



PI05199301
PI05199301

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO, INDÚSTRIA E COMÉRCIO EXTERIOR
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0519930-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0519930-1

(22) Data do Depósito: 21/12/2005

(43) Data da Publicação do Pedido: 29/06/2006

(51) Classificação Internacional: A61K 8/19; A61Q 11/02; A61Q 11/00; A61K 8/21; A61K 8/25; A61K 8/27; A61K 8/29; A61K 8/49; A61K 8/81; A61P 29/00

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2004 US 60/639,331; 12/12/2005 US 11/301,098

(54) Título: COMPOSIÇÃO ORAL, E, MÉTODO PARA INIBIR E/OU TRATAR UMA CONDIÇÃO INFLAMATÓRIA ORAL EM UM INDIVÍDUO MAMÍFERO

(73) Titular: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, Sociedade Norte Americana. Endereço: 300 Park Avenue, Nova York, Nova York, Estados Unidos da América (US), CEP: 10022.

(72) Inventor: GUOFENG XU; ZHIGANG HAO; DAVID VISCIO; ABDUL GAFFAR; SARITA V. MELLO; MICHAEL PRENCIPE; THOMAS J. BOYD; EVANGELIA S. ARVANITIDOU

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 21/12/2005, observadas as condições legais.

Expedida em: 23 de Junho de 2015.

Assinado digitalmente por:

Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

“COMPOSIÇÃO ORAL, E, MÉTODO PARA INIBIR E/OU TRATAR
UMA CONDIÇÃO INFLAMATÓRIA ORAL EM UM INDIVÍDUO
MAMÍFERO”

REFERÊNCIA CRUZADA COM O PEDIDO RELACIONADO

5 Este pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Série Nº 60/639.331, depositado em 22 de Dezembro de 2004, os conteúdos dos quais são incorporados aqui por referência na sua totalidade.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

10 A inflamação oral é associada com condições orais comuns, incluindo periodontite, por exemplo. A gengivite é o estágio inicial de doença de gengiva. Uma causa de gengivite é a placa, que é uma película macia, viscosa, incolor de bactérias que se formam nos dentes e gengivas. A placa, se deixada não tratada, produz toxinas que podem inflamar ou infectar o tecido
15 da gengiva para causar a gengivite. A gengivite não tratada, eventualmente, pode espalhar-se das gengivas aos ligamentos e osso que sustenta o dente e, pode causar periodontite. Embora exista uma variedade de tratamentos diferentes para prevenir e suprimir condições inflamatórias orais, tais tratamentos são submetidos à melhoria.

20 BREVE RESUMO DA INVENÇÃO

 Em várias formas de realização, a invenção fornece uma composição oral que compreende um flavonóide e uma flavana de anel B livre. Além disso, a composição compreende um agente intensificador de biodisponibilidade para o flavonóide e/ou a flavana.

25 Em várias formas de realização, a composição oral compreende um flavonóide de anel B livre, uma flavana e, opcionalmente, um agente ativo para cuidado oral.

 Em certas formas de realização, uma composição oral compreende um flavonóide de anel B livre, uma flavana, um agente

intensificador de biodisponibilidade para o flavonóide e/ou a flavana; e um agente antibacteriano não iônico.

Em outras formas de realização, uma composição oral compreende um flavonóide de anel B livre, uma flavana e, um agente ativo para cuidado oral que compreende um composto catiônico.

Ainda em outras formas de realização, uma composição oral compreende um flavonóide de anel B livre, uma flavana e, um agente ativo para cuidado oral que compreende uma fonte iônica estanosa.

Também fornecidos são métodos para inibir e/ou tratar uma condição inflamatória oral em um paciente mamífero. Em várias formas de realização, o método compreende administrar à cavidade oral do paciente uma quantidade eficaz de uma composição oral que compreende um flavonóide de anel B livre, uma flavana e, um agente intensificador de biodisponibilidade para o aumento da biodisponibilidade do flavonóide e/ou da flavana no tecido oral na cavidade oral.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Foi descoberto que as composições e os métodos desta invenção produzem benefícios incluindo uma ou mais das eficácias melhoradas no tratamento de condições inflamatórias orais, eficácia melhorada na inibição de condições inflamatórias orais e, efeitos colaterais reduzidos.

As composições orais de acordo com a presente invenção incluem um ou mais flavonóides de anel B livre e uma ou mais flavanas. Em várias formas de realização, tais composições para administração tópica (ou injetável) oral fornecem uma redução de inflamação oral. Os termos superfície oral e tecido oral abrangem tecidos duros e moles dentro da cavidade oral. Os tecidos duros incluem os dentes, suporte periodontal e, outros. Os tecidos macios compreendem gengivas, a língua, superfícies da cavidade bucal e outros.

A presente invenção fornece composições para cuidado oral e métodos para administração ou aplicação a, ou o uso com, pacientes mamíferos, tais como um ser humano ou animal.

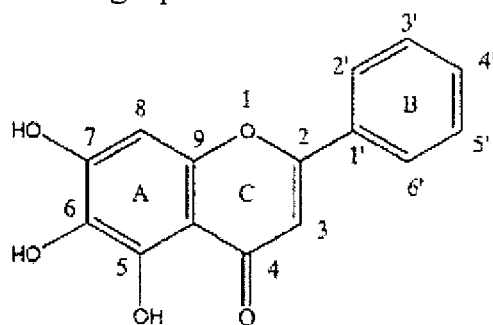
5 A presente invenção, em várias formas de realização, fornece composições orais para tratar e/ou inibir várias condições inflamatórias orais, tais como gengivite, periodontite, líquen plano oral, síndrome de Sjogren, etc. As composições orais podem estar presentes em várias formas diferentes. Por exemplo, as composições orais podem ser pelo menos uma de um dentifrício, pasta, gel, pó, enxágüe bucal, colutório, endurecedor dental, película oral,
10 composição anticálcule, película, pasta, solução injetável e, pastilha em forma de losango.

Em várias formas de realização, as composições orais compreendem pelo menos um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana. A composição oral também inclui preferivelmente um agente
15 melhorador de biodisponibilidade. Opcionalmente pelo menos um agente ativo para cuidado oral pode ser incluído. “Agente melhorador de biodisponibilidade” refere-se a um ou mais constituintes que estão presentes na composição oral de modo que melhoram o grau ao qual um composto ativo para cuidado oral ou outra substância tornam-se disponíveis ao tecido alvo
20 depois da administração à cavidade oral. Em várias formas de realização, o agente melhorador de biodisponibilidade melhora a disponibilidade da flavana e do flavonóide ao tecido oral alvo. Preferivelmente, o agente melhorador de biodisponibilidade melhora a disponibilidade tanto da flavana quanto do flavonóide das composições orais de várias formas de realização da presente
25 invenção para superfícies de oral. A flavana e o flavonóide de anel B livre tendem a ser lipofílicos e o agente melhorador de biodisponibilidade melhora a absorção de tecido e/ou a eficácia do ativo na superfície oral, mesmo no ambiente relativamente aquoso da cavidade oral. O agente melhorador de biodisponibilidade é preferivelmente pelo menos um de um agente

solubilizante e um agente melhorador de eficácia.

O(s) flavonóide(s) e flavana(s) de anel B livre para o uso na invenção são ambos um tipo de flavonóide. Os flavonóides representam uma classe de compostos geralmente encontrados em plantas que têm a armação estrutural geral C6-C3-C6 padrão e incluem compostos, tais como, flavonas, flavanas, flavonóis, isoflavonas, diidroflavonóis, flavononas e, derivados destes.

Flavonóides de anel B livre constituem um grupo de flavonóides que geralmente contêm uma ligação dupla 2,3 e/ou um grupo 4-oxo no “anel C” do composto, como mostrado na estrutura abaixo, mas geralmente não tem nenhum grupo substituto no anel B aromático.



As flavanas, que incluem flavonóis, tem uma ligação dupla 2,3 e geralmente falta um grupo 4-oxo (no anel C). As flavanas do tipo flavonol de ocorrência comum têm substituintes de hidroxila de anel B; os exemplos destas incluem flavan-3'-óis e flavan-3',4'-dióis. Os flavonóides de anel B livre podem ser isolados de uma variedade de partes de planta diferentes, incluindo, mas não limitada a, caules, cascas de caules, troncos de árvores, cascas de troncos de árvores, ramos, tubérculos, raízes, cascas de raiz, brotos, tecidos, sementes, rizomas, flores e, outros órgãos reprodutores, folhas e outras partes aéreas. Por exemplo, em várias formas de realização, os flavonóides de anel B livre são isolados de plantas da taxa descrita no Pedido de Patente dos Estados Unidos Publicação No. 2003/0216481 por Jia. Todas as referências citadas no presente relatório descritivo são incorporados, por meio desse, por referência em suas totalidades respectivas.

Em várias formas de realização, os flavonóides de anel B livre são isolados de plantas da família *Lurniaceae*. Em várias formas de realização, os flavonóides de anel B livre são isolados de plantas da subfamília *Scutellarioideae*. Em várias formas de realização, os flavonóides de anel B livre são isolados de plantas do gênero *Scutellaria*. Em várias formas de realização, os flavonóides de anel B livre são isolados de plantas da espécie *Scutellaria baicalensis*. A planta medicinal Chinesa *Scutellaria baicalensis* contém quantidades significantes de flavonóides de anel B livre, incluindo baicaleína, baicalina, wogonina e baicalenosida. As composições que compreendem flavonóides de anel B livre foram mostradas inibir a atividade da enzima ciclooxygenase COX-2, *inter alia*.

As flavanas representam uma classe específica de flavonóides que podem ser isolados de uma variedade de partes de planta diferentes, incluindo mas não limitada a caules, cascas de caules, troncos de árvores, cascas de troncos de árvores, ramos, tubérculos, raízes, cascas de raiz, brotos, tecidos, sementes, rizomas, flores e, outros órgãos reprodutores, folhas e outras partes aéreas. Em várias formas de realização, as flavanas podem ser isoladas de plantas da taxa descrita no Pedido de Patente dos Estados Unidos Publicação No. 2003/0216481 de Jia. Em várias formas de realização, as flavanas podem ser isoladas de plantas da família *Fabaceae*. Em várias formas de realização, as flavanas podem ser isoladas de plantas da subfamília *Mimosoideae*. Em várias formas de realização, as flavanas podem ser isoladas de plantas da tribo *Acacieae*. Em várias formas de realização, as flavanas podem ser isoladas do gênero *Acacia*. Em várias formas de realização, as flavanas podem ser isoladas da espécie *Acacia catechu*.

A catequina é um exemplo de uma flavana que é amplamente encontrada na *Acacia*. A catequina apresenta, tanto sozinha quanto em combinação com flavonóides encontrados no chá, atividade antiviral e antioxidante. A catequina também mostrou inibir a atividade tanto da enzima

COX-1 quanto COX-2.

Os flavonóides e as flavanas de anel B livre podem ser extraídos de tecidos das plantas acima e, de qualquer outra planta adequada, usando-se qualquer técnica de extração adequada comumente conhecida na técnica. Por exemplo, as técnicas de extração que podem ser usadas são quaisquer extrações aquosas adequadas ou extração de solvente orgânico. As técnicas de extração preferidas utilizam água, metanol, água/metanol, diclorometano e metanol:THF. Qualquer outra técnica de extração adequada pode ser usada tal como destilação a vapor, extração de fluido supercrítico e, quaisquer das técnicas apresentadas no Pedido de Patente dos Estados Unidos Publicação No. 2003/0216481 por Jia, por exemplo.

A razão de flavonóides de anel B livre para flavanas em uma composição oral pode ser ajustada com base em uma variedade de fatores diferentes, tais como a condição particular a ser tratada. Em muitas aplicações, a razão de flavonóides de anel B livre para flavanas pode estar na faixa de cerca de 99:1 de flavonóides de anel B livre: flavanas a cerca de 1:99 de flavonóides de anel B livre: flavanas. As razões de flavonóide de anel B livre-para-flavana podem ser selecionadas do grupo que consiste de aproximadamente 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 e, 10:90. Em várias formas de realização, a razão de flavonóides de anel B livre: flavanas é de aproximadamente 85:15. Uma variedade de técnicas diferentes pode ser usada para criar a mistura de pelo menos um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana. Os exemplos específicos da preparação desta mistura são fornecidos completamente no Pedido de Patente dos Estados Unidos Publicação No. 2003/0216481 de Jia.

A mistura de pelo menos um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana pode estar presente em uma composição oral da presente invenção em uma variedade de quantidades diferentes. Em várias formas de realização a mistura pode estar presente em uma composição oral em mais do

que cerca de 0,001% em peso, de cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso, de cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso, de cerca de 0,1% a cerca de 3% em peso, de cerca de 0,1% a cerca de 1% em peso, ou de cerca de 0,1% a cerca de 0,5% em peso.

5 Pelo menos um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana podem ser combinados para formar uma mistura útil em uma composição de acordo com a presente invenção. Do mesmo modo, um extrato de planta contendo pelo menos um flavonóide de anel B livre pode ser combinado com um extrato de planta contendo pelo menos uma flavana para
10 formar uma mistura para o uso neste. Tais misturas também estão comercialmente disponíveis. Um exemplo é UNIVESTIN®, que é fabricado e vendido por Unigen Pharmaceuticals, Inc., Superior, Colorado, Estados Unidos. Uma descrição completa de UNIVESTIN® pode ser encontrada no Pedido de Patente dos Estados Unidos Publicação No. 2003/0216481 de Jia.
15 Acredita-se que UNIVESTIN® inibe enzimas específicas que catalisam vias inflamatórias orais, tais como, por exemplo, as enzimas COX-1, COX-2 e, 5-LO. Em várias formas de realização os flavonóides UNIVESTIN® de anel B livre são isolados de tecidos vegetais do gênero *Scutellaria*. Os exemplos específicos de métodos úteis para a preparação de uma mistura de pelo menos
20 um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana são fornecidas inteiramente no Pedido de Patente dos Estados Unidos Publicação No. 2003/0216481 de Jia, tal como no Exemplo 14.

 Em uma forma de realização, a mistura de pelo menos um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana contém cerca de 80 a
25 cerca de 90% em peso de compostos de ingrediente ativo, mais especificamente de cerca de 86% de compostos ativos onde 76% em peso são flavonóides de anel B livre e cerca de 10% são flavanas. Nesta mistura, acredita-se que os flavonóides de anel B livre incluem: baicalina (cerca de 63%), wogonin-7-glicuronídeo (cerca de 7%), oroxilina A 7-glicuronídeo

(cerca de 2%), baicaleína (menos do que cerca de 2%), wogonina (cerca de 1%), crisin-7-glicuronídeo (cerca de 1%), 5-metil-wogonin-7-glicuronídeo (cerca de 0,5%), escutellarina (menos do que cerca de 0,5%), norwogonina (menos do que cerca de 0,5%), crisin (menos do que cerca de 0,2%) e, 5 oroxilina A (menos do que cerca de 0,2%). Acredita-se que as flavanas incluam: catequina (cerca de 10%) e epicatequina (menos do que cerca de 0,5%).

Em certas formas de realização o agente melhorador de biodisponibilidade compreende um agente solubilizante que serve para 10 aumentar a solubilidade da flavana e/ou flavonóide na composição oral, que é particularmente vantajoso onde a composição oral compreende um carregador hidrofílico ou aquoso. Em outras formas de realização, o agente melhorador de biodisponibilidade compreende um agente melhorador de eficácia que melhora ou intensifica a capacidade do(s) composto(s) ativo(s) para cuidado 15 oral produzir o efeito desejado no tecido alvo. Em certas formas de realização, o agente melhorador de biodisponibilidade compreende um agente melhorador de eficácia que compreende um grupo melhorador de liberação que melhora a liberação do flavonóide e/ou da flavana (e opcionalmente um agente ativo para cuidado oral) ao tecido oral e/ou um grupo melhorador de 20 retenção que aumenta a retenção do flavonóide e/ou da flavana (e opcionalmente um agente ativo para cuidado oral) pelo tecido oral. Opcionalmente, o agente melhorador de biodisponibilidade compreende tanto um agente melhorador de eficácia quanto um agente solubilizante.

Como utilizado aqui, o grupo melhorador de liberação refere-se a uma porção no agente melhorador de biodisponibilidade quando este é 25 um agente melhorador de eficácia, que une-se ou liga-se substantiva, adesiva, coesivamente ou de outro modo aos componentes que carregam agente melhorador de eficácia da mistura de flavonóide anel B livre/flavana (e opcionalmente os agentes ativos para cuidado oral), às superfícies orais (por

exemplo, dente e gengiva), “liberando”, por meio disso, os componentes e o agente para cuidado oral opcional às superfícies orais. O(s) grupo(s) melhorador(es) de retenção, que é(são), geralmente, hidrofóbico(s), unem-se ou ligam-se de outro modo aos flavonóides de anel B livre e/ou flavanas da mistura, bem como o agente para cuidado oral opcional (particularmente onde é não iônico) ao agente melhorador de eficácia, promovendo, desse modo, a retenção destes compostos diretamente no agente melhorador de eficácia e indiretamente na(s) superfície(s) oral(is). Em alguns exemplos, a união da mistura de flavonóide de anel B livre/flavana e agente para cuidado oral opcional ocorre através de aprisionamento físico pelo agente melhorador de eficácia, especialmente quando o agente melhorador de eficácia é um polímero reticulado e a estrutura fornece inerentemente sítios aumentados para tal aprisionamento. A presença de um peso molecular superior, porção de reticulação mais hidrofóbica no polímero reticulado promove ainda mais o aprisionamento físico de anel B livre flavonóide(s), flavana(s) e o agente para cuidado oral opcional em, ou no polímero de agente melhorador de eficácia reticulado.

Em certas formas de realização, o agente melhorador de biodisponibilidade compreende um agente melhorador de eficácia que compreende água solúvel ou polímero ou co-polímero aniônico passíveis de dilatação que têm grupos melhoradores de liberação e grupos melhoradores de retenção, onde os grupos melhoradores de liberação melhoram a liberação de flavonóides de anel B livre, flavanas e/ou, agente(s) para cuidado oral a um tecido oral do paciente e, os grupos melhoradores de retenção melhoram a retenção pelo tecido oral dos flavonóides de anel B livre, flavanas e/ou, agente(s) para cuidado oral.

Os agentes melhoradores de eficácia também podem incluir aqueles que são caracterizados como tendo utilidade como adesivos ou fixadores de dentadura ou cimentos dentais. O agente melhorador de eficácia

é um polímero ou copolímero, cujos termos são totalmente genéricos, incluindo, desse modo, por exemplo, oligômeros, homopolímeros, copolímeros de dois ou mais monômeros, ionômeros, copolímeros de bloco, copolímeros de enxerto, polímeros reticulados e copolímeros e, outros. Podem
5 ser naturais ou sintéticos e, solúvel em água (saliva) ou polímero ou copolímero passível de dilatação (hidratável, formação de hidrogel).

Se o agente melhorador de eficácia compreende um grupo melhorador de liberação, este pode ser qualquer um daqueles listados nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 5.538.715 e 5.776.435 ambas de Gaffar *et*
10 *al.* Em várias formas de realização, os grupos melhoradores de liberação são preferivelmente ácidos, tais como, sulfônico, fosfínico ou, mais preferivelmente fosfórico ou carboxílico ou, um sal destes, por exemplo, metal alcalino ou amônio. Quando presente(s), o(s) grupo(s) melhorador(es) de retenção pode(m) ser qualquer grupo melhorador de retenção, orgânico,
15 por exemplo, aqueles que têm a fórmula-(X)_n-R em que X é O, N, S, SO, SO₂, P, PO ou Si ou semelhante, R é alquila, alquenila, acila, arila, alcarila, aralquila, heterocíclico hidrofóbicos ou seus derivados substituídos inertes e, n é zero ou um ou mais. O termo “derivados substituídos inertes” é pretendido incluir substituintes em R que são, geralmente, não hidrofílicos e não
20 interferem significativamente nas funções desejadas do agente melhorador de eficácia melhorando, do mesmo modo, a liberação dos ativos da composição oral (incluindo o flavonóide, flavana e, opcionalmente ativo(s) para cuidado oral) com e, retenção destes, em superfícies orais, tais como halo, por exemplo, Cl, Br, I e, carbóxi e outros.

25 O agente melhorador de eficácia pode ser selecionado para ter vários tamanhos. Por exemplo, em formas de realização onde o agente melhorador de eficácia compreende um policarboxilato polimérico aniônico sintético ou polimérico aniônico linear, este pode ter um M.W médio de cerca de 100 a cerca de 5.000.000, 1.000 a cerca de 3.000.000, 100.000 a cerca de

3.000.000 e, podem estar presentes em uma composição oral em cerca de 0,0005 a cerca de 5% em peso, cerca de 0,005 a cerca de 4% em peso ou, cerca de 0,05 a cerca de 3% em peso. Os copolímeros preferidos são copolímeros de 1:4 a 4:1 de anidrido ou ácido maleico com um outro monômero insaturado etilenicamente polimerizável, preferivelmente éter metil vinílico (metoxietileno), freqüentemente referido como PVM/MA. Os exemplos destes copolímeros estão disponíveis pela ISP Corporation sob o nome comercial GANTREZO, por exemplo, AN 139 (M.W. 1.100.000), AN 119 (M.W. 200.000); Grau Farmacêutico S-97 (M.W. 1.500.000), AN 169 (M.W. 2.000.000) e, AN 179 (M.W. 2.400.000); em que o copolímero preferido é o Grau Farmacêutico S-97 (M.W. 1.500.000).

Os grupos melhoradores de liberação do agente melhorador de eficácia também podem ser vários fosfonatos. Tais agentes melhoradores de eficácia do tipo fosfonato podem ter um M.W médio de cerca de 100 a cerca de 1.000.000 ou cerca de 1.000 a cerca de 1.000.000. O agente melhorador de eficácia pode ser um fosfonato de polivinila e/ou fosfonato de polivinila de metal alcalino e/ou fosfonato de polivinil amônio de M.W. cerca de 1000 ou mais. O agente melhorador de eficácia do tipo fosfonato pode estar presente em uma composição oral em cerca de 0,0005 a cerca de 4% em peso. O agente melhorador de eficácia pode ser um poli(β -estirenofosfonato), poli(α -estirenofosfonato), copoli(α,β -estireno-fosfonato) ou um outro copolímero de α - ou β -estireno-fosfonato com um outro monômero insaturado etilenicamente polimerizável, tal como, copoli(β -estirenofosfonato/vinilfosfonato). O agente melhorador de eficácia do tipo fosfonato pode ter um M.W médio de cerca de 2.000 a cerca de 30.000. Em várias formas de realização, o agente melhorador de eficácia é presente em uma composição oral de cerca de 0,0005 a cerca de 5% em peso.

A composição oral compreende um agente intensificador de biodisponibilidade que pode e, preferivelmente também incluirá um ou mais

agentes solubilizantes para solubilizar a mistura de pelo menos um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana. Em certas formas de realização, o agente solubilizante também solubiliza um ou mais agente(s) para cuidado oral, particularmente onde os compostos são não iônicos ou lipofílicos. O

5 agente solubilizante pode ser qualquer agente solubilizante que é eficaz para solubilizar a mistura de pelo menos um flavonóide de anel B livre e pelo menos uma flavana. Por exemplo, em várias formas de realização o agente solubilizante pode incluir um ou mais dos seguintes: éteres, cetonas, glicóis (tanto polietileno glicol (PEG) quanto PEG metilado), gorduras, óleos,

10 lipídeos, pirrolidonas e, polipirrolidonas. O agente solubilizante pode ainda incluir sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona e, outros solventes apróticos polares, tais como, solventes apróticos polares com uma constante dielétrica maior do que 30. Também, o agente solubilizante pode incluir um agente ativo de superfície oralmente

15 aceitável, por exemplo, um tensoativo, óleo flavorizante, álcool e, umectante de solubilização (por exemplo, propileno glicol).

Os exemplos de tensoativos que podem ser usados incluem detergentes aniônicos, não iônicos, anfotéricos, zwitteriônicos e, catiônicos sintéticos. Os tensoativos aniônicos incluem os sais solúveis em água de

20 sulfatos de alquila que tenham de 8 a 20 átomos de carbono no radical alquila (tal como, sulfato de alquila sódico), um composto de fosfato de monoalquila que tem de 6 a 18 átomos de carbono, os sais solúveis em água de monoglicerídeos sulfonados de ácidos graxos que tem de 8 a 20 átomos de carbono (tal como, lauril sulfato de sódio (> 82% puro) e sulfonatos de

25 monoglicerídeo de coco sódico), um glicosídeo de alquila que é mono[alquila(C12-C22)]-[(Glic)₁₋₂₀], sarcosinatos (tais como, sais de sódio e potássio de sarcosinato de lauroíla, sarcosinato de miristoíla, sarcosinato de palmitoíla, sarcosinato de estearoíla e sarcosinato de oleoíla), tauratos, sulfoacetatos de alquila superior (tais como, lauril sulfoacetato de sódio),

isotionatos (tais como, isotionato de lauroila sódico), laureth carboxilato de sódio, benzenossulfonato de dodecila sódico e, misturas dos antecedentes. Os preferidos são os sarcosinatos uma vez que eles inibem a formação ácida na boca devido à decomposição química do carboidrato.

5 Os tensoativos não iônicos incluem poloxâmeros (vendido sob o nome comercial PLURONIC®); polioxietileno sorbitano ésteres (vendido sob o nome comercial TWEEN®); etoxilados de álcool graxo; condensados de óxido de polietileno de fenóis alquílicos; produtos derivados da condensação de óxido de etileno com ácidos graxos, álcoois graxos, amidas
10 graxas ou, álcoois poliídricos; e polipropilenoóxido ou condensados de óxido de etileno de álcoois alifáticos; óxidos de amina terciária de cadeia longa; óxidos de fosfina terciária de cadeia longa; sulfóxidos de dialquila de cadeia longa; e misturas de tais materiais. Os tensoativos anfotéricos incluem betainas (tais como, cocamidopropil betaina), derivados de aminas
15 secundárias e terciárias alifáticas em que o radical alifático pode ser uma cadeia reta ou ramificada e em que um dos substituintes alifáticos contém cerca de 8 a 18 átomos de carbono e um contém um grupo solubilizante em água, aniônico (tal como, carboxilato, sulfonato, sulfato, fosfato ou fosfonato) e, misturas de tais materiais.

20 Os tensoativos zwiteriônicos incluem derivados de amônio quaternário alifático, compostos de fosfônio e de sulfônio em que o radical alifático pode ser uma cadeia reta ou ramificada e em que um dos substituintes alifáticos contém cerca de 8 a 18 átomos de carbono e um contém um grupo solubilizante em água aniônico (tal como carbóxi,
25 sulfonato, sulfato, fosfato ou fosfonato).

Os tensoativos catiônicos incluem compostos de amônio quaternário alifáticos que têm uma cadeia longa de alquila contendo cerca de 8 a 18 átomos de carbono (tal como, cloreto de lauril trietilamônio, cloreto de cetil piridínio, brometo de cetiltrimetilamônio, cloreto de

diisobutilfenoxietildimetilbenzilamônio, nitrito de alquil-trimetilamônio de coco, fluoreto de cetil piridínio). Certos tensoativos catiônicos também podem agir como antimicrobianos.

A composição oral também podem incluir polióis e ésteres umectantes para ajudar na dissolução da mistura de flavonóide de anel B livre e flavana, opcionalmente um agente para cuidado oral, para permitir a liberação aos tecidos orais macios na ou, próximo à linha da gengiva. Quaisquer polióis e ésteres umectantes adequados podem ser usados, tais como, qualquer um ou mais de: propileno glicol, dipropileno glicol e hexileno glicol; *cellosolves*, tais como, metil *cellosolve* e etil *cellosolve*; óleos vegetais e ceras contendo pelo menos cerca de 12 átomos de carbono em uma cadeia reta, tal como, óleo de oliva, óleo de mamona e tristearato de glicerila; e ésteres, tais como, acetato de amila, acetato de etila e, benzoato de benzila. Petrolato também pode ser usado, bem como glicerina, sorbitol e/ou, xilitol. Propileno glicol é preferido. Como usado aqui, “propileno glicol” inclui 1,2-propileno glicol e 1,3-propileno glicol. Propileno glicol pode estar presente em qualquer quantidade adequada, tal como, uma quantidade suficiente para dissolver o agente antibacteriano e/ou a mistura de flavonóide de anel B livre/flavana e impedir a precipitação destes na diluição com saliva.

Qualquer material flavorizante ou adoçante adequado também pode ser usado como um agente solubilizante e para melhorar a palatabilidade da composição oral. Os exemplos de constituintes flavorizantes adequados são óleos flavorizantes, por exemplo, óleo de hortelã, hortelã-pimenta, gaultéria, sassafrás, cravo-da-índia, sálvia, eucalipto, manjerona, canela, limão e, laranja e, salicilato de metila. Os agentes adoçantes adequados incluem sacarose, lactose, maltose, xilitol, ciclamato de sódio, sucralose, *perillartine*, AMP (aspartil fenilalanina, metil éster), sacarina e outros. Acredita-se que o óleo flavorizante auxilia na dissolução de certos compostos de agente ativo não iônico. Uma mistura de sabor fenólico que compreende

eucaliptol, timol, salicilato de metila e, mentol também podem ser usada.

O material de sabor e/ou adoçante podem estar presentes em qualquer quantidade adequada. Em várias formas de realização, o material de sabor e/ou adoçante pode estar presente em uma quantidade suficiente para
5 dissolver a mistura de flavonóides de anel B livre, flavanas e o agente ativo opcional e, impedir a precipitação destes na diluição com saliva. Em várias formas de realização, o material de sabor pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,5% a cerca de 50% em peso de um agente intensificador de biodisponibilidade que é um agente solubilizante para a
10 mistura de flavonóide de anel B livre/flavana e em uma quantidade suficiente para dissolver a mistura de flavonóide de anel B livre/flavana em saliva. Em várias outras formas de realização, o material de sabor e/ou adoçante podem estar presentes em uma quantidade eficaz para aumentar a absorção da mistura de flavonóide anel B livre/flavana pelo tecido oral. Desse modo, em
15 certas formas de realização, os agentes flavorizantes e/ou adoçantes podem compreender, cada um ou, juntos de cerca de 0,001 a cerca de 5% da composição oral. Em certas formas de realização, onde o agente para cuidado oral compreende um agente antibacteriano não iônico, o sabor pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,02% a cerca de 2% de mistura de
20 sabor fenólico em uma quantidade tal que a razão de agentes antibacterianos não catiônicos substancialmente insolúveis em água: sabor fenólico é de cerca de 5:1- 1:100.

O(s) agente(s) solubilizante(s) podem estar presentes em várias quantidades na composição oral, tais como uma quantidade suficiente para
25 dissolver a mistura de flavonóides de anel B livre e flavanas e para impedir a precipitação destes na diluição com saliva. O(s) agente(s) solubilizante(s) também pode(m) estar presente(s) em uma quantidade eficaz para aumentar a absorção do agente antibacteriano e a mistura de flavonóides de anel B livre e flavanas pelo tecido dental. O(s) agente(s) solubilizante(s) está(estão)

preferivelmente presentes em cerca de 0,02 a 50% em peso.

Em várias formas de realização, a composição oral opcionalmente compreende um ou mais agentes para cuidado oral. Em certas formas de realização, o agente para cuidado oral é selecionado do grupo que consiste de: um agente antibacteriano, um agente antimicrobiano, um agente anti-cárie, um agente anti-tártaro, um agente anti-fixação, um agente de ruptura de biopelícula, um agente anti-inflamatório (além do flavonóide de anel B livre e da flavana), um antibiótico e, misturas destes. Como apreciado por uma pessoa de habilidade na técnica, um composto ativo para cuidado oral ou agente pode entrar em uma ou mais destas classificações, assim como esta pode ter mecanismos e/ou efeitos múltiplos e, não devem ser interpretados como sendo limitado a uma função ou classificação simples. Em certas formas de realização, o composto ativo para cuidado oral tem uma funcionalidade ou mecanismo para prevenir e/ou tratar uma doença para cuidado oral, onde o mecanismo complementa e/ou suplementa o mecanismo fornecido pelo flavonóide de anel B livre e flavana, como descrito acima.

A composição oral opcionalmente compreende uma quantidade eficaz de anti-placa e/ou anti-gengivite de um ou mais agentes para cuidado oral. Quaisquer agentes para cuidado oral antibacteriano ou anti-placa podem ser usados. Os agentes para cuidado oral, aceitáveis oralmente, entre aqueles úteis incluem aqui os agentes antibacterianos não iônicos, agentes antibacterianos catiônicos, compostos ativos catiônicos e, agentes antibacterianos aniônicos.

Em certas formas de realização, o agente para cuidado oral é um agente antibacteriano não iônico que pode incluir vários compostos fenólicos, incluindo fenol e seus homólogos, mono- e poli- alquil e halo- (por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo) – fenóis aromáticos, resorcinol e catecol e seus derivados e compostos bisfenólicos. Tais compostos incluem:

Fenol e seus homólogos

Fenol

2-Metila	Fenol
3-Metila	Fenol
4-Metila	Fenol
4-Etila	Fenol
2,4-Dimetila	Fenol
2,5-Dimetila	Fenol
3,4-Dimetila	Fenol
2,6-Dimetila	Fenol
4-n-Propila	Fenol
4-n-Butila	Fenol
4-n-Amila	Fenol
4-terc-Amila	Fenol
4-n-Hexila	Fenol
4-n-Heptila	Fenol
2-Metóxi-4-(2-Propenila)	Fenol (Eugenol)
2-Isopropil-5-Metila	Fenol (Timol)

Mono- e Poli-Alquila e Aralquil Halofenóis

Metila	p-Clorofenol
Etila	p-Clorofenol
n-Propila	p-Clorofenol
n-Butila	p-Clorofenol
n-Amila	p-Clorofenol
sec-Amila	p-Clorofenol
n-Hexila	p-Clorofenol
Cicloexila	p-Clorofenol
n-Heptila	p-Clorofenol
n-Octila	p-Clorofenol

O-Clorofenol

Metila	o-Clorofenol
Etila	o-Clorofenol
n-Propila	o-Clorofenol
n-Butila	o-Clorofenol
n-Amila	o-Clorofenol
terc-Amila	o-Clorofenol
n-Hexila	o-Clorofenol
n-Heptila	o-Clorofenol

p-Clorofenol

o-Benzila	p-Clorofenol
o-Benzil-m-metila	p-Clorofenol
o-Benzil-m, m-dimetila	p-Clorofenol
o-Feniletila	p-Clorofenol
o-Feniletil-m-metila	p-Clorofenol
3-Metila	p-Clorofenol
3,5-Dimetila	p-Clorofenol
6-Etil-3-metila	p-Clorofenol
6-n-Propil-3-metila	p-Clorofenol
6-iso-Propil-3-metila	p-Clorofenol
2-Etil-3, 5-Dimetila	p-Clorofenol
6-sec-Butila-3-metila	p-Clorofenol
2-iso-Propil-3,5-Dimetila	p-Clorofenol
6-Di-3-metila	p-Clorofenol
6-iso-Propil-2-etil-3-metila	p-Clorofenol
2-sec Amil-3,5-Dimetila	p-Clorofenol
2-Dietilmetil-3,5-Dimetila	p-Clorofenol
6-sec Octil-3-metila	p-Clorofenol

p-Bromofenol

Metila	p-Bromofenol
Etila	p-Bromofenol
n-Propila	p-Bromofenol
n-Butila	p-Bromofenol
n-Amila	p-Bromofenol
sec-Amila	p-Bromofenol
n-Hexila	p-Bromofenol
Cicloexila	p-Bromofenol

o-Bromofenol

terc-Amila	o-Bromofenol
n-Hexila	o-Bromofenol
n-Propil-m,m-Dimetila	o-Bromofenol
2-Fenil Fenol	
4-Cloro-2-metil fenol	
4-cloro-3-metil fenol	
4-cloro-3,5-dimetil fenol	
2,4-dicloro-3,5-dimetil fenol	
3,4, 5,6-tetrabromo-2-metilfenol	
5-metil-2-pentilfenol	
4-isopropil-3-metilfenol	
5-cloro-2-hidroxidifenil metano	

Resorcinol e Seus Derivados

Resorcinol	
Metila	Resorcinol
Etila	Resorcinol
n-Propila	Resorcinol
n-Butila	Resorcinol
n-Amila	Resorcinol
n-Hexila	Resorcinol
n-Heptila	Resorcinol
n-Octila	Resorcinol
n-Nonila	Resorcinol
Fenila	Resorcinol
Benzila	Resorcinol
Feniletila	Resorcinol
Fenilpropila	Resorcinol
p-Clorobenzila	Resorcinol
5-Cloro	-2,4-Diidroxidifenil Metano
4'-Cloro	-2,4-Diidroxidifenil Metano
5-Bromo	-2,4-Diidroxidifenil Metano
4'-Bromo	-2,4-Diidroxidifenil Metano

Compostos bisfenólicos

Bisfenol A
2,2'-metileno bis (4-clorofenol)
2,2'-metileno bis (3,4,6-triclorofenol) (hexaclorofeno)
2,2'-metileno bis (4-cloro-6-bromofenol)
sulfeto de bis (2-hidróxi-3,5-diclorofenila)
sulfeto de bis (2-hidróxi-5-clorobenzila)

Uma lista ilustrativa exemplar adicional de agentes antibacterianos para cuidado oral úteis é fornecida nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 5.776.435 de Gaffar *et al.*, 5.681.548 de Esposito *et al.*, 5.912.274 e 5.723.500 ambas de Stringer *et al.*

Em várias formas de realização, o agente antibacteriano não iônico compreende um composto fenólico e/ou compostos bisfenólicos, tais como, éteres difenílicos halogenados, incluindo triclosano (2,4,4'-tricloro-2'-hidróxi-difeniléter, triclocarban (3,4,4-triclorocarbanilida), 2-fenoxietanol, ésteres de benzoato, carbanilidas, fenóis, timol, eugenol, hexila resorcinol e

2,2'-metileno bis (4-cloro-6-bromofenol). tais agentes antibacterianos podem estar presentes em várias quantidades, tais como cerca de 0,001 a cerca de 5% em peso.

Em algumas formas de realização, o agente antibacteriano
5 pode ser um agente antibacteriano substancialmente insolúvel em água, não iônico como debatido na Patente dos Estados Unidos No. 5.292.526 de Gaffar *et al.* Em certas formas de realização, o agente antibacteriano não iônico compreende um éter difenílico halogenado, preferivelmente éter 2',4,4'-triclora-2-hidróxi-difenílico (triclosano). O triclosan pode estar presente em
10 uma composição oral em várias quantidades, tais como, uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso ou cerca de 0,25% a cerca de 0,35% em peso da composição oral.

O agente para cuidado oral também pode compreender opcionalmente um agente antibacteriano catiônico. Os agentes antibacterianos
15 catiônicos adequados para o uso em composições orais incluem, por exemplo:

(i) compostos de amônio quaternário, tais como aqueles em que um ou dois dos substituintes no nitrogênio quaternário tem de 8 a 20, preferivelmente de 10 a 18 átomos de carbono e é preferivelmente um grupo alquila, que pode ser, opcionalmente, interrompido por uma amida, éster,
20 oxigênio, enxofre ou, anel heterocíclico, enquanto que os substituintes remanescentes têm um número inferior de átomos de carbono, por exemplo de 1 a 7 e, são preferivelmente alquila, por exemplo, metila ou etila ou, benzila. Os exemplos de tais compostos incluem cloreto de benzalcônio, cloreto de dodecil trimetil amônio, cloreto de benzil dimetil estearil amônio, brometo de hexadeciltrimetil amônio, cloreto de benzetônio (cloreto de diisobutil
25 fenoxietoxietil dimetil benzil amônio) e cloreto de metil benzetônio;

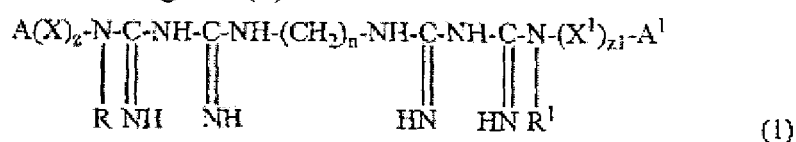
(ii) compostos de piridínio e isoquinolínio, incluindo cloreto de hexadecilpiridínio, brometos de alquil isoquinolínio; cloreto de tetradecilpiridínio e, cloreto de N-tetradecil-4-etilpiridínio;

(iii) derivados de pirimidina, tais como, hexetidina (5-amino-1,3-bis(2-etilexil)-5-metil-hexaidropirimidina):

(iv) derivados de amidina, tais como, isetionato de hexamidina (isetionato de 4,4'-diamidino- α ω -difenóxi-hexano);

5 (v) derivados de bispiridina, tais como, diidrocloreto de octenidina (diidrocloreto de N,N' [1,10-decanodiildi-1 (4H)-piridil-4-ilideno]-bis(1-octanamina));

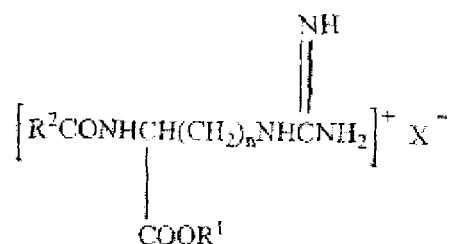
(vi) guanidas, por exemplo, mono-biguanidas, tais como, p-clorobenzilbiguanida e N'(4-clorobenzil)-N''-(2,4-diclorobenzil)biguanida,
10 poli(biguanidas), tais como, hidrocloreto de polixametileno biguanida e, bis-biguanidas da fórmula geral (1):



(vii) em que A e A¹ representam, cada um (i) um grupo fenila opcionalmente substituído por alquila (C1-4), alcóxi (C1-4), nitro ou, halogênio, (ii) um grupo alquila (C1-12) ou, (iii) um grupo acíclico (C4-12);
15 X e X¹ cada um representa alquilenos (C1-3); R e R¹ cada um representa hidrogênio, alquila (C1-12) ou, arilalquila (C1-6); Z e Z¹ são, cada um, 0 ou 1; n é um número inteiro de 2 a 12; e a cadeia de polimetileno (CH₂)_n pode ser, opcionalmente, interrompida por oxigênio ou enxofre ou um núcleo aromático (por exemplo, fenila ou naftila); e sais de adição ácida oralmente
20 aceitáveis destes; os exemplos de tais bis-biguanidas incluem clorexidina e alexidina. Os sais de adição ácida adequados das bis-biguanidas da fórmula geral (1) incluem o diacetato, o diidrocloreto e o digliconato. Os sais de adição ácida, adequados, de clorexidina incluem os sais de digliconato, diformiato, diacetato, dipropionato, diidrocloreto, diiodidreto, dilactato,
25 dinitrato, sulfato e, tartarato. Os sais de adição ácida, adequados, de alexidina incluem os sais de diidrofluoreto e o diidrocloreto; e

Outros agentes para cuidado oral, opcionais que são compostos

catiônicos incluem alquil ésteres de Na-ácil aminoácido e sais geralmente representados pela fórmula (2) abaixo:



(2)

onde R¹ é uma cadeia de alquila de 1 a 8 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 3 átomos de carbono e, mais preferivelmente 3 átomos de carbono; R² é uma cadeia de alquila de 6 a 30 átomos de carbono, preferivelmente de 10 a 12 átomos de carbono e, misturas destes; e X é um ânion. Em várias formas de realização, a porção R²CO compreende um resíduo de ácido graxo natural, tal como, um ácido graxo natural selecionado do grupo que consiste de ácido graxo de óleo de coco, resíduo de ácido graxo de sebo ou, um resíduo de mono-ácido graxo, tal como selecionado do grupo que consiste de lauroíla (C₁₂), miristila (C₁₄), resíduos de ácido graxo de estearoíla (C₁₈) e, misturas destes. A porção R²CO compreende um resíduo de ácido graxo de lauroíla em certas formas de realização.

X pode ser qualquer contra-ânion que fornece um grau razoável de solubilidade na água (preferivelmente pelo menos cerca de 1 g em 1 L de água). Os exemplos de contra-ânions X que formam sais de éster da fórmula identificada acima, incluem sais de ácido inorgânicos, tais como aqueles que compreendem átomos halogênicos (por exemplo, cloreto ou brometo) ou fosfato de diidrogênio ou, um sal orgânico, tal como, acetato, tartarato, citrato ou, pirrolidona-carboxilato (PCA). O sal de cloreto é preferido.

Os exemplos de ésteres da fórmula identificada acima em que n na fórmula iguala-se 3, úteis para as presentes composições orais incluem sais N^α-cocoil-L-arginina metil éster, N^α-cocoil-L-arginina etil éster, N^α-

cocoil-L-arginina propil éster, N^α-estearoil-L-arginina metil éster, N^α-estearoil-L-arginina etil éster, tais como hidrocloreto. Em uma forma de realização, o agente para cuidado oral catiônico compreende um sal de cloreto de hidrogênio de etil lauroil arginina (ELAH).

5 Desse modo, em certas formas de realização, os ingredientes ativos catiônicos preferidos são selecionados do grupo que consiste de cloreto de benzetônio, octenidina, hexetidina, hexamidina, cloreto de cetil piridínio, clorexidina, alexidina, sais de N^α-acil aminoácido alquil éster e, misturas destes. Em certas formas de realização, um agente para cuidado oral catiônico
10 compreende cloreto de cetil piridínio (CPC). Em certas formas de realização, o agente para cuidado oral compreende um sal de N^α-acil aminoácido alquil éster, tal como, hidrocloreto de etil lauroil arginina éster (ELAH).

 Em outras formas de realização, um agente ativo para cuidado oral é um agente anti-fixação. Embora não limitante de acordo com a presente
15 invenção, geralmente, acredita-se que os ingredientes ativos para cuidado oral operam por um ou outro (ou ambos) dos dois mecanismos anti-fixação, predominantes. As biopelículas (também referidas como película) são uma matriz formada em uma superfície oral, tipicamente em uma superfície de tecido duro, que compreende bactérias (geralmente cerca de 60 a 70% da
20 biomatriz), sub-produtos extracelulares bacterianos, proteínas, lipídeos e, glicolipídeos.

 Os estágios precoces de formação de biopelícula incluem fixação de uma camada de bactérias inicial a uma superfície oral, geralmente acreditada ser fixada pelos ligandos ou adesinas na parede celular bacteriana
25 que interage com receptores em uma superfície oral. Acredita-se que as células bacterianas se fixam às glicoproteínas salivares na superfície oral, por exemplo, esmalte dos dentes. As bactérias aparecem para formar uma fixação mais resistente gerando polímeros de glucan extracelulares para aderir à superfície oral. As bactérias então crescem e dividem-se formando uma

camada densa na superfície oral. Depois que uma densidade específica é alcançada, acredita-se que uma variedade de espécie de bactérias se fixam à camada de ancoragem de bactérias para formar a matriz de biopelícula.

Desse modo, os agentes anti-fixação podem interagir com uma
5 superfície oral, tal que as bactérias e componentes de biopelícula não podem aderir à superfície oral e nenhuma camada de ancoragem pode ser formada na superfície oral. Um tal agente anti-fixação pode cobrir substancialmente uma superfície oral e, impedir a fixação das bactérias e outros componentes da matriz de biopelícula. Um segundo mecanismo é um onde o agente anti-
10 fixação interage com as próprias bactérias para incapacitá-las de fixação à superfície oral, provavelmente pela interação com as adesinas, ligandos ou, outras porções na superfície das bactérias que facilitariam ordinariamente uma ligação com um receptor ou outra porção na superfície oral.

Embora não limitante de acordo com a presente invenção,
15 acredita-se que em algumas formas de realização os sais de N^o-acil aminoácido alquil éster descrito acima, tais como hidrocloreto de etil lauroil arginato (ELAH), funcionam como um ingrediente ativo anti-fixação. Embora não limitante de acordo com o mecanismo pelo qual, tais agentes para cuidado oral funciona, ELAH aparece para alterar a força da superfície do
20 dente (reduzindo-a) para impedir a aderência e a fixação de microorganismos que podem formar uma biopelícula de placa na superfície do dente. ELAH parece ter substantividade na superfície do dente, tal que esta permanece afixada por um período suficiente de tempo para impedir eficazmente os microorganismos de aderirem à superfície do dente, impedindo ou reduzindo,
25 desse modo, a formação de biopelícula.

De acordo com várias formas de realização da presente invenção, a aplicação do ELAH como um ingrediente ativo promove benefícios anti-placa mais duradouros e mais eficazes em concentrações mais baixas em comparação com muitos ingredientes antimicrobianos que são

retirados por lavagem na cavidade oral aquosa.

Em algumas formas de realização, o agente para cuidado oral compreende um ativo para cuidado oral que é um agente de ruptura de biopelícula. Um agente de ruptura de biopelícula é geralmente um composto
5 que impede a formação de, e/ou ataca uma biopelícula (ou película) já formada em uma superfície oral.

As enzimas foram convencionalmente selecionadas como agentes de ruptura de biopelícula, com base em uma capacidade de hidrolisar proteínas, amido e lipídeos, que formam uma parte de uma matriz de
10 biopelícula. Em certas formas de realização, tais enzimas incluem, por meio de exemplo, enzimas proteases, tais como cisteínas proteases ou serinas proteases. Os exemplos são mais desejavelmente selecionados do grupo: papaína (for exemplo, isolados do látex das frutas verdes e folhas de *Carica papaya*), ficina (for exemplo, isolado do látex de figueiras tropicais *Ficus glabrata*),
15 krillase (for exemplo, isolado de krill antártico), outras cisteínas e serinas proteases, glicoamilase, dextranase, mutanase, lisozima, lipase de planta, lipase gástrica, lipase pancreática, tanase, bromelaína, quimiotripsina, alcalase, amilase, lactoferrina, gingipainas, glicose oxidase, elastases e/ou celulasas pectinases e, misturas destes. Outros agentes de ruptura de
20 biopelícula exemplares para a cavidade oral incluem histatina sintética, furanona, derivados de furanona e, misturas de qualquer um dos acima.

As composições orais da presente invenção opcionalmente, podem compreender outros agentes anti-placa e de ruptura de placa além daqueles apresentados acima, incluindo sem limitação: cobre, magnésio e,
25 sais de estrôncio; copolíois de dimeticona, tais como, copoliol de cetil dimeticona; uréia; lactato de cálcio; glicerofosfato de cálcio; poliacrilatos de estrôncio; e misturas destes.

Em certas formas de realização, o agente para cuidado oral compreende um composto ativo para cuidado oral que é um agente anti-

inflamatório. A inflamação do tecido oral geralmente refere-se a uma resposta protetora localizada, eliciada por dano ou destruição de tecidos, que servem para destruir, diluir ou, remover tanto o agente prejudicial quanto o tecido prejudicado. A inflamação crônica é freqüentemente uma continuação de inflamação aguda e é uma forma prolongada de baixo grau de inflamação (tal como, aquela associada com periodontite ou gengivite) e usualmente causa dano permanente ao tecido. Histologicamente, a inflamação envolve uma série complexa de eventos e corresponde a níveis acentuados de mediadores celulares pró-inflamatórios (substâncias que são liberadas das células) como o resultado da interação de um antígeno com um anticorpo ou pela ação de antígeno com um linfócito sensibilizado.

A supressão de um ou mais dos mediadores pró-inflamatórios descritos acima impede e/ou trata dano tecidual e/ou perda tecidual associada com doença oral. Desse modo, as composições orais que compreendem um agente anti-inflamatório adicional (além do flavonóide de anel B livre e da flavana) para suprimir um ou mais mediadores de inflamação são úteis para certas formas de realização da presente invenção. O agente anti-inflamatório também pode suprimir o reconhecimento do sistema imune de um ou mais antígenos produzidos por patógenos em uma cavidade oral. Por exemplo, as bactérias gram-negativas têm endotoxinas, geralmente conhecidas como componentes de lipopolissacarídeo (LPS) que são antígenos detectados por várias células dentro do sistema imune para produzir uma resposta do sistema imune que inclui a produção de mediadores inflamatórios e a ativação do complemento em cascata e cascara de coagulação. Certos compostos anti-inflamatórios úteis de acordo com a presente invenção impede um sistema imune do paciente de reconhecer ou responder a um ou mais antígenos presentes na cavidade oral, tais como LPS nas paredes celulares de bactérias gram-negativas. Acredita-se que tais medicamentos anti-inflamatórios façam interface com antígenos de uma tal maneira que micróbio/bactérias/antígeno

já não são mais reconhecidos pelos receptores de certas células do sistema imune por ocultá-los eficazmente da detecção do sistema imune ou impedir uma resposta do sistema imune através da supressão de mediadores intercelulares gerados em resposta ao reconhecimento de LPS, suprimindo, desse modo, uma resposta do sistema imune. Por exemplo, acredita-se que o LPS ative uma cascata complexa de eventos do sistema imune, incluindo, por exemplo, a ativação e liberação de NF- κ B (Fator capá B Nuclear). Acredita-se que NF- κ B ative resposta imune, incluindo osteólise e osteomielite, em resposta ao LPS gerado por bactérias na cavidade oral. Os compostos que regulam ou impedem a produção de NF- κ B são úteis para a presente invenção. Tais exemplos incluem partenolidas, tais como, partenolidas de sesquiterpeno lactona, que acredita-se inibir osteólise induzida por LPS. Outros exemplos não limitantes de tais compostos de agente ativo incluem androstenodiol (AED) e desidroepiandrosterona (DHEA). A presente invenção ainda considera outros tais compostos ativos que foram ou serão descobertos por tais propósitos.

Outros agentes anti-inflamatórios úteis podem incluir aqueles que impedem o acúmulo de mediadores inflamatórios, tais como, aqueles derivados da via de ácido araquidônico, que são ativados pela detecção de sistema imune de um antígeno. Uma classe de mediadores que modulam resposta inflamatória representa metabólitos de ácido araquidônico, isto é, prostaglandinas, leucotrienos e, tromboxanos, que são produzidos através de vias de enzima ciclooxigenase ou lipoxigenase. Estes metabólitos foram implicados como os mediadores principais na gengivite, periodontite, osteomielite e outras doenças inflamatórias. Por meio de exemplo, tais agentes anti-inflamatórios que impedem o acúmulo de mediadores inflamatórios da via de ácido araquidônico, incluem medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDs). Os exemplos de agentes anti-inflamatórios NSAID úteis incluem aqueles selecionados do grupo que

consiste de: indometicina, flurbiprofen, cetoprofen, ibuprofen, naproxen, ácido meclofenâmico e, misturas destes.

Do mesmo modo, um outro mecanismo para agentes anti-inflamatórios para cuidado oral é um onde o agente anti-inflamatório serve para reduzir ou descontaminar uma ou mais espécies de óxido reativo dentro da cavidade oral. As espécies de oxigênio reativo (ROS) são tipicamente produtos altamente reativos produzidos durante vários processos bioquímicos e, incluem ânions de superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e, radicais hidroxila (OH). A formação de ROS pode ocorrer como parte de muitos processos celulares incluindo respostas celulares imunes e, dano celular. Acredita-se que a formação de ROS aumentada sob condições patológicas causa dano celular através da ação destas moléculas altamente reativas pelas proteínas de reticulação, DNA de mutageneização e, lipídeos de peroxidação. Embora não limitante a qualquer teoria pela qual a presente invenção está ligada, acredita-se geralmente que um mecanismo ao qual pelo menos um flavonóide de anel B livre e uma flavana operam está reduzindo um ou mais ROS na cavidade oral, além de inibir enzimas específicas que catalisam as vias inflamatórias orais, tais como e, por exemplo, as enzimas COX-1, COX-2 e, 5-LO.

Outros agentes anti-inflamatórios adequados, úteis para os agentes ativos para cuidado oral incluem extrato de orégano (por exemplo, extratos de *Origanum vulgare* (comumente conhecida como “orégano”, “orégano selvagem” ou, “manjerona selvagem”)) como divulgado no Pedido de Patente dos Estados Unidos Série No. 11/256.788 de Worrell *et al.*, depositada em 24 de Outubro de 2005 ou, extrato de magnólia, derivado de plantas da família *Magnoliaceae*, tal como *Magnolia Officinalis* como descrito no Pedido de Patente dos Estados Unidos Série No. 11/285.809 de Gaffar *et al.*, depositada em 23 de Novembro de 2005.

Os antioxidantes exemplares opcionais são hidroxianisol

butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), vitamina A, carotenóides, tocoferóis (vitamina E), flavonóides, polifenóis, ácido ascórbico (vitamina C), antioxidantes herbais, clorofila, melatonina, cloreto, cálcio, óxido de cálcio, cloreto de cálcio, ubiquinona dissódica (coenzima Q₁₀), galato de etilexila, 5 peróxido de hidrogênio, iodo, licopeno, ascorbato de magnésio, sulfito de potássio, bissulfito de sódio, ácido tioláctico e, misturas destes.

Em certas formas de realização, as composições orais compreendem um agente ativo para cuidado oral que é um antibiótico, tal como, augmentina, amoxicilina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, 10 metronidazol, neomicina, canamicina e clindamicina; e misturas destes.

Os compostos para cuidado oral opcionais, adicionais que podem ser incluídos como ingredientes ativos em uma composição oral incluem, por exemplo, agentes antibacterianos adicionais ainda não debatidos acima, agentes de branqueamento, anti-cárie adicional e agentes de controle 15 de tártaro ainda não debatidos acima, ativos periodontais, abrasivos, agentes refrescantes de hálito, agentes de controle do mau cheiro, dessensibilizantes de dente, estimulantes salivares, agentes de branqueamento, analgésicos e, combinações destes. É entendido que embora os atributos gerais de cada uma das categorias acima de ativos possam diferir, podem existir alguns atributos 20 comuns e qualquer material dado pode servir a propósitos múltiplos dentro de duas ou mais de tais categorias de ativos.

Os ativos exemplares entre aqueles úteis aqui são divulgados nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.894.220 de Nabi *et al.*, 5.288.480 de Gaffar *et al.*, Pedido de Patente dos Estados Unidos Publicação No. 25 2003/0206874 de Doyle *et al.*, bem como na Patente dos Estados Unidos No. 6.290.933 de Durga *et al.* e, Patente dos Estados Unidos No. 6.685.921 de Lawlor. Tais ingredientes ativos são bem conhecidos por uma pessoa de habilidade na técnica. Preferivelmente, tais ativos são selecionados quanto à compatibilidade com a mistura de flavonóide de anel B livre/flavana. As

misturas adicionais de agentes para cuidado oral, mesmo dentro da mesma classificação, são consideradas pela presente invenção.

Os agentes ativos para cuidado oral úteis aqui estão
opcionalmente presentes nas composições da presente invenção em
5 quantidades seguras e eficazes. Uma quantidade “segura e eficaz” de um ativo
é uma quantidade que é suficiente para ter o efeito terapêutico ou profilático
desejado no paciente humano ou animal menor ao qual o composto é
administrado, sem efeitos colaterais adversos inadequados (tais como,
toxicidade, irritação ou, resposta alérgica), comensurável com uma taxa de
10 risco/benefício razoável quando usada na maneira desta invenção. A
quantidade segura e eficaz específica do ativo variará com tais fatores como a
condição particular a ser tratada, a condição física do paciente, a natureza de
terapia concomitante (se alguma), o ativo específico usado, a forma de
dosagem específica, o carregador utilizado e, o regime de dosagem desejado.
15 Os agentes para cuidado oral podem estar presentes na composição para
cuidado oral em quantidades de cerca de 0,001 a cerca de 5% em peso da
composição oral, a menos que especificado de outro modo, abaixo.

Qualquer fonte iônica de fluoreto adequada pode estar presente
na composição oral, tal como aquela relatada na Patente dos Estados Unidos
20 No. 5.080.887 de Gaffar *et al.* Uma fonte iônica de fluoreto pode ser leve ou
completamente solúvel em água e tipicamente tem uma função anti-cárie.
Uma fonte iônica de fluoreto (ou qualquer fonte iônica) é caracterizada por
sua capacidade de liberar íons de fluoreto na água e pela isenção de reação
indesejada com outros compostos da composição oral. Uma ou mais de tais
25 fontes podem estar presentes. Os exemplos de tais fontes são sais e compostos
de fluoreto de metal inorgânico e/ou de amônio, tais como, por exemplo:
fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, fluoreto de amônio, fluoreto de cálcio,
fluoreto cuproso, fluoreto de zinco, fluoreto de bário, fluoreto de sílica sódico,
fluorossilicato de amônio, fluorozirconato de sódio, monofluoro-fosfato de

sódio, fluoreto estanoso, mono- e di-fluorofosfato de alumínio e, pirofosfato de cálcio sódico fluoretado. A fonte de fluoreto também pode ser um fluoreto de amina, tal como olaflur (N'-octadeciltrimetilen-diamino-N,N,N'-tris(2-etanol)-difluoridreto). Em algumas formas de realização, o fluoreto de sódio ou monofluorofosfato de sódio são preferidos.

A quantidade de íon de fluoreto que fornece fonte é dependente até certo ponto do tipo de fonte, sua solubilidade e, a forma da composição oral, mas estará presente em uma quantidade não tóxica, geralmente de cerca de 0,001% a cerca de 3,0% na composição oral. Em uma composição dentifrícia, por exemplo, um gel dental, pasta de dente (incluindo creme), pó dental ou, tablete dental, uma quantidade de tal fonte que libera até cerca de 5.000 ppm de íon de F^- em peso da preparação é considerada satisfatória. Qualquer quantidade mínima adequada de tal fonte pode ser usada, mas é preferível utilizar uma quantidade suficiente para liberar cerca de 300 a 2.000 ppm, mais preferivelmente de cerca de 800 a cerca de 1.500 ppm de íon de fluoreto.

Em várias formas de realização, a composição oral compreende um agente para cuidado oral que compreende uma ou mais fontes iônicas estanosas, que são úteis para a redução de gengivite, placa, cálculo, cárie e/ou sensibilidade, por exemplo. Uma ou mais de tais fontes podem estar presentes. As fontes iônicas estanosas adequadas incluem, sem limitação, fluoreto estanoso, outros haletos estanosos, tais como, cloreto estanoso diidratado, pirofosfato estanoso, sais de carboxilato estanoso orgânicos, tais como, formiato estanoso, acetato, gliconato, lactato, tartarato, oxalato, malonato e citrato, glióxido de etileno estanoso e outros. Uma ou mais fontes iônicas estanosas estão opcional e, ilustrativamente presentes em uma quantidade total de cerca de 0,01% a cerca de 10%, por exemplo cerca de 0,1% a cerca de 7% ou cerca de 1% a cerca de 5% em peso da composição.

Em certas formas de realização das composições orais, a

combinação de pelo menos um flavonóide, pelo menos uma flavana e um agente ativo para cuidado oral que compreende uma fonte iônica estanosa fornece eficácia anti-gengivite superior. Além disso, a combinação de pelo menos um flavonóide de anel B livre e de pelo menos uma flavana com a fonte de íon estanosa parece fornecer estética melhorada da composição oral, incluindo estabilidade de cor melhorada. Em um exemplo, a composição oral compreende UNIVESTIN® em cerca de 0,5%, cerca de 0,45% de fluoreto estanoso e, cerca de 0,6% de cloreto estanoso.

Em várias formas de realização, a composição oral compreende um agente para cuidado oral que compreende uma ou mais fontes iônicas de zinco, que podem ser úteis, por exemplo, como agentes antimicrobianos, anticálcio ou refrescante de hálito. As fontes iônicas de zinco adequadas incluem, sem limitação, acetato de zinco, clorito de zinco, citrato de zinco, gliconato de zinco, glicinato de zinco, óxido de zinco, sulfato de zinco, sódio citrato de zinco e outros. Uma ou mais fontes iônicas de zinco estão opcional e ilustrativamente presentes em uma quantidade total de cerca de 0,05% a cerca de 3%, por exemplo, cerca de 0,1% a cerca de 1%, em peso da composição.

As composições orais da presente invenção compreendem opcionalmente um agente estimulante de saliva, útil, por exemplo, na melhora de boca seca. Qualquer agente estimulante de saliva oralmente aceitável pode ser usado, incluindo sem limitação, alimentos ácidos, tais como, ácidos cítrico, láctico, maleico, succínico, ascórbico, adípico, fumárico e tartárico e, misturas destes. Um ou mais agentes estimulantes de saliva estão opcionalmente presentes em uma quantidade total eficaz de estimulante de saliva.

As composições da presente invenção compreendem opcionalmente um antagonista do receptor de histamina H₂. Os antagonistas de H₂ úteis aqui incluem cimetidina, etintidina, ranitidina, ICIA-5165,

tiotidina, ORF-17578, lupititidina, donetidina, famotidina, roxatidina, pifatidina, lamtidina, BL-6548, BMV-25271, zaltidina, nizatidina, mifentidina, BMV-52368, SKF-94482, BL-6341A, ICI-162846, ramixotidina, Wy-45727, SR-58042, BMV-25405, loxatidina, DA-4634, bisfentidina, 5 sufotidina, ebrotidina, HE-30-256, D-16637, FRG-8813, FRG-8701, impromidina, L-643728, HB-408,4 e, misturas destes.

As composições da presente invenção compreendem opcionalmente um agente dessensibilizante. Os agentes dessensibilizantes úteis aqui, incluem citrato de potássio, cloreto de potássio, tartarato de 10 potássio, bicarbonato de potássio, oxalato de potássio, nitrato de potássio, sais de estrôncio e, misturas destes. Alternativamente ou, além disso, um analgésico local ou sistêmico, tal como aspirina, codeína, acetaminofen, salicilato de sódio ou salicilato de trietanolamina podem ser usados.

As composições orais compreendem opcionalmente um 15 nutriente. Os nutrientes adequados incluem vitaminas, minerais, aminoácidos e, misturas destes. As vitaminas incluem Vitaminas C e D, tiamina, riboflavina, pantotenato de cálcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzóico, bioflavonóides e, misturas destes. Os suplementos nutricionais incluem aminoácidos (tais como, 20 L-triptofano, L-lisina, metionina, treonina, levocarnitina e L-carnitina), lipotrópicos (tais como, colina, inositol, betaína e, ácido linoleico), óleo de peixe (incluindo componentes destes, tais como, ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (N-3), ácido eicosapentaenóico e ácido docosaexaenóico) e, misturas destes.

25 A composição oral também pode incluir pelo menos um agente ativo anticálcio, tal como um ou mais dos agentes anticálcio relatados na Patente dos Estados Unidos No. 5.292.526 de Gaffar *et al.* Em várias formas de realização, a composição inclui um ou mais polifosfatos anticálcio. A composição oral pode incluir pelo menos um metal alcalino total ou

parcialmente neutralizado ou sal de tripolifosfato ou hexametáfosfato de amônio presente em uma composição oral em uma quantidade anticálcico eficaz. A composição oral também pode incluir pelo menos um sal de polifosfato solúvel em água, linear, molecularmente desidratado eficaz em uma quantidade anticálcico. A composição oral também pode incluir uma mistura de sais de potássio e de sódio, pelo menos um do qual está presente em uma quantidade anticálcico eficaz como um agente anticálcico de polifosfato.

A composição anticálcico também pode conter uma quantidade anticálcico eficaz de agente anticálcico de sal de polifosfato linear, molecularmente desidratado presente em uma mistura de sais de sódio e de potássio. A razão de potássio para sódio na composição pode estar na faixa de cerca de 3:1, por exemplo. O polifosfato pode estar presente em uma composição oral em várias quantidades. Um exemplo de uma composição oral compreende um agente ativo para cuidado oral, onde a razão em peso de íon de polifosfato para um agente para cuidado oral varia em excesso de cerca de 0,7:1 a menos do que cerca de 4:1 ou, em que a razão em peso do agente melhorador de eficácia para o íon de polifosfato varia de cerca de 1:6 a cerca de 2,7:1 ou, em que a razão em peso do agente melhorador de eficácia para o polifosfato varia de cerca de 1:6 a cerca de 2,7:1. Outros agentes anticálcico, úteis, incluem polímeros de policarboxilato e copolímeros de éter polivinil metílico/anidrido maleico (PVME/MA), tais como GANTREZ®, debatidos acima no contexto de um agente melhorador de biodisponibilidade.

A fim de otimizar a eficácia anticálcico da composição oral, os inibidores contra a hidrólise enzimática do polifosfato estão desejavelmente presentes. Tais agentes são uma fonte iônica de fluoreto suficiente para fornecer de 25 ppm a 5.000 ppm ou de 25 ppm a 2.000 ppm de íons de fluoreto em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso e, de 0% a 3% de um policarboxilato polimérico aniônico sintético que tem um

peso molecular de cerca de 1.000 a cerca de 1.000.000, preferivelmente cerca de 30.000 a cerca de 500.000.

Quando a composição oral é feita inicialmente pela dissolução de um polifosfato e um agente antibacteriano para cuidado oral, opcional em
5 um agente umectante e ativo de superfície e, de modo incremental pela adição do agente melhorador de biodisponibilidade à composição oral resultante, especialmente onde o agente melhorador de eficácia é um policarboxilato polimérico, tal como, GANTREZ®, a solução torna-se clara e pode ser caracterizada como uma “microemulsão.” Assim como a quantidade de
10 agente melhorador de biodisponibilidade neste, aumenta tal que a composição oral completa contenha pelo menos cerca de 2,2% em peso destes, a solução torna-se turva e pode ser caracterizada como uma “macroemulsão.” Em tais composições do tipo “macroemulsão”, o efeito anti-placa do agente antibacteriano opcional parece ser otimizado.

15 As composições da presente invenção compreendem opcionalmente um abrasivo. Em várias formas de realização, um abrasivo é útil, por exemplo, como um agente de polimento. Qualquer abrasivo oralmente aceitável pode ser usado, mas o tipo, a finura (tamanho de partícula) e a quantidade de abrasivo devem ser selecionados de modo que o
20 esmalte do dente não seja excessivamente desgastado no uso normal da composição. Os abrasivos adequados incluem sílica, por exemplo, na forma de gel de sílica, sílica hidratada ou sílica precipitada, alumina, fosfatos insolúveis, carbonato de cálcio, abrasivos resinosos, tais como, produtos de condensação de uréia-formaldeído e, misturas destes. Entre os fosfatos
25 insolúveis úteis como abrasivos estão ortofosfatos insolúveis em água, polimetafosfatos e pirofosfatos. Os exemplos ilustrativos destes incluem ortofosfato de dicálcio diidratado, pirofosfato de cálcio, pirofosfato de β -cálcio, fosfato de tricálcio, polimetafosfato de cálcio e, polimetafosfato de sódio insolúvel. Um ou mais abrasivos estão opcionalmente presentes em uma

quantidade total eficaz de abrasivo, tipicamente de cerca de 5% a cerca de 70%, por exemplo, de cerca de 10% a cerca de 50% ou de cerca de 15% a cerca de 30% em peso da composição. O tamanho médio de partícula de um abrasivo, se presente, é geralmente de cerca de 0,1 μm a cerca de 30 μm , por exemplo cerca de 1 μm a cerca de 20 μm ou, cerca de 5 μm a cerca de 15 μm .

Em certas formas de realização, o agente ativo para cuidado oral da composição oral compreende quaisquer dos seguintes agentes ativos para cuidado oral, adicionais, exemplares não previamente debatidos acima, incluindo α -ionona, extrato de semente de uva; timol, eugenol, mentol, geraniol, carvacrol, citral, eucaliptol, 8-hidroxiquinolina e sais, compostos de cobre (II), tais como, cloreto de cobre (II), fluoreto, sulfato e hidróxido, ácido ftálico e sais destes, tais como, ftalato de magnésio monopotássico, sanguinarina, salicilanilida, salicilanilidas halogenadas, brometo de domifeno, sulfonamidas e, derivados de piperidino, tais como, delmopinol e octapinol.

As composições orais compreendem um veículo ou carregador oralmente aceitáveis. O carregador pode ser um dentífrício na fase líquida, semi-sólida ou, sólida, na forma de um enxágüe bucal (incluindo pastas de dente, pós dentais e, pastas de profilaxia), confeitos (incluindo pastilhas na forma de losango e goma), medicamento, película ou, qualquer outra forma conhecida por uma pessoa de habilidade na técnica. A seleção de componentes carregadores específicos é dependente da forma de produto desejada.

A composição oral da presente invenção pode ser fabricada por quaisquer dos métodos conhecidos na técnica pela combinação de ingredientes para fabricar composições para cuidado oral. Os exemplos de métodos que podem ser usados são apresentados em: Patente dos Estados Unidos No. 6.403.059 de Martin *et al.*; Clinical Pharmacology for Dental Professionals (Mosby-Year Book, Inc., 3ª ed. 1989); Mosby's Dental Hygiene: Concepts, Cases and Competencies, (Daniel, Susan J., Harfst e,

Sherry A. eds., Elsevier Science Health Science Div. 2002); e Ernest W. Flick, *Cosmetic and Toiletry Formulations*. 2ª ed.).

Os ingredientes convencionais que podem ser usados para formar os carregadores listados acima são bem conhecidos ao técnico habilitado. Qualquer veículo oralmente aceitável, adequado, pode ser usado, tal como, aquele descrito na Patente dos Estados Unidos No. 4.894.220 de Nabi *et al.* Como reconhecidas por uma pessoa de habilidade na técnica, as composições orais incluem, opcionalmente, outros materiais além daqueles componentes previamente descritos, incluindo, por exemplo, agentes ativos de superfície, tais como, tensoativos, emulsificadores e, moduladores de espuma, modificadores de viscosidade e espessantes, umectantes, diluentes, agentes modificadores de pH, adicionais, emolientes, umidificadores, agentes sensação bucal, agentes adoçantes, agentes de sabor, corantes, preservativos, solventes, tais como água e, combinações destes. É entendido que embora os atributos gerais de cada uma das categorias acima de materiais possam diferir, pode haver ser alguns atributos comuns e qualquer material dado pode servir de propósitos múltiplos dentro de duas ou mais de tais categorias de materiais. Preferivelmente, tais materiais carregadores são selecionados quanto à compatibilidade e estabilidade com todos os constituintes do ingrediente ativo, incluindo o(s) flavonóide(s) de anel B livre e a(s) flavana(s) e um ou mais compostos de agente ativo para cuidado oral, opcionais selecionados para a composição oral. Além disso, como descrito previamente acima, o ingrediente carregador também pode servir como um agente melhorador de biodisponibilidade, como um agente melhorador de eficácia ou um agente solubilizante para os ingredientes ativos.

Os agentes ativos de superfície úteis, típicos são divulgados acima no contexto do agente melhorador de biodisponibilidade que inclui um agente solubilizante. Os agentes ativos de superfície geralmente representam um aspecto importante da composição oral, podem funcionar tanto como

tensoativos, emulsificadores, moduladores de espuma quanto como agentes de dispersão de ingrediente ativo. Sua seleção quanto à compatibilidade com os constituintes de ingrediente ativo é importante. Por exemplo, em formas de realização onde a composição oral tem um ingrediente ativo que compreende um agente para cuidado oral ativo catiônico, é preferido que o carregador compreenda tensoativos que não sejam intensamente aniônicos, como tal compostos aniônicos podem ligar-se ao ingrediente ativo catiônico reduzindo potencialmente sua biodisponibilidade. Os agentes ativos de superfície adequados incluem aqueles que foram debatidos no contexto do agente melhorador de biodisponibilidade/solubilidade acima, são aqueles que são razoavelmente estáveis e espumam através de uma ampla faixa de pH. Em certas formas de realização, um ou mais agentes ativos de superfície estão presentes em uma composição oral na faixa de cerca de 0,001% a cerca de 5%, preferivelmente de cerca de 0,5% a cerca de 2,5%.

A composição oral também pode incluir um agente espessante. Qualquer agente espessante bem conhecido por aqueles com habilidade na técnica pode ser usado, tal como aqueles divulgados nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 6.692.726 de Morgan *et al.* e 6.696.047 de Scott *et al.* Um ou mais agentes espessantes estão opcionalmente presentes em uma quantidade total de cerca de 0,01% a cerca de 15%, por exemplo, cerca de 0,1% a cerca de 10% ou cerca de 0,2% a cerca de 5% em peso da composição oral.

Nas formas de realização onde a composição oral está na forma de um enxágüe bucal, um carregador exemplar é substancialmente líquida. O termo “enxágüe bucal” inclui lavagens, pulverizações, enxágües, irrigantes e outros. Em uma tal preparação o carregador oralmente aceitável tem, tipicamente, uma fase aquosa que compreende água ou, uma mistura de água e álcool. Além disso, em várias formas de realização, o carregador oral tem, tipicamente, um umectante, tensoativo, um agente tamponante de pH e, um agente adoçante e/ou flavorizante (tal como aqueles descritos previamente

acima).

Por exemplo, um veículo de enxágüe bucal pode ser uma mistura de água-álcool. Geralmente, a razão em peso de água para álcool está na faixa de cerca de 1:1 a cerca de 20:1, preferivelmente cerca de 3:1 a 10:1 e mais preferivelmente de cerca de 4:1 a cerca de 6:1. A quantidade total de mistura de água-álcool em, por exemplo, um colutório está tipicamente na faixa de cerca de 70 a cerca de 99,9% em peso. O álcool é preferivelmente não tóxico, tal como etanol ou isopropanol. Um umectante, tal como, glicerina, sorbitol ou, xilitol podem estar presentes em uma quantidade de cerca de 10 a 30% em peso. A composição oral pode conter água em cerca de 5% a cerca de 30% em peso. As composições orais líquidas contêm, tipicamente, cerca de 50 a 85% de água, podem conter de cerca de 0,5 a 20% em peso de álcool e também podem conter de cerca de 10 a 40% em peso de umectante, tal como, glicerina, sorbitol e/ou, xilitol. Alguns materiais estão comercialmente disponíveis em soluções aquosas, tais como sorbitol que é fornecido em solução aquosa a 70%. Etanol é um álcool não tóxico preferido. Acredita-se que o álcool auxilia na dissolução dos agentes para cuidado oral insolúveis em água, bem como a mistura de flavonóides de anel B livre e flavanas, em essência representam um agente solubilizante.

Em formas de realização onde uma composição oral está na forma de um confeito, um carregador exemplar é substancialmente sólido ou semi-sólido. Os carregadores de confeito são bem conhecidos na técnica. Para uma pastilha em forma de losango, o carregador compreende, tipicamente, um material de base em pastilha em forma de losango (por exemplo, que compreende um derivado não cariogênico de poliol e/ou de amido/açúcar), um emulsificador, um lubrificante, um agente flavorizante, um espessante e, opcionalmente um material de revestimento. Os carregadores de goma de mascar geralmente têm uma base de goma de mascar, um ou mais agentes plastificantes, um agente adoçante e, um agente flavorizante.

Em formas de realização onde uma composição oral está na forma de uma película, um carregador exemplar é substancialmente sólido ou semi-sólido. Geralmente, tais carregadores de película compreendem um agente formador de película solúvel ou dispersável em água, tal como um polímero hidrofílico. Opcionalmente, o carregador de película também pode compreender polímeros formadores de película hidrofóbica, como uma camada de suporte removível ou, misturados com um polímero formador de película hidrofóbica. Os carregadores de película compreendem opcionalmente plastificantes, agentes ativos de superfície, cargas, agentes encorpantes e, agentes modificadores de viscosidade.

Em formas de realização onde uma composição oral está na forma de um dentífrício, um carregador exemplar é substancialmente semi-sólido ou um sólido. Os dentífrícios contêm, tipicamente, agentes ativos de superfície, umectantes, agentes modificadores de viscosidade e/ou espessantes, abrasivos, solventes, tais como, água, agentes flavorizantes e, agentes adoçantes.

Em um exemplo de um dentífrício, o carregador compreende uma fase aquosa e umectante. Para certos dentífrícios, a água e a fase líquida umectante compreendem pelo menos cerca de 10% em peso da composição oral. Além disso, preferivelmente um umectante compreende propileno glicol, que serve como um agente melhorador de biodisponibilidade, isto é, um agente solubilizante que ajuda a solubilizar a mistura de flavonóide de anel B livre/flavana (e quaisquer agentes para cuidado oral substancialmente insolúveis em água). Em certas formas de realização, o restante do umectante é preferivelmente glicerina e/ou sorbitol e/ou xilitol. Água está tipicamente presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 3% em peso; e glicerina e/ou sorbitol e/ou xilitol tipicamente em um total de cerca de 6,5 a 75% em peso da preparação oral, mais tipicamente cerca de 10 a 75%, e, junto com o umectante solubilizante, os componentes umectantes tipicamente em uma

quantidade de cerca de 7 a 80% em peso da preparação oral. Além disso, certos ingredientes são comercialmente fornecidos em soluções aquosas (por exemplo, sorbitol é uma solução aquosa a 70%). Onde a composição contém um agente para cuidado oral antibacteriano não iônico substancialmente insolúvel em água, a composição tem uma quantidade mínima de polietileno glicol, particularmente de peso molecular médio de 600 ou mais, uma vez que acredita-se que o polietileno glicol iniba a atividade antibacteriana de certo agente antibacteriano não catiônico, mesmo quando um outro componente, tal como, propileno glicol está presente para realizar sua solubilização.

Em formas de realização onde uma composição oral está na forma de um medicamento, tal como um gel não abrasivo ou ungüento, esta pode ser aplicada ao sulco ou margem gengival e pode ser usada em conjunção com bandagens para ferimentos, gaze, películas e outros. Tais géis podem incluir tanto géis aquosos quanto géis não aquosos. Os géis aquosos geralmente compreendem uma base polimérica, um espessante, um umectante, um agente flavorizante, um agente adoçante e, um solvente, tipicamente incluindo água.

A presente invenção inclui métodos e processos de uso das composições orais da presente invenção para tratar e inibir condições orais, tais como, condições inflamatórias orais, placa dental e, cálculo dental, todos os quais podem levar à gengivite e/ou periodontite. Além disso, a presente invenção inclui embalagem comercial para distribuir e armazenar as composições orais.

As composições orais podem ser aplicadas ao paciente de qualquer maneira adequada, como é conhecida na técnica. Por exemplo, as composições orais podem ser aplicadas à cavidade oral do paciente usando-se um aplicador ou dispositivo de liberação adequados, tais como uma escova, fita dental, película, seringa, fita, pílula ou, qualquer outro aplicador ou dispositivo de liberação que são conhecidos na técnica. As composições

podem ser usadas em métodos profiláticos e processos para promover e manter a saúde oral, aparência e, o hálito fresco. As composições orais podem ser repetidamente aplicadas ao paciente durante vários dias de acordo com um programa de tratamento particular para tratar e/ou inibir condições inflamatórias orais, placa dental ou, cálculo dental. As instruções que apresentam o programa de tratamento podem ser fornecidas na embalagem comercial.

A presente invenção é ainda ilustrada através do(s) seguinte(s) exemplo(s) não limitante(s).

10 Exemplo 1

As composições dentifrícias da presente invenção são fabricadas combinando-se os seguintes ingredientes como detalhado nas Tabelas 1 e 2:

Tabela 1

INGREDIENTES	DENTIFRÍCIO 1	DENTIFRÍCIO 2
Sorbitol (Solução Aquosa a 70%)	20,85	20,85
Abrasivo de Sílica	20	20
Glicerina	20	20
Água	15,41	15,11
GANTREZ®	15	15
Lauril Sulfato de Sódio	1,5	1,5
Sílica Amorfa	1,5	1,5
Hidróxido de Sódio	1,2	1,2
Sódio CMC	1,1	1,1
Sabor	1	1
Propileno Glicol	0,5	0,5
Dióxido de Titânio	0,5	0,5
Carragenano	0,4	0,4
Sacarina Sódica	0,3	0,3
Fluoreto de Sódio	0,24	0,24
triclosano	0	0,3
UNIVESTIN®	0,5	0,5

Tabela 2

INGREDI- ENTES	DENTI- FRÍCIO3	DENTI- FRÍCIO	DENTI- FRÍCIO	DENTI- FRÍCIO	DENTI- FRÍCIO7	DENTI- FRÍCIO8
Propileno Glicol	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
UNIVESTIN	0,5	0,5	0,5	---	0,5	0,5
Acido Cítrico Anidro	---	0,6	---	---	---	---
Citrato de Trissódio Dihidratado	---	3,0	---	---	---	---
Fluoreto de Sódio	0,243	---	0,243	0,243	0,243	---
Monofluorofosfato de Sódio	---	---	---	---	---	0,243
Fluoreto Estanoso	---	0,454	---	---	---	---
Cloreto Estanoso	---	1,5	0,2	0,2	0,2	0,2
Glicerina	20,0	21,65	20,0	20,0	20,0	20,0
Sódio CMC	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Iota Carragenano	0,4	---	0,4	0,4	0,4	0,4
Sorbitol	20,85	20,85	20,85	20,85	20,85	20,85
Sacarina Sódica	0,3	0,5	0,3	0,3	0,3	0,3
Pirofosfato de Tetrassódio	---	2	---	---	---	---
Dióxido de Titânio	---	0,5	---	0,5	0,5	0,5
Hidróxido de Sódio	1,2	q.s.*	1,2	1,2	1,2	1,2
GANTREZ®	---	---	---	2,0	2,0	2,0
ZEODENT® 115-Abrasivo	10	10	10	20	20	20
SYLODENT® XWA650-	10	10	10	---	---	---
ZEODENT® 165-	1,5	3,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Sabor	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
triclosano	---	---	---	0,3	0,3	0,3
Lauril Sulfato de Sódio	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Água	Equilíbrio	Equilíbrio	Equilíbrio	Equilíbrio	Equilíbrio	Equilíbrio

*Quantidade suficiente para estabelecer um pH entre cerca de 5- 8.

O dentifrício resultante pode ser aplicado com uma escova ou outro aplicador às superfícies orais.

5 Os exemplos e outras formas de realização descritos aqui são exemplares e não pretendem ser limitantes na descrição do escopo total de composições e métodos desta invenção. As mudanças, modificações e variações equivalentes de formas de realização específicas, materiais, composições e métodos podem ser feitas dentro do escopo da presente

10 invenção, com resultados substancialmente similares.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oral, **caracterizada** pelo fato de compreender:
um flavonóide de anel B livre,
um flavano, e

um agente de melhora de biodisponibilidade para o flavonóide e/ou o flavano, o agente de melhora de biodisponibilidade compreendendo um policarboxilato polimérico tendo um peso molecular médio de 100 a 5.000.000, um polímero de fosfonato polimérico aniônico tendo um peso molecular médio de 100 a 1.000.000, e combinações dos mesmos,

em que a composição está na forma de um dentifrício, pasta, gel, enxágue bucal, colutório, ou filme oral.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o agente de melhora de biodisponibilidade compreende um agente de melhora de eficácia e o policarboxilato polimérico e/ou o polímero de fosfonato polimérico aniônico é um polímero ou copolímero aniônico compreendendo um grupo de melhora de distribuição e um grupo de melhora de retenção, em que o grupo de melhora de distribuição melhora a distribuição do flavonóide e o flavano para o tecido oral e o grupo de melhora de retenção melhora a retenção do flavonóide e do flavano por tecido oral.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o agente de melhora de biodisponibilidade compreende ainda um agente solubilizante que é selecionado dentre um éter, uma cetona, um glicol, um gordura, um óleo, um lipídeo, um tensoativo, um álcool, um umectante, uma pirrolidona, uma polipirrolidona, e misturas dos mesmos.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o policarboxilato polimérico compreende um

copolímero aniônico de ácido maleico ou anidrido com outro monômero polimerizável etilenicamente insaturado.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de ainda compreender um agente ativo para cuidado oral que é selecionado dentre o grupo consistindo de: um agente antibacteriano, um agente antimicrobiano, um agente anti-cárie, um agente anti-tártaro, um agente anti-fixação, um agente de ruptura de biofilme, um agente anti-inflamatório, um antibiótico e misturas dos mesmos.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de ainda compreender um agente ativo para cuidado oral que compreende um composto não iônico.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de ainda compreender um agente ativo para cuidado oral que compreende éter 2',4,4'-triclouro-2-hidróxi-difenil (triclosan).

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de ainda compreender um agente ativo para cuidado oral que compreende um composto ativo selecionado dentre o grupo consistindo de: cloreto de benzetônio, octenidina, hexetidina, hexamidina, cloreto de cetil piridínio, clorhexidina, alexidina, N α -cocoil-L-arginina metil éster, N α -cocoil-L-arginina etil éster, N α -cocoil-L-arginina propil éster, N α -estearoil-L-arginina metil éster, N α -estearoil-L-arginina etil éster, N α -lauroil-arginina etil éster, éter 2',4,4'-triclouro-2-hidróxi-difenil (triclosan), fonte de íon estanhoso, fonte de íon fluoreto, fonte de íon zinco, sais e misturas dos mesmos.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o flavonóide de anel B livre e o flavano estão presentes respectivamente em uma quantidade de 0,001% a 5% em peso de composição.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO ORAL, E, MÉTODO PARA INIBIR E/OU TRATAR
UMA CONDIÇÃO INFLAMATÓRIA ORAL EM UM INDIVÍDUO
MAMÍFERO”

- 5 Composições para cuidado oral, contendo, um flavonóide de
anel B livre e um flavano, assim como pelo menos um agente de melhora de
biodisponibilidade, são providas. Os métodos de usar as composições orais
são também providos.