

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.725

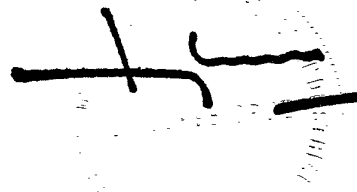
REQUERENTE: COLGATE-PALMOLIVE COMPANY, norte-americana, industrial, com sede em 300 Park Avenue, New York - Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO INGERÍVEL, CONTENDO IAO FLUORETO, PARA INIBIÇÃO DE FLUOROSE"

INVENTORES: MARCUS G. GRODBERG

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. 11 de Dezembro de 1990 sob o No. 625.563 nos Estados Unidos da América do Norte

99.725



COLGATE-PALMOLIVE COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO INGERÍVEL, CONTENDO
IÃO FLUORETO, PARA INIBIÇÃO DE FLUOROSE"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma composição ingerível, contendo ião fluoreto, isenta de fluorose, que consiste em se incluir na referida composição uma mistura de fluoreto e monofluorofosfato farmacêuticamente aceitáveis, numa relação em peso suficiente para fornecer não mais do que cerca de cinquenta por cento, e de preferência não mais do que cerca de vinte e cinco por cento, de ião fluoreto disponível proveniente do fluoreto, sendo o resto proveniente do monofluorofosfato. Por composição "isenta de fluorose" pretende-se significar uma que, quando ingerida, reduz ao mínimo ou previne a ocorrência de fluorose, que é um efeito normal quando é ingerido fluoreto. A composição pode conter outros adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, nomeadamente vitaminas, corantes, aromatizantes, veículos, estabilizantes, conservantes, medicamentos e afins, podendo ter a forma de um pó, comprimido, cápsula, pílula ou de um líquido num veículo ingerível adequado. Os compostos preferidos são monofluorofosfatos e fluoretos de amina, amônio e metal alcalino. Os compostos mais

preferidos são fluoreto de sódio (NaF) e monofluorofosfato de sódio (MFP), cuja fórmula é Na_2FPO_3 , e os correspondentes sais de potássio.

As composições são especialmente adequadas para uso como suplemento dietético para fornecer uma pequena dose substancialmente instantânea de ião fluoreto proveniente do composto fluoreto após ingestão e uma lenta e prolongada libertação de ião fluoreto proveniente do monofluorofosfato.

Fundamentação do Invento

Campo do Invento

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma composição ingerível, contendo ião fluoreto, isenta de fluorose, que é útil como um suplemento dietético, quer tomado sózinho, quer como um aditivo no leite, em qualquer preparado para bebês ou outras bebidas ou alimentos para consumidores de todas as idades, em particular jovens e crianças pequenas.

Descrição da Anterior Técnica da Especialidade

Nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.859.467 e 4.861.590 são reveladas composições contendo ião fluoreto, que fornecem um composto químico de libertação lenta para evitar o desconforto gastrointestinal provocado pela libertação de ião fluoreto. Estas patentes revelam o uso de monofluorofosfato (MFP) com ou sem adição de fluoreto de sódio (NaF) e em conjunção com cálcio. Estas formulações de libertação lenta são especialmente concebidas para adultos, para o tratamento de osteoporose.

Verificou-se que os suplementos dietéticos para uso diário, à base de fluoreto de sódio, são eficazes na prevenção da deterioração dos dentes, mas que produzem uma inestética fluorose (manchamento) nos dentes incisivos superiores anteriores, como explicado em "Effects of Fluoride Supplementation from Birth on Human Deciduous and Permanent Teeth" ("Efeitos do Suplemento de Fluoreto, a partir do Nascimento, em Dentes Humanos de Leite e

Definitivos") Aasenden, Roland Peebles, TC, Arch Oral Biol 19, 1974. Como consequência, em 1979, "The American Dental Association" ("Associação Dental Americana") e a "American Academy of Pediatrics" "Academia Americana de Pediatria" recomendaram uma redução de cinquenta por cento na dosagem diária para crianças com idades inferiores a dois anos. A nova dosagem estabelecida nessa altura passou a ser de 0,25 mg de ião fluoreto (provenientes de 0,55 mg de fluoreto de sódio). Assim, o programa de dosagem por idades está mais intimamente relacionada com o peso corporal durante a infância. Ver "American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Fluoride supplementation, Revised Dosage Schedule, Pediatrics 63, 1979.

Existe no entanto ainda alguma preocupação com a taxa de dosagem de fluoreto porque estudos em animais mostraram que níveis "pico" de fluoreto no sangue, acima da gama terapêutica, podem produzir fluorose. Por conseguinte, para evitar níveis "pico", é desejável modificar a convencional dose de uma vez por dia para doses divididas, como acontece naturalmente com água de beber fluoretada. Em alternativa, o uso de uma composição de libertação lenta uma vez por dia é de administração mais conveniente, como explicado nas Patentes dos Estados Unidos Nos. 4.859.467 e 4.861.590. No entanto, esta última refere-se a composições especialmente adequadas a adultos, sendo utilizadas para melhorar a osteoporose e não são específicas relativamente a misturas de monofluorofosfato de sódio e fluoreto de sódio, que têm a vantagem da não existência de fluorose depois da ingestão.

A composição isenta de fluorose do presente invento é distinta das composições não ingeríveis para tratamento oral contendo fontes binárias de fluoreto, fluoreto de sódio e monofluorofosfato de sódio, tal como descritas nas Patentes dos

Estados Unidos Nos. 4.152.419, 4.425.324, e 4.528.181, bem como na Patente Britânica No. 1 435 624.

MEMÓRIA DESCRITIVA DO INVENTO

De acordo com o presente invento, verificou-se que, para bebês e crianças, uma combinação de um fluoreto farmacêuticamente aceitável, tal como fluoreto de sódio (NaF) e um monofluorofosfato, tal como monofluorofosfato de sódio (MFP), fornece uma composição ingerível para tratamento anti-cárie isento de fluorose, que é extraordinariamente compatível com produtos dietéticos, e em especial alimentos contendo cálcio, nomeadamente leite.

O monofluorofosfato de sódio é conhecido como sendo lentamente metabolizado por uma enzima intestinal, fosfatase alcalina, convertendo o monofluorofosfato em ião fluoreto livre que, por sua vez, é absorvido pela corrente sanguínea. (Ver "Monofluorophosphate Physiology: General Considerations", Caries Research 17, 1983, Supplement 1, de Ericsson). Ao fornecer não mais de cerca de cinquenta por cento, e de preferência não mais de cerca de vinte e cinco por cento, do fluoreto total na forma de fluoreto de sódio, os iões fluoreto são imediatamente libertados para absorção pelo estômago, resultando em níveis de sêro próximos dos obtidos quando se bebe água fluoretada. Esta situação mantém-se pela lenta libertação de ião fluoreto proveniente de monofluorofosfato nos intestinos durante um largo período de tempo, nomeadamente por um período de aproximadamente oito horas.

Embora a conversão enzimática de monofluorofosfato em fluoreto não seja por norma de 100%, verificou-se que a administração de fluoreto de sódio aumenta os níveis de fosfatase

alcalina nos intestinos, aumentando desse modo a formação de fluoreto proveniente de monofluorofosfato.

Dado ser conhecido que a administração de fluoreto de sódio é incompatível com alimentos contendo cálcio, como o leite, porque a absorção do produto de reacção de fluoreto de cálcio resultante é bastante limitada (ver "Bioavailability of Fluoride added to Baby Formula and Milk" de Spak, Ekstrand e Zylberstein, Carries Research 16, 1982), este problema é ultrapassado pelo emprego de monofluorofosfato, que forma monofluorofosfato de cálcio solúvel. De igual modo, é também evitada pelo uso de monofluorofosfato a interferência ocasionada pelos minerais vestigiários dietéticos tais como zinco e magnésio.

Apesar deste invento ser aplicável a catiões amina, amónio e metal alcalino, é de longe preferido o sal de sódio. No fluoreto de sódio, em que o ião fluoreto é imediatamente disponibilizado tal como se encontra, o fluoreto disponível constitui 45%, em peso, da quantidade de fluoreto de sódio presente; com monofluorofosfato de sódio (MFP), o fluoreto potencial disponível constitui 13% do peso do composto. Assim, a quantidade de ião fluoreto proveniente de fluoreto de sódio é cerca de três vezes e meia a quantidade potencial proveniente de um peso igual de monofluorofosfato; por conseguinte, numa relação, em peso, de monofluorofosfato para NaF de 3,5:1, temos cerca de cinquenta por cento do ião fluoreto total proveniente de NaF e cinquenta por cento proveniente de monofluorofosfato. Numa relação, em peso, de 7:1 (MFP/NaF), temos um terço do fluoreto proveniente de NaF e dois terços de MFP. E ainda numa relação, em peso, de MFP para NaF de cerca de 10,5:1, temos vinte e cinco por cento de ião fluoreto proveniente de NaF e setenta e cinco por cento proveniente de MFP.

Em geral, é desejável manter a relação de monofluorofosfato para fluoreto de sódio de forma a se obter entre cerca de cinco a cinquenta por cento de ião fluoreto total proveniente de fluoreto de sódio e entre cerca de cinquenta a noventa e cinco por cento de ião fluoreto total proveniente de MFP; de preferência dez a quarenta por cento de ião fluoreto proveniente de fluoreto de sódio e sessenta a oitenta por cento proveniente de MFP; mais preferivelmente quinze a trinta e cinco por cento de ião fluoreto proveniente de fluoreto de sódio e sessenta e cinco a oitenta e cinco por cento proveniente de MFP e, na forma mais preferida, vinte a trinta por cento de ião fluoreto a partir de fluoreto de sódio e setenta a noventa por cento proveniente de MFP. Dentro desta última gama, vinte e cinco por cento de ião fluoreto proveniente de fluoreto de sódio e setenta e cinco por cento proveniente de MFP é uma relação tipicamente ótima.

Ao contrário de fluoreto de sódio sózinho, combinações de monofluorofosfato (por exemplo MFP de sódio) e fluoreto de sódio são compatíveis com composições farmacêuticas de vitaminas e minerais, nomeadamente as utilizadas em suplementos dietéticos pré- e pós-natais.

Gotas ingeríveis, de preferência aquosas, que podem ser adicionadas a leite, preparados para bebês e outras bebidas constituem um veículo ideal para o fornecimento duma dosagem preferida para bebês e crianças até à adolescência, contribuindo ao mesmo tempo para a prevenção de fluorose. É conveniente preparar essas composições de forma a que forneçam cerca de 0,05 a cerca de 0,38 mg de ião fluoreto total por gota, podendo algumas gotas fornecer cerca de 0,25 mg de fluoreto, que é a dosagem total recomendada para a primeira infância, até 1,0 mg, a dosagem recomendada para as idades compreendidas entre os três anos e a adolescência.

O Quadro I seguinte ilustra várias relações de NaF e MFP (e a relação de íons fluoreto daí provenientes), úteis para este fim.

QUADRO I

Relação, em peso, de MFP/NaF	Relação de F proveniente de MFP/NaF
1,52/0,11	4,0
1,44/0,13	3,2
1,33/0,15	2,6
1,71/0,055	9,0
3,5/1,0	1,0

EXEMPLO 1

Prepara-se uma composição aquosa combinando-se 800 mg de MFP e 70 mg de fluoreto de sódio dissolvido em água suficiente para produzir 100 ml de solução. Esta solução contém 1,36 mg F-/ml (1,04 mg provenientes de MFP e 0,32 provenientes de NaF). Na base de 18 gotas/ml, a composição contém 0,076 mg F-/gota.

A administração duma dose diária de cerca de 0,25 mg a uma criança na primeira infância requereria cerca de três gotas dum conta-gotas calibrado para dezoito gotas/ml. Quando se utiliza um conta-gotas calibrado para 21 gotas/ml, ter-se-ia de administrar quatro gotas a essa criança. Para crianças mais velhas, entre os dois e os três anos, ter-se-ia de duplicar a dosagem (isto é, seis a oito gotas por dia) e, acima de três anos de idade, a dosagem seria de novo duplicada.

EXEMPLO 2

A 100 ml duma formulação vitamínica aquosa adequada para crianças na primeira infância, contendo vitaminas A, C, D, E, B₁, B₂, B₆, B₁₂, e Niacina, adiciona-se 800 mg de MFP e 80 mg de fluoreto de sódio. Esta preparação vitamínica a que se juntou fluoreto liberta cerca de 0,075 mg/gota de ião fluoreto (F-) a partir de um conta-gotas de 18 gotas/ml.

EXEMPLO 3

Dissolve-se 6,15 g de monofluorofosfato de sódio e 0,444 g de fluoreto de sódio em 50 ml de água e adiciona-se esta solução a 350 ml duma formulação vitamínica comercial combinando vitaminas A, C e D. A solução resultante contem 2,5 mg/ml de ião fluoreto total disponível. Quando se utiliza um conta-gotas concebido para fornecer vinte gotas por ml, duas gotas fornecerão 0,25 mg de ião fluoreto (dose diária total recomendada para crianças da primeira infância) com baixos níveis "pico" de fluoreto para reduzir ao mínimo a fluorose.

No que respeita especificamente a combinações de fluoreto de sódio e monofluorofosfato de sódio, as prescrições anteriormente indicadas de sal de fluoreto e monofluorofosfato podem ainda ser definidas em termos de percentagem, em peso, de cada. Assim, pode-se utilizar cerca de 1,5 a cerca de 2%, em peso, de fluoreto de sódio e cerca de 75 a cerca de 98,5% de monofluorofosfato de sódio.

Como anteriormente descrito, as combinações de fluoreto deste invento podem ser utilizadas de muitas formas. Foram dadas

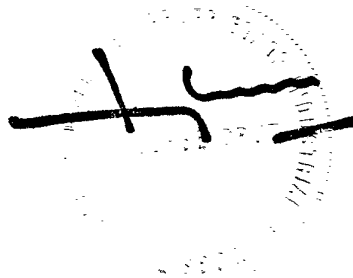
exemplificações em forma líquida permitindo a distribuição em gotas.

Ilustra-se a seguir a preparação de um comprimido vitamínico destinado a crianças com mais de três anos, a saber:

Os seguintes ingredientes são misturados e prensados num comprimido ingerível:

0,44 mg de fluoreto de sódio
6,08 mg de monofluorofosfato de sódio
Vitaminas A, C, D, E, B
Minerais, Carbonato de cálcio e
Excipientes para comprimidos.

O anterior comprimido é formulado de maneira a fornecer cerca de um miligrama de ião fluoreto, o que é adequado para crianças mais velhas (três anos e mais), adultos e mulheres grávidas.



REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de uma composição ingerível, contendo ião fluoreto, isenta de fluorose, caracterizado por se incluir na referida composição uma mistura de sal de fluoreto e monofluorofosfato farmaceuticamente aceitáveis, numa relação em peso de cerca de 5 a 50% de ião fluoreto proveniente do sal de fluoreto e cerca de 50 a 95% de ião fluoreto proveniente do monofluorofosfato.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por cerca de 10% a 40% de ião fluoreto ser proveniente do sal de fluoreto e cerca de 60% a 90% ser proveniente do monofluorofosfato.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por cerca de 20% a 30% de ião fluoreto ser proveniente do sal de fluoreto e cerca de 70% a 80% ser provenientes do monofluorofosfato.

4ª. - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado por o sal de fluoreto ser fluoreto de sódio ou potássio e o monofluorofosfato ser o sal de sódio ou de potássio.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se incluir ainda na referida composição água numa quantidade suficiente para dissolver o sal de fluoreto e o monofluorofosfato.

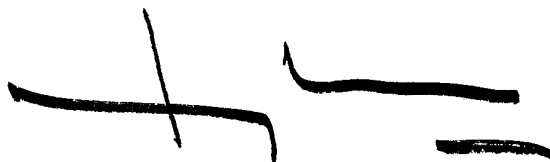
6ª. - Processo para a preparação de uma composição de suplemento dietético ingerível, contendo ião fluoreto, isenta de fluorose, caracterizado por se incluir na referida composição uma

solução aquosa contendo cerca de 1,5% a cerca de 25%, em peso, de fluoreto de sódio ou potássio e cerca de 75% a 98,5%, em peso, de monofluorofosfato de sódio ou potássio.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se incluir ainda na referida composição um ou mais adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis, nomeadamente aromatizante, corante, veículo, ligante e conservante.

8ª. - Processo para melhorar a prevenção ou redução ao mínimo das manchas nos dentes das crianças provocadas pela fluorose originada pela ingestão de doses terapêuticas de fluoreto para fins anti-cárie, caracterizado por consistir na administração de uma dose unitária de uma composição preparada de acordo com as reivindicações 1 a 7, contendo a referida dose unitária cerca de 0,25 mg a cerca de 1 mg de fluoreto bioquimicamente disponível.

Lisboa, 9 de Dezembro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ

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