



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

(21) **PI0708963-5 A2**

(22) Data de Depósito: 22/03/2007
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) Int.Cl.:
A61K 8/19 2006.01
A61K 8/27 2006.01
A61Q 11/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES BUCAIS DE ZINCO**

(30) Prioridade Unionista: 22/03/2006 EP 06 005851.8

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

(72) Inventor(es): Maurice Joseph Prendergast, Meinrad Regner,
Owen Thurlby

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007051016 de 22/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/107967 de 27/09/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES BUCAIS DE ZINCO. A presente invenção refere-se a uma composição bucal que compreende, em um veículo aceitável para uso bucal, de 0,1% a 5% de óxido de zinco e de 0,1% a 5% de uma fonte de ions carbonato selecionada a partir de metal alcalino, carbonatos e bicarbonatos de amônio. A razão molar entre ions carbonato e ions de zinco é de 0,05:1 a 1:1. A composição tem boa eficácia antiplaca e sabor agradável. As composições preferenciais são pastas dentais.



PI0708963-5

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSIÇÕES BUCAIS DE ZINCO".

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a composições bucais que com-
5 preendem óxido de zinco como um agente antiplaca.

Antecedentes da Invenção

A incorporação de compostos de zinco nos produtos para
tratamento bucal para fornecer efeitos antiplaca, que derivam de
propriedades antimicrobianas do zinco, é bem-conhecida na técnica
10 anterior. A adstringência de tais compostos é também bem-conhecida, a
qual produz um sabor desagradável na boca e é uma inibição ao uso
popular dos produtos. Isto também impõe algumas restrições nos sabores
que podem ser usados corretamente em uma composição bucal contendo
zinco.

15 Foi anteriormente reconhecido que os sais de zinco solúveis,
como cloreto de zinco e nitrato de zinco geralmente têm um sabor pior que o
dos sais de zinco menos solúveis, como óxido de zinco e diidrato de citrato
de zinco. Acredita-se também que o zinco precisa estar na forma solúvel
para ser eficaz contra bactérias e placas. Há, portanto, necessidade de um
20 acordo entre eficácia e sabor. Foram feitas muitas tentativas para reduzir a
adstringência do zinco nas composições bucais, especialmente composi-
ções dentífricas, e estas estão descritas na literatura de patentes. Uma lista
não totalmente completa inclui as descrições a seguir.

Os documentos WO 94/14406 e WO 94/14407 descrevem a
25 formulação de uma fonte de íons zinco, de preferência óxido de zinco ou
nitrato de zinco, junto com fontes de citrato e íons de pirofosfato, nas razões
definidas.

Os documentos WO 94/26244 e WO 94/26245 relatam, de
forma surpreendente, a eficácia antiplaca das composições para tratamento
30 bucal que compreendem óxido de zinco insolúvel, mesmo em composições
que têm um pH de cerca de 7,5 a 9,5, por meio da adição de bicarbonato de
sódio. As composições também não têm o sabor metálico e adstringente do

zinco. O documento WO 94/26244 supõe que a atividade antiplaca se origina da liberação de íons zinco pela ação ácida dos ácidos das placas sobre o óxido de zinco aprisionado na placa.

5 O documento WO 95/34274 confirma o ensinamento do documento WO 94/26244, vai ainda além e descreve que o bicarbonato de sódio reduz por si mesmo a adstringência das espécies de zinco além do óxido, como citrato de zinco ou cloreto de zinco.

10 O documento WO 96/25913 descreve a preparação de hidróxi carbonato de zinco monofásico, a partir da reação de um sal de zinco solúvel com um carbonato de metal alcalino. O documento WO 96/25913 apresenta, ainda, que o hidróxi carbonato de zinco mostra atividade antimicrobiana sinérgica nas pastas dentais com agentes abrasivos e que os ácidos lácticos gerados na boca reativam a liberação de íons zinco.

15 O documento WO 96/37183 descreve que a combinação de um umectante com um sal, como o cloreto, carbonato ou bicarbonato de sódio ou potássio, pode mascarar sabores adstringentes, como aqueles do cloreto de zinco, salicilato de zinco, gluconato de zinco, nitrato de prata e gluconato de prata.

20 O documento WO 98/37859 também recomenda a abordagem com sal, ensinando que o cloreto de sódio ou de amônio, bem como álcali, alcalino-terrosos ou carbonatos de amônio, mascaram o sabor dos sais de zinco facilmente solúveis, especialmente o cloreto, sulfato, lactato e acetato.

25 Uma abordagem diferente é oferecida pelo documento WO 99/20238, cuja invenção emprega um polímero não-iônico para mascarar a adstringência do cloreto, sulfato, citrato, acetato e tiocianato de zinco.

30 A invenção do documento WO 00/28952 é mascarar o sabor indesejável de um composto de zinco ionizável, como óxido, citrato, cloreto, acetato, hidróxido, fluorossilicato, fluorozirconato, acetato e gluconato com uma combinação sinérgica flavorizante de um óleo e álcool laurílico flavorizante.

A patente EP 1 072 253 A1 relata que a adstringência do óxido de zinco é reduzida pelo tamanho da partícula, aumentando assim sua área

superficial, e uma melhora no sabor é ainda obtida pela combinação deste com Palatinit (isomalte).

A patente US 2003/0202945 utiliza uma abordagem física para o problema do sabor do zinco, incorporando os sais de zinco, especialmente diidrato de citrato de zinco, em seus produtos bucais sob a forma de cápsulas relativamente grandes.

Por outro lado, as descrições anteriormente mencionadas, principalmente com o objetivo de mascarar o sabor do zinco, o documento WO 00/61092 aumenta a biodisponibilidade do zinco em um dentifrício, permitindo por meio disso uma redução na quantidade pela tamponagem do dentifrício a um pH de 3 a 5,5.

Apesar dos documentos anteriormente mencionados, aprimoramentos adicionais são necessários na formulação do zinco nas composições bucais para resultar na combinação da eficácia antiplaca com sabor aceitável.

Foi agora verificado, de forma surpreendente, que os íons carbonato parecem potencializar a ação do zinco, mas a melhor estética é obtida quando o teor de carbonato é relativamente baixo comparado ao de zinco. Sem se ater à teoria, acredita-se que os íons carbonato ajam para mascarar a biodisponibilidade dos íons de zinco em termos de sua eficácia antiplaca, liberando-os conforme necessário e usando o óxido de zinco insolúvel como reservatório potencial de íons de zinco. Isto é de alguma forma surpreendente, dado que o próprio carbonato de zinco é relativamente insolúvel. Verificou-se pelos presentes inventores, que se muito carbonato é usado, o sabor do produto é afetado e o sabor do zinco torna-se mais notável. Acredita-se que isso se deva ao fato de que a quantidade disponibilizada de íons de zinco é excessiva.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a uma composição bucal que compreende, em um veículo aceitável para uso bucal, de 0,1% a 5% de óxido de zinco; e de 0,1% a 5% de uma fonte de íons carbonato selecionada a partir de metal alcalino, carbonatos e bicarbonatos de amônio. A razão mo-

lar entre íons carbonato e íons de zinco é de 0,05:1 a 1:1. A composição tem boa eficácia antiplaca e sabor agradável. As composições preferenciais são pastas dentais.

Descrição Detalhada da Invenção

5 Exceto onde especificado em contrário, todas as porcentagens e razões aqui utilizadas são em peso do total da composição, e todas as medições são feitas a 25°C.

 As composições bucais da presente invenção podem assumir a forma de dentífrico, géis bucais sem enxágüe, enxágües bucais, balas,
10 pastilhas e gomas para mascar. As formas preferenciais são pastas dentais, enxágües bucais e géis bucais sem enxágüe, especialmente pastas dentais.

 O termo "veículo aceitável para uso bucal", para uso na presente invenção, inclui quaisquer materiais seguros e eficazes para uso nas composições da presente invenção. Esses materiais incluem aditivos con-
15 vencionais nas composições para tratamento bucal incluindo, mas não se limitando a fontes de íon fluoreto, agentes anticálcio ou antitártaro, agentes dessensibilizantes, agentes branqueadores dos dentes como fontes de peróxido, abrasivos como sílica, agentes fitoterápicos, agentes quelantes, tam-
 pões, agentes anticoloração, sal de bicarbonato de metal alcalino, materiais
20 espessantes, umectantes, água, tensoativos, um sistema flavorizante, agentes adoçantes, agentes colorantes e misturas dos mesmos.

 O termo "dentífrico", para uso na presente invenção, significa uma substância para limpeza dos dentes a qual é adequada para aplicação com uma escova de dentes e é removida por enxágüe após o uso. Ele pode
25 ser um pó, pasta, gel ou formulação líquida, a menos que especificado de outro modo. As composições dentífricas da presente invenção podem ser preparações de fase única, ou de fases duplas ou múltiplas. Uma fase única pode compreender um veículo líquido com uma ou mais partículas insolú-
 veis, como um abrasivo dental, dispersas de maneira homogênea em seu
30 interior.

 Os géis bucais sem enxágüe são produtos destinados à aplicação aos dentes ou gengivas e, embora se destinem apenas à aplicação

temporária, no que se distinguem de materiais para preenchimento dental ou revestimentos dentais permanentes, não são removidos por enxágüe logo em seguida à aplicação, a não ser pela ação normal da saliva. Os mesmos podem ser aplicados localmente ou espalhados em redor dos dentes ou gengivas, como aqueles produtos descritos em WO 2004/017933, que se destinam ao uso de um dia para outro. Por "enxaguatórios bucais" ou "enxágües bucais" entende-se produtos líquidos que são colocados ou borrifados na boca, usados em gargarejo e, então, cuspidos.

As composições da presente invenção compreendem uma quantidade efetiva de partículas de óxido de zinco antiplaca. O óxido de zinco é uma fonte de zinco especialmente útil para composições bucais porque fornece uma maneira eficiente de incorporação de zinco, em peso, e pode ser fabricado com alta pureza de forma econômica. Por ser relativamente insolúvel, na ausência de outros ingredientes, este não causa um sabor forte e desagradável. Entretanto, sua baixa solubilidade inerente proporciona alta atividade antiplaca. Verificou-se entretanto, que através da formulação apropriada do restante da composição, pode-se obter boa eficácia antiplaca a partir de teores de óxido de zinco de 0,1% a 5%, de preferência de 0,4% a 1,2%, em peso.

As partículas de óxido de zinco têm, de preferência, um tamanho médio de partícula de cerca de 0,05 a cerca de 0,5 micron.

Ainda uma característica essencial da presente invenção é uma fonte de íons carbonato selecionada a partir de metal alcalino, carbonatos e bicarbonatos de amônio. São preferenciais os carbonatos e bicarbonatos de metais alcalinos, com mais preferência carbonato de sódio e carbonato de potássio, e especialmente carbonato de potássio, desde que isto forneça um aprimoramento adicional na palatabilidade da composição em relação ao uso do sal de sódio.

Embora seja preferível para a eficácia antiplaca da composição que se tenha uma fonte de íons carbonato presente, conforme discutido acima, verificou-se que com muito carbonato presente o sabor desagradável do zinco pode reaparecer. É então ainda preferível ter-se uma limitação na

quantidade de carbonato em relação ao zinco. Em geral, a razão molar entre íons carbonato e zinco deve estar na faixa de cerca de 0,05:1 a cerca de 1:1, de preferência de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,7:1 e especialmente na faixa de cerca de 0,15:1 a cerca de 0,45:1. A fonte de íons carbonato pode
5 estar completamente ou parcialmente dissolvida na composição ou pode estar sob a forma de partículas suspensas.

O pH da composição da presente invenção estará geralmente na faixa de cerca de 6 a cerca de 9,5, com mais preferência de cerca de 7,5 a cerca de 8,5. O pH de uma composição dentifrícia é medido a partir de
10 uma pasta fluida aquosa do dentifrício a 3:1, isto é, 3 partes de água para 1 parte de dentifrício.

Materiais Veículo Aceitáveis para Uso Bucal

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

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

A escolha de um veículo a ser usado é basicamente determinada pela maneira pela qual a composição será introduzida na cavidade bucal. Os materiais veículo para creme dental, gel dental ou similares incluem materiais abrasivos, agentes formadores de espuma, aglutinantes, umectantes, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme apresentado, por exemplo, na patente U.S. Nº 3.988.433, concedida a Benedict. Os materiais veículo para formulações de dentifrício bifásico são apresentados nas Patentes U.S. Nº 5.213.790, concedida em 23 de maio de 1993, U.S. Nº 5.145.666 concedida em 8 de setembro de 1992 e U.S. Nº
30

5.281.410, concedida em 25 de janeiro de 1994, todas a Lukacovic et al., e nas patentes U.S. N° 4.849.213 e 4.528.180, concedidas a Schaeffer. Os materiais veículo para enxaguatório bucal, colutório ou nebulizador bucal tipicamente incluem água, agentes flavorizantes e adoçantes, entre outros, conforme apresentado, por exemplo, na patente U.S. N° 3.988.433 concedida a Benedict. Materiais veículo para pastilha tipicamente incluem uma base para bala; os materiais veículo para goma de mascar incluem uma base de goma, agentes flavorizantes e adoçantes, como, por exemplo, na patente U.S. N° 4.083.955, de Grabenstetter et al. Os materiais veículo para sachês tipicamente incluem uma bolsa do tipo sachê, agentes flavorizantes e adoçantes. Para géis subgengivais usados para aplicação de ativos no interior de bolsas periodontais ou em redor das mesmas, é escolhido um "veículo para gel subgengival", conforme apresentado, por exemplo, nas Patentes U.S. N° 5.198.220 e 5.242.910, concedidas a Damani em 30 de março de 1993 e 7 de setembro de 1993, respectivamente. Os veículos adequados à preparação das composições da presente invenção são bem-conhecidos na técnica. Sua seleção dependerá de considerações secundárias como gosto, custo, estabilidade durante o armazenamento, etc.

As composições da presente invenção podem estar sob a forma de géis bucais sem enxágüe, que podem ser aquosos ou não-aquosos. Géis aquosos geralmente incluem um agente espessante (de cerca de 0,1% a cerca de 20%), um umectante (de cerca de 10% a cerca de 55%), flavorizantes, adoçantes e colorantes, conforme desejado, e água qsp 100%. As composições podem compreender um agente anticárie (de cerca de 0,05% a cerca de 0,3% de um íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% a cerca de 13%).

Em uma modalidade preferencial, as composições da presente invenção estão sob a forma de dentifrícios, como cremes, géis e pós dentais. Componentes de tais pastas dentais e géis dentais geralmente incluem um ou mais abrasivos dentais (de cerca de 6% a cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%), um agente espessante (de cerca de 0,1% a cerca de 5%), um umectante (de cerca de 15% a cerca de 45%),

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

Outras modalidades da presente invenção são enxaguatórios bucais ou colutórios e nebulizadores bucais. Os componentes desses enxaguatórios e nebulizadores bucais tipicamente incluem um ou mais dentre
10 água (de cerca de 45% a cerca de 95%), etanol (de cerca de 0% a cerca de 25%), um umectante (de cerca de 0% a cerca de 50%), um tensoativo (de cerca de 0,01% a cerca de 7%), um agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), um agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca de 3%) e
15 um agente corante (de cerca de 0,001% a cerca de 0,5%). Esses enxaguatórios e nebulizadores bucais podem também incluir um ou mais de um agente anticárie (de cerca de 0,05% a cerca de 0,3%, sob a forma de um íon fluoreto) e um agente anticálcio (de cerca de 0,1% a cerca de 3%).

As composições da presente invenção podem, também, estar
20 sob a forma de soluções dentais e fluidos para irrigação. Os componentes dessas soluções dentais geralmente incluem um ou mais dentre água (de cerca de 90% a cerca de 99%), conservante (de cerca de 0,01% a cerca de 0,5%), agente espessante (de 0% a cerca de 5%), agente flavorizante (de cerca de 0,04% a cerca de 2%), agente adoçante (de cerca de 0,1% a cerca
25 de 3%) e tensoativo (de 0% a cerca de 5%).

As composições de goma para mascar tipicamente incluem um ou mais dentre uma base de goma (de cerca de 50% a cerca de 99%), um agente flavorizante (de cerca de 0,4% a cerca de 2%) e um agente adoçante (de cerca de 0,01% a cerca de 20%).

30 O termo "pastilha", para uso na presente invenção, inclui: balas para o hálito, gotas, pastilhas, microcápsulas e formas sólidas de dissolução rápida inclusive formas secas por congelamento (tortas, "wafers", películas

delgadas, tabletes) e tabletes comprimidos. O termo "forma sólida de rápida dissolução" para uso na presente invenção, significa que a forma de dosagem sólida se dissolve em menos que cerca de 60 segundos, de preferência menos que cerca de 15 segundos, após se colocar a forma de dosagem sólida na cavidade oral. Formas sólidas de rápida dissolução são apresentadas nos documentos WO 95/33446 e WO 95/11671 cedidos à mesma requerente; patente U.S. N° 4.642.903, patente US N° 4.946.684, patentes U.S. N° 4.305.502, patente U.S. N° 4.371.516, patente U.S. N° 5.188.825, patente U.S. N° 5.215.756, patente U.S. N° 5.298.261, patente N° U.S. 4.687.662.

As pastilhas incluem sólidos de formato discóide compreendendo um agente terapêutico em uma base flavorizada. A base pode ser uma bala dura de açúcar, gelatina glicerinada ou uma combinação de açúcar com suficiente mucilagem para a obtenção de uma forma. As formas de dosagem estão descritas de maneira geral em Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Ed., Vol. II, Capítulo 92, 1995. Composições de pastilha (tipo tablete comprimido) tipicamente incluem uma ou mais cargas (açúcar compressível), agentes flavorizantes e lubrificantes. Microcápsulas do tipo contemplado na presente invenção são apresentadas na patente U.S. N° 5.370.864, Peterson et al., concedida em 6 de dezembro de 1994.

Em mais um outro aspecto, a invenção apresenta um implemento dental impregnado com a presente composição. O implemento dental compreende um implemento para contato com os dentes e outros tecidos da cavidade bucal, estando impregnado com a presente composição. O implemento dental pode ser impregnado com fibras incluindo fio ou fita dental, lascas, tiras, películas e fibras poliméricas.

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

A água é comumente usada como um material veículo nas composições bucais. É útil como auxiliar de processamento, é benigna à

boca e ajuda na rápida formação de espuma de pastas dentais. A água pode ser adicionada como um ingrediente por si mesmo ou pode estar presente como um veículo em outras matérias-primas como sorbitol e lauril sulfato de sódio. O termo 'água total' para uso na presente invenção significa a

5 quantidade total de água presente na composição, tanto adicionada separadamente ou como solvente ou veículo para outras matérias-primas, exceto quando presente como água de cristalização em certos sais inorgânicos. A quantidade de água presente dependerá tipicamente da forma específica da composição e pode variar amplamente. Composições de pasta dental preferenciais da presente invenção compreendem de 20% a 65%, com mais preferência 30% a 55% de água total.

10

Um componente opcional, porém preferencial das composições da presente invenção é um umectante. O umectante serve para evitar o endurecimento do dentifrício após a exposição ao ar, para conferir uma

15 sensação úmida à boca e, no caso de determinados umectantes, para conferir uma doçura ou um sabor desejável. O umectante, em uma base umectante pura, geralmente perfaz de cerca de 5% a cerca de 70%, de preferência de cerca de 15% a cerca de 45%, em peso da composição. Os umectantes adequados incluem álcoois poliidricos comestíveis, como glicerina, sorbitol, xilitol, butileno glicol, polietileno glicol e propileno glicol, especialmente

20 sorbitol e glicerina.

Composições dentifrícias da presente invenção geralmente irão incluir um tensoativo. Tipos de tensoativo úteis incluem tensoativos aniônicos, não-iônicos, catiônicos e à base de betaína. Tensoativos aniônicos

25 podem ser incluídos para fornecer propriedades de limpeza e de formação de espuma, e são, tipicamente, usados em uma quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, de preferência de cerca de 0,3% a cerca de 2,5% e com a máxima preferência de cerca de 0,5% a cerca de 2,0%, em peso. Os tensoativos catiônicos também podem ser usados, embora seja necessário tomar

30 cuidado quanto à sua compatibilidade com outros ingredientes. Os mesmos seriam, tipicamente, usados em teores similares àqueles dos tensoativos aniônicos adicionais, como também o seriam os tensoativos à base de beta-

ina. Alguns tensoativos não-iônicos podem ser úteis em teores substancialmente maiores, como até 20%, caso deseja-se usá-los na formação de um gel de anel.

Os tensoativos aniônicos úteis à presente invenção incluem os

5 sais solúveis em água de sulfatos de alquila tendo de 10 a 18 átomos de carbono no radical alquila, e os sais solúveis em água de monoglicerídeos sulfonatados de ácidos graxos tendo de 10 a 18 átomos de carbono. O lauril sulfato de sódio e os coco monoglicerídeo sulfonatos de sódio são exemplos de tensoativos aniônicos desse tipo. São úteis à presente invenção, tam-

10 bém, os tensoativos à base de sarcosinato, de isetionato e de taurato, como sarcosinato de lauroíla, sarcosinato de miristoíla, sarcosinato de palmitoíla, sarcosinato de estearoíla e sarcosinato de oleoíla. Todos os itens anteriormente mencionados são, geralmente, usados sob a forma de seus sais de metal alcalino ou de amônio.

15 Verificou-se, ainda, que certos tensoativos sulfoacetato de alquila como lauril sulfoacetato de sódio e sulfoacetato sódico de dietil hexila podem ser também efetivos na redução da adstringência das composições contendo zinco. Os sulfoacetatos podem ser usados para este propósito em adição a outros tensoativos aniônicos.

20 Exemplos de tensoativos não-iônicos adequados incluem os poloxâmeros, condensados de óxido de polietileno de alquil fenóis, óxidos de amina terciária de cadeia longa, óxido de fosfina terciária de cadeia longa, sulfóxidos de dialquila de cadeia longa e misturas desses materiais. Os tensoativos à base de betaína preferenciais incluem cocoamido etil betaína,

25 cocoamido propil betaína, lauramido propil betaína e similares.

Tensoativos catiônicos úteis na presente invenção incluem derivados de compostos amônio quaternário alifático tendo uma cadeia de alquila longa que contém de cerca de 8 a 18 átomos de carbono como cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de cetilpiridínio, brometo de cetil-

30 trimetil amônio, cloreto de di-isobutil fenóxi etil- dimetil benzil amônio, fluoreto de cetilpiridínio, etc. Alguns destes tensoativos catiônicos são também úteis como agentes antimicrobianos.

Na preparação de pastas dentais ou géis, é freqüentemente necessário se adicionar um agente espessante ou aglutinante para fornecer uma consistência desejável da composição, características de liberação de ativo durante o uso, estabilidade durante o armazenamento e para fornecer

5 estabilidade à composição, etc. Os agentes espessantes podem incluir polímeros de carboxivinila, carragenina, derivados de celulose não-iônica como hidróxi etil celulose, e sais solúveis em água de derivados de celulose, como carboximetil celulose sódica. Deve-se, entretanto, reconhecer que os polí-

10 meros aniônicos como polímeros de carboxivinila podem interagir com íons de zinco de modo a reduzir a efetividade do zinco e a interação pode, também, ter um efeito indesejável na reologia da composição. Também podem ser usadas, na presente invenção, as gomas naturais, como karaia, xantana, arábica e tragacanto. Goma de xantana é preferencial. É também preferencial um sistema espessante que compreende uma mistura de goma de

15 xantana e hidróxi etil celulose, que pode fornecer uma composição espessada sem viscosidade. Níveis de agente espessante adequados podem situar-se na faixa de cerca de 0,1 a cerca de 5%, e mais altos, se necessário.

Um ingrediente preferencial da presente invenção para um dentifrício, mais especialmente uma pasta dental, é um abrasivo dental. Os

20 abrasivos servem para polir os dentes e/ou remover depósitos da superfície. O material abrasivo contemplado para uso na presente invenção pode ser qualquer material que não cause abrasão excessiva à dentina. Os abrasivos adequados incluem agentes de polimento à base de fosfato insolúvel, inclusive diversos fosfatos de cálcio como, por exemplo, fosfato dicálcico, fosfato

25 tricálcio, pirofosfato de cálcio, pirofosfato de cálcio em fase beta, diidrato de fosfato dicálcico, fosfato de cálcio anidro, metafosfato de sódio insolúvel e similares. São adequados, também, os abrasivos de tipo giz, como carbonatos de cálcio e de magnésio, sílicas incluindo xerogéis, hidrogéis, aerogéis e precipitados, alumina e hidratos da mesma, como alfa-alumina triidrato,

30 aluminossilicatos como silicato de alumínio calcinado e silicato de alumínio, silicatos de magnésio e de zircônio, como trissilicato de magnésio, e resinas polimerizadas termofixas como produtos da condensação de particulados de

uréia e formaldeído, metacrilato de polimetila, polietileno em pó e outros, conforme descrito em US-A-3.070.510, de 25 de dezembro de 1962. Misturas de abrasivos podem, também, ser utilizadas. Abrasivos dentais à base de sílica, de diversos tipos, são preferenciais devido a seus benefícios únicos de excepcional limpeza dos dentes e desempenho de polimento sem abrasão indevida do esmalte ou da dentina. Os materiais para polimento abrasivo têm, geralmente, um tamanho médio de partícula de cerca de 0,1 a cerca de 30 microns e, de preferência, de cerca de 5 a 15 microns.

A quantidade total de abrasivo nas composições dentifricias da invenção tipicamente está na faixa de cerca de 6% a cerca de 70%, em peso; pastas dentais, de preferência, contêm de cerca de 10% a cerca de 50% de abrasivos, em peso da composição. As composições de solução dental, nebulizador bucal, enxaguatório bucal e gel não-abrasivo da presente invenção tipicamente contêm pouco ou nenhum abrasivo.

Outro ingrediente preferencial é um composto de fluoreto solúvel em água, usado em uma quantidade suficiente para fornecer uma concentração de íon fluoreto na composição de cerca de 0,05% a cerca de 0,5%, em peso, para fornecer efetividade anticáries. Uma ampla variedade de materiais que fornecem íon fluoreto pode ser empregada como fonte de fluoreto solúvel nas presentes composições. As fontes de íon fluoreto representativas incluem fluoreto estanoso, fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, monofluorofosfato de sódio e muitas outras. O fluoreto estanoso e o fluoreto de sódio são particularmente preferenciais, bem como misturas dos mesmos. No entanto, caso o fluoreto de sódio seja usado em combinação com polifosfatos de cadeia longa, o mesmo é de preferência mantido em uma fase separada.

Um outro componente opcional das presentes composições é um agente de dessensibilização dentinal para controle da hipersensibilidade, como sais de potássio, cálcio, estrôncio e estanho, incluindo nitrato, cloreto, fluoreto, fosfato, pirofosfato, polifosfato, citrato, oxalato e sulfato.

Outros agentes antimicrobianos podem também ser usados. Estão incluídos entre esses agentes os agentes antimicrobianos não-

catiônicos insolúveis em água, como éteres difenílicos halogenados, particularmente triclosan e óleos essenciais como timol. Os antimicrobianos solúveis em água incluem sais de amônio quaternário, como cloreto de cetilpiridínio. As enzimas são um outro tipo de ativo que pode ser usado nas presentes composições. As enzimas úteis incluem aquelas que pertencem à categoria de proteases, enzimas líticas, inibidores de matriz de placa e oxidases. As oxidases também apresentam atividade de branqueamento/limpeza, em adição a propriedades antimicrobianas. Esses agentes são descritos nas patentes U.S. N° 2.946.725, concedida a Norris et al. em 26 de julho de 1960, e U.S. N° 4.051.234, concedida a Gieske et al. em 27 de setembro de 1977.

Um outro agente opcional preferencial é um agente anticálcio, como um polifosfato, polifosfonato ou pirofosfato solúvel. Os pirofosfatos usados nas presentes composições podem consistir em qualquer dos sais de pirofosfato de metal alcalino. Sais específicos incluem pirofosfato de metal tetra-alcalino, pirofosfato diácido de metal di-alcalino, pirofosfatos monoácidos de metal trialcalino e misturas dos mesmos, sendo que os metais alcalinos são de preferência sódio ou potássio. Os sais são úteis em suas formas tanto hidratadas como não-hidratadas. Uma quantidade eficaz de sal de pirofosfato útil à presente composição é, geralmente, suficiente para fornecer ao menos 1,0%, de preferência de cerca de 1,5% a cerca de 6% e, com mais preferência, de cerca de 3,5% a cerca de 6% de íons de pirofosfato. Aprecia-se que o teor de íons de pirofosfato seja aquele capaz de ser fornecido à composição (isto é, a quantidade teórica em um pH adequado) e que as formas de pirofosfato além de $P_2O_7^{-4}$ (por exemplo, $(HP_2O_7^{-3})$) possam estar presentes quando o pH do produto final é estabelecido. Os sais de pirofosfato são descritos com mais detalhes em Kirk & Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, Terceira Edição, Volume 17, Wiley-Interscience Publishers (1982). São úteis, também, os polifosfatos solúveis, como tripolifosfato de sódio e hexametáfosfato de sódio. Outros agentes anticálcio de cadeia longa desse tipo são descritos em WO 98/22079. São particularmente preferenciais para uso na presente invenção os sais de poli-

fosfato de sódio contendo de cerca de 15 a cerca de 25 unidades fosfato.

Os agentes flavorizantes e adoçantes também estão, de preferência, incluídos nas presentes composições. É uma vantagem da presente invenção o fato de poder ser usada uma ampla faixa de ingredientes flavorizantes. Os agentes flavorizantes e adoçantes adequados são bem-conhecidos na técnica. Os teores adequados de sabor nas presentes composições bucais da invenção situam-se na faixa de 0,1% a 5,0%, com mais preferência de 0,5% a 2,0% e, com a máxima preferência, de cerca de 0,7% a cerca de 1,8%, em peso. Tipicamente, um óleo flavorizante será fabricado em uma etapa separada e compreenderá múltiplos componentes de origem natural e/ou sintética, de modo a proporcionar um sabor equilibrado que seja aceitável para uma ampla faixa de pessoas. Os componentes flavorizantes podem ser selecionados de menta, especiarias, frutas, cítricos, ervas, medicinais, e tipos comuns de sabores de alimento (por exemplo, chocolate). Alguns exemplos ilustrativos, mas não-limitadores de tais componentes incluem hidrocarbonetos, como limoneno, cariofenileno, mirceno e humuleno; álcool como mentol, linalol, 3-decanol e pinocarveol; cetona como piperitona, mentona, espicatona e l-carvona; aldeídos como acetaldeído, 3-hexanal ou n-octanal; óxidos como mentofurano, óxido de piperitona ou acetato-7 de carvil, 7 óxido; ácidos como acético e oenóico; e sulfetos como sulfeto de dimetila. Os componentes incluem, também ésteres como acetato de mentila, isobutirato de benzila e acetato de 3-octila. Os componentes flavorizantes podem, também, incluir óleos essenciais como óleo de hortelã por exemplo, de menta piperita e menta arvensis; óleo de menta como aqueles de menta cardíaca e menta spicata; óleo de sálvia, óleo de salsa, óleo de manjerona, óleo de cássia, óleo de cravo-da-índia, óleo de canela, óleo de laranja, óleo de lima, óleo de eucalipto e óleo de anis. Outros componentes adequados são aldeído cinâmico, eugenol, ionona, anetol, eucaliptol, timol, salicilato de metila, vanilina, etil vanilina e extratos de baunilha. Embora seja uma vantagem da presente invenção que esta proporcione maior flexibilidade em termos de seleção de sabores, é claro que também podem ser usados os sistemas flavorizantes descritos na técnica como sendo particularmente ade-

quados para fórmulas à base de zinco, como aqueles descritos em US-A-6.306.372 e em WO 00/28952. Os componentes flavorizantes são descritos com mais detalhes em "Handbook of Flavor Ingredients" de Fenaroli, terceira edição, volumes 1 e 2, CRC Press, Inc. (1995), e em "Perfume and Flavour Chemicals" de Steffen Arctander, Volumes 1 e 2 (1969). Um agente de resfriamento fisiológico também pode ser incorporado ao óleo flavorizante. O agente refrigerante pode ser qualquer um de uma ampla variedade de materiais. Incluídos entre esses materiais estão carboxamidas, mentol, acetais, dióis e misturas desses itens. Agentes refrigerantes preferenciais da presente invenção incluem os agentes p-mentano carboxamida como N-etil-p-mentano-3-carboxamida, (conhecido comercialmente como "WS-3") e misturas dos mesmos, e mentona glicerina acetal (conhecida comercialmente como "MGA"). Agentes refrigerantes adicionais adequados para a presente invenção são apresentados no documento WO 97/06695.

As composições da presente invenção podem incluir, ainda, ingredientes fitoterápicos como extratos de camomila, cortiça, melissa, alecrim e sálvia. Estes e alguns dos componentes flavorizantes derivados de ervas, acima mencionados (como timol), podem ser incluídos em teores suficientes para fornecer uma contribuição ao sabor ou podem ser adicionados em teores mais altos, como 1% ou mais, para fornecer um efeito terapêutico maior.

Os agentes adoçantes que podem ser usados incluem sacarose, glicose, sacarina, sucralose, dextrose, levulose, lactose, manitol, sorbitol, frutose, maltose, xilitol, sais de sacarina, taumatina, aspartame, D-triptofano, diidrochalconas, acessulfame e sais de ciclamato, especialmente ciclamato sódico, sucralose e sacarina sódica, bem como misturas dos mesmos. Uma composição contém, de preferência, de cerca de 0,1% a cerca de 3% destes agentes, com mais preferência de cerca de 0,1% a cerca de 1%.

As composições podem incluir, também, pigmentos usuais, corantes e opacificantes, como dióxido de titânio.

Aprecia-se que ao selecionar os componentes da lista acima, os componentes escolhidos estejam quimicamente e fisicamente compatíveis entre si.

A natureza da presente invenção será entendida com referência a alguns exemplos não-limitadores.

Exemplos 1 a 3 - Pastas dentais de acordo com a invenção

	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
	%	%	%
Água purificada	37,43	31,11	38,13
Óxido de zinco (USP 1)	1,20	0,80	0,80
Fluoreto de sódio	0,32	0,32	0,32
Sacarina sódica	0,30	0,45	0,30
Sorbitol (70%)	31,00	31,00	31,00
Glicerina	4,75	4,75	4,75
Sílica hidratada amorfa	15,00	21,00	15,00
Natrosol 250M (hidróxi etil celulose)	0,50	1,35	0,50
Goma de Xantana (Keltrol 1000)	1,00	0,70	1,00
Carbonato de sódio	0,50	0	0,40
Carbonato de potássio	0	0,52	0
Lauril sulfato de sódio 28%	7,00	7,00	7,00
Sabor	1,00	1,00	0,80
Total	100,00	100,00	100,00
Razão molar entre carbonato (íon) e zinco	0,32	0,38	0,38

O óxido de zinco foi adicionado à água purificada e disperso.

- 5 O fluoreto de sódio e sacarina sódica foram dissolvidos na dispersão com a mistura completa e, então, com a mistura completa a vácuo, os seguintes conjuntos de ingredientes foram adicionados por vez: (i) sorbitol e glicerina; (ii) sílica hidratada amorfa, goma de xantana, hidróxi etil celulose e mistura de carbonato de sódio sendo continuada até a formação de uma pasta lisa;
- 10 (iii) lauril sulfato de sódio e óleos flavorizantes.

O Exemplo 4 abaixo é uma formulação de enxaguatório bucal de acordo com a invenção. A razão molar entre carbonato (íon) e zinco é 0,32.

	%
Água purificada	q.s.
Etanol 96% EP	9,23
Glicerina	23,00
Sabor	0,13
Natrosol 250M	0,05
Sacarina	0,02
COR	0,0008
Ácido cítrico anidro	0,00022
Benzoato de Sódio	0,00010
Sorbato de potássio	0,00010
Óxido de zinco	0,12
Carbonato de sódio	0,05

O enxaguatório bucal é preparado da seguinte forma:

- Adicionar à água purificada (~ 5% do total), benzoato de sódio, sorbato de potássio, ácido cítrico e colorantes. Misturar completamente e dissolver para formar uma pré-mistura corante.

- Misturar junto, água (aproximadamente 55% do total), etanol e glicerina e, então, adicionar Natrosol 250M (hidróxi etil celulose), flavorizante, carbonato de sódio e sacarina sódica. Misturar completamente até que os sólidos sejam totalmente dissolvidos. Adicionar a pré-mistura corante e o óxido de zinco. Adicionar a água restante (aproximadamente 40% do total) e misturar completamente.

O Exemplo 5 é uma formulação de goma para mascar de acordo com a invenção. Esta tem uma razão molar entre carbonato (íon) e zinco de 0,25 e é preparada da seguinte forma:

- Aquecer a base de goma até o ponto de amolecimento a 57°C (+/- 5°), garantindo que a temperatura seja mantida abaixo de 70°C. Adicionar sorbitol, xilitol, licasin, manitol, glicerina, óxido de zinco, carbonato de potássio, dióxido de titânio, flavorizante, mentol, sucralose, acessulfame-K e hexametáfosfato de sódio.

Misturar todos os ingredientes com uma lâmina misturadora adequada, mantendo uma temperatura na faixa de 44 – 48°C. Enrolar a polpa da goma até a espessura correta e cortar em pedaços. A polpa da goma é depois seca, revestida, seca e finalmente encerada. Esta deve ser armazenada em um recipiente hermético.

5

Ingrediente	%
Sorbitol	13,5
Base de goma Nova	36,5
Xilitol	20
Licasin	6
Manitol	1,5
Óxido de zinco	1,2
Carbonato de potássio	0,5
Glicerina	6
Dióxido de titânio	0,15
Hexametáfosfato de sódio (Glass H) ¹	7,5
Sabor	6,5
Mentol SD	0,5
Sucralose	0,07
Acessulfame-K	0,08

¹ Um polifosfato linear produzido pela FMC Corporation tendo uma cadeia de PO₃ com comprimento médio de aproximadamente 21.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição bucal, caracterizada pelo fato de compreender:
 - a) de 0,1% a 5% de óxido de zinco;
 - b) de 0,1% a 5% de uma fonte de íons carbonato selecionada
- 5 a partir de metal alcalino, carbonatos e bicarbonatos de amônio; e
 - c) um veículo aceitável para uso bucal;sendo que a razão molar entre íons carbonato e íons de zinco é de cerca de 0,05:1 a cerca de 1:1.
2. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de estar sob a forma de uma pasta dental aquosa tendo
- 10 um pH de cerca de 6 a cerca de 9,5.
3. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a fonte de íons carbonato é selecionada a partir de carbonato de sódio e carbonato de potássio.
- 15 4. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que a fonte de íons carbonato é carbonato de potássio.
5. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende de 0,4 a 1,2%, em peso, de óxido de zinco.
- 20 6. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a razão molar entre íons carbonato e íons de zinco é de cerca de 0,1:1 a cerca de 0,7:1.
7. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que a razão molar entre íons carbonato e íons de zinco
- 25 é de cerca de 0,15:1 a cerca de 0,45:1.
8. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de cerca de 7,5 a cerca de 8,5.
9. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de estar sob a forma de uma pasta dental e compreender
- 30 de 20% a 65% de água total.
10. Composição bucal, de acordo com a reivindicação 9, carac-

terizada pelo fato de que compreende de 30% a 55% de água total.

11. Composição bucal sob a forma de uma pasta dental, caracterizada pelo fato de que compreende:

- a) de 0,4% a 1,2% de óxido de zinco;
 - 5 b) de 0,1% a 5% de uma fonte de íons carbonato selecionada a partir de metal alcalino, carbonatos e bicarbonatos de amônio; e
 - c) um veículo aceitável para uso bucal incluindo de 20% a 65% de água total, em peso da composição bucal;
- sendo que a razão molar entre íons carbonato e íons de zinco é de cerca de
- 10 0,15:1 a cerca de 0,45:1.

RESUMO

Patente de Invenção "**COMPOSIÇÕES BUCAIS DE ZINCO**".

5 A presente invenção refere-se a uma composição bucal que compreende, em um veículo aceitável para uso bucal, de 0,1% a 5% de óxi-
do de zinco e de 0,1% a 5% de uma fonte de íons carbonato selecionada a
partir de metal alcalino, carbonatos e bicarbonatos de amônio. A razão mo-
lar entre íons carbonato e íons de zinco é de 0,05:1 a 1:1. A composição
tem boa eficácia antiplaca e sabor agradável. As composições preferenciais
são pastas dentais.