha da específica gama estreita de parâmetros de definição para o polímero, p. ex., peso molecular e proporções de unidades de óxido de etileno para óxido de propileno, juntamente com a escolha de uma estreita faixa de concentrações do polímero na composição.

As indicações deste invento são largamente aplicáveis a um grande número de composições aquosas destinadas a fornecer ingredientes activos para um determinado local de um animal de sangue quente. Tais composições podem incluir composições terapêuticas em que o ingrediente activo é um medicamento como, por exemplo, fornecimento tópico de resorcinol para tratamento de vários estados dermatológicos, fornecimento de adrenocorticóides como um anti-inflamatório ou uso de retinóides no tratamento contra o acne. Um exemplo específico disto é descrito na Patente dos E.U. 4.843.009, em que ibuprofeno é fornecido para a cavidade oral. A composição pode ser utilizada para fornecer ingredientes activos para fins profiláticos, p. ex., um agente antisséptico e antimicrobiano. O invento é igualmente aplicável para fornecer ingredientes activos para fins cosméticos, p. ex., como uma loção refrescante ou adstringente ou para fornecimento de perfumes e desodorizantes.



Um emprego particularmente útil de acordo com as indicações deste invento é uma dispersão líquida, p. ex., uma solução para lavagens da boca, para fornecimento de ingredientes activos profiláticos ou terapêuticos para a cavidade oral. Tais ingredientes activos podem incluir agentes antimicrobianos e antibióticos, p. ex., triclosan, cloro-hexidina, alexidina, cloreto de cetil-piridínio ou sanguinarina, bem como óleos de essências, fluoretos fornecedores de propriedades anticárie, adstringentes tais como compostos de zinco. Alguns agentes antimicrobianos típicos são descritos com maior detalhe no pedido de patente britânica igualmente pendente e de atribuição comum n.º. 8801773, publicado como GB 2200551A em 10 de Agosto de 1988. Tais ingredientes activos podem igualmente incluir sais adstringentes que formam uma fina película protectora na superfície das células do corpo e consequentemente reduzem a sensibilidade das células a estímulos externos tais como os que poderiam ser provocados por acção mecânica, térmica ou química. Os exemplos de compostos adstringentes utilizados em composições de aplicação oral incluem sais de zinco, nomeadamente cloreto de zinco e citrato de zinco, que são solúveis em água. Esse ingrediente activo pode também incluir determinados compostos com o objectivo de desodorização tópica tal como, por exemplo, clorofilinas. Adicionalmente, esse ingrediente activo pode incluir fluoretos como agentes anticárie, nomeadamente fluoreto de sódio, fluoreto estanoso, monofluorofosfato de sódio e afins. É evidente que a anterior enumeração de ingredientes activos é meramente exemplar e que podem ser utilizados muitos outros escolhidos por um técnico da especialidade, dentro das indicações do presente invento.

Para além destes ingredientes activos, são tipicamente utilizados componentes adicionais nas composições aquosas para



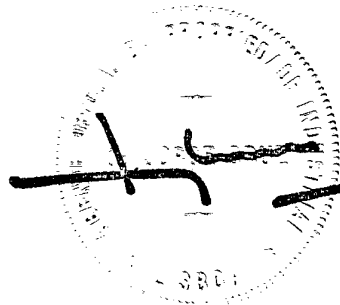
fins orais, incluindo aqueles componentes adicionais como álcool, aromatizante, humectantes e agentes tensio-activos.

São utilizados alcoóis, em forma desnaturada, em concentrações de cerca de 5 a cerca de 30% com os fins vários de aumentar o impacto de um ingrediente aromatizante, de aumentar a eficácia antimicrobiana ou de facilitar a solubilidade de outros ingredientes. Os alcoóis adequados são, por exemplo, etanol ou isopropanol.

Os aromatizantes utilizados em soluções para lavagens da boca, por exemplo, incluem ingredientes como eucaliptol, mentol, timol, metil-salicilato juntamente com modificadores de aroma. Adicionalmente têm-se utilizado determinados aromatizantes de tipo hortelã e canela, incluindo por exemplo hortelã-pimenta ou cravinho. Frequentemente, são também incluídos edulcorantes como compostos de sacarina.

Os humectantes são utilizados principalmente para prevenir a cristalização à volta de ligações. São geralmente escolhidos sorbitol de glicerina, polietileno glicol e polipropileno glicol como humectantes.

Para além disso, como foi anteriormente descrito, os agentes tensio-activos têm sido principalmente escolhidos para ajudar na solubilização de alguns dos outros ingredientes e para fornecer uma acção de formação de espuma, se desejável. Para além dos compostos de poloxâmero descritos anteriormente, esses agentes tensio-activos podem incluir outros não iónicos tais como ésteres de polietileno de ácidos gordos e monoestearato de sorbitano, bem como catiónicos tais como cloreto de cetil-piridí- nio ou aniónicos tais como lauril-sulfato de sódio.



O invento pode ainda ser utilizado numa preparação cosmética, nomeadamente uma loção para depois da barba, em que o ingrediente activo é essencialmente um álcool desnaturado. Uma tal composição pode ainda incluir outros ingredientes como perfumes e corantes.

Descrição de Algumas Formas de Realização

Os exemplos seguintes são ainda mais ilustrativos da natureza do presente invento. Todas as quantidades e propriedades aí referidas são em peso.

Exemplo 1

Faz-se a preparação de uma solução antimicrobiana para bochechar, contendo digliconato de cloro-hexidina como agente activo antimicrobiano.



<u>Ingrediente</u>	<u>Percentagem em peso</u>
Água desionizada	78,98
Etanol (190°)	5,00
Sacarina de sódio	0,20
Hibitano	0,12
(digliconato de cloro-hexidina a 20%)	
"Pluronic F-127"	15,00
"Aromatizante B9-1B0"	0,10
FD&C Blue #1 (sol.a 0,1%)	0,30
FD&C Yellow #5 (sol.a 0,1%)	<u>0,30</u>
	100,00

Esta composição é um líquido fluidificável a temperaturas inferiores a 27,8°C (82°F); a composição gelifica em menos de um minuto. A amostra gelifica quando posta em contacto com a superfície oral.

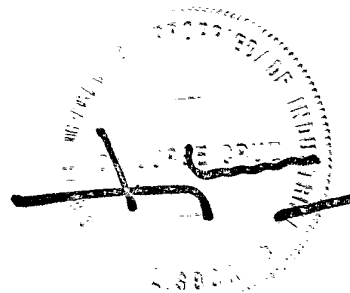


Exemplo 2

Faz-se a preparação de uma solução antimicrobiana para bochechar, contendo cloreto de cetil-piridínio como agente activo antimicrobiano.

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentagem em peso</u>
Agua desionizada	79,00
Etanol (190°)	5,00
Sacarina de sódio	0,20
Cloreto de cetil-piridínio	0,10
"Pluronic F-127"	15,00
"Aromatizante B9-180"	0,10
FD&C Blue #1 (sol.a 0,1%)	0,30
FD&C Yellow #5 (sol.a 0,1%)	<u>0,30</u>
	100,00

De novo, esta composição é um líquido fluidificável a temperaturas inferiores a 27,6°C (82°F), e quando aquecida a 27,6°C (82°F), a composição gelifica em menos de um minuto. A amostra gelifica quando posta em contacto com a superfície oral. Portanto, o emprego de agentes alternativos antimicrobianos não afecta o desejado fenómeno de gelificação.



REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de uma composição oral para aplicação tópica de um ingrediente activo dispersível em água numa superfície de um animal de sangue quente, caracterizado por se incluir na referida composição:

(a) um copolímero em bloco não iónico, solúvel em água, de óxido de etileno e óxido de propileno da fórmula $HO (C_2H_4O)_a (C_3H_6O)_b (C_2H_4O)_c H$, em que as unidades de óxido de etileno constituem cerca de 65 a 75%, em peso, do referido copolímero, e o referido copolímero tem um peso molecular médio de cerca de 11 000 a cerca de 13 000;

(b) o referido ingrediente activo; e

(c) água;

sendo o referido copolímero fornecido numa quantidade tal que a referida composição é fluidificável a temperaturas inferiores a 26,7°C (80°F) e forma um gel quando em contacto com a referida superfície do referido animal de sangue quente.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido copolímero constituir mais de 10 a menos de 20%, em peso, da referida composição.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido copolímero constituir cerca de 12 a cerca de 17%, em peso, da referida composição.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o referido copolímero ter um peso molecular médio de cerca de 12 000 a cerca de 13 000.

5a. - Processo para a preparação de uma dispersão líquida para aplicação tópica de ingredientes activos na cavidade oral, caracterizado por se incluir na referida dispersão líquida:

(a) um copolímero em bloco não iónico, solúvel em água, de óxido de etileno e óxido de propileno de fórmula $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_cH$, em que as unidades de óxido de etileno constituem cerca de 65 a cerca de 75%, em peso, do referido copolímero, e o referido copolímero tem um peso molecular médio de cerca de 11 000 a cerca de 13 000;

(b) o referido ingrediente activo, seleccionado de um ou mais dos grupos constituídos por agentes anti-microbianos, fluoretos anti-cárie, adstringentes, e desodorizantes tópicos; e

(c) água;

sendo o referido copolímero fornecido numa quantidade suficiente para que a referida composição seja fluidificável a temperaturas inferiores a 26,7°C (80°F) e forme um gel quando em contacto com as superfícies quentes da cavidade oral.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o referido copolímero constituir mais de 10 a menos de 20%, em peso, da referida composição.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o referido copolímero constituir cerca de 12 a cerca de 17%, em peso, da referida composição.

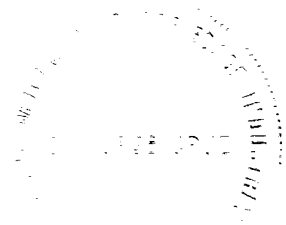
8a. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o referido copolímero ter um peso molecular médio de cerca de 12 000 a cerca de 13 000.

9a. - Método para aplicação fácil de um ingrediente activo numa superfície quente, que consiste em:

(a) se manter uma dispersão aquosa do referido ingrediente activo a uma temperatura inferior a 26,7°C (80°F), sendo a referida dispersão aquosa constituída por um copolímero em bloco não iónico, solúvel em água, de óxido de etileno e óxido de propileno da fórmula $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_cH$, em que as unidades de óxido de etileno constituem cerca de 65 a 75%, em peso, do referido copolímero, e o referido copolímero tem um peso molecular médio de cerca de 11 000 a cerca de 13 000; sendo o referido copolímero fornecido numa quantidade tal que a referida composição é fluidificável a temperaturas inferiores a 26,7°C (80°F) e forma um gel a temperaturas superiores a 26,7°C (80°F); e

(b) se aplicar a referida dispersão aquosa numa superfície quente capaz de aquecer a referida dispersão a uma temperatura superior a 26,7°C (80°F) para formar um tal gel.

10a. - Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o referido copolímero constituir mais de 10 a menos de 20%, em peso, da referida composição.



11a. - Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o referido copolímero constituir cerca de 12 a cerca de 17%, em peso, da referida composição.

12a. - Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o referido copolímero ter um peso molecular médio de cerca de 12 000 a cerca de 13 000.

13a. - Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a superfície quente ser uma superfície da cavidade oral e os ingredientes activos serem seleccionados de um ou mais dos grupos constituídos por agentes anti-microbianos, fluoretos anti-cárie, adstringentes, e desodorizantes tópicos.

14a. - Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o ingrediente activo ser aplicado com a mão do aplicador e a superfície quente ser a mão do aplicador.

Lisboa, 22 de Janeiro de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA