



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

(21) BR 102014025902-3 A2

(22) Data do Depósito: 17/10/2014

(43) Data da Publicação: 24/05/2016

(RPI 2368)



(54) **Título:** COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO

(51) **Int. Cl.:** A61K 8/21; A61Q 11/00

(52) **CPC:** A61K 8/21; A61Q 11/00; A61K 2800/413

(73) **Titular(es):** UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JULIO DE MESQUITA FILHO, FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - UFSCAR

(72) **Inventor(es):** ALBERTO CARLOS BOTAZZO DELBEM, EMERSON RODRIGUES DE CAMARGO, JULIANO PELIM PESSAN, MARCELLE DANELON

(74) **Procurador(es):** FABÍOLA DE MORAES SPIANDORELLO

(57) **Resumo:** RESUMO COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO A invenção descreve uma composição de dentifrício fluoretado que compreende a associação sinérgica de um agente fluoretado entre 1.000 a 1.500 ppm F e fosfatos inorgânicos e/ou orgânicos nanoparticulados, provendo um dentifrício com flúor na forma iônica ou não, tornando a fórmula estável e com baixo custo de produção. Esta fórmula apresenta as seguintes características: antidesmineralizante, que em contato com o esmalte, reduz a perda de cálcio e fosfato durante o processo de desmineralização; remineralizadora, promovendo a deposição de cálcio e fosfatos em esmalte parcialmente desmineralizado em lesões de cárie não cavitadas; e antierosiva, reduzindo o desgaste dental decorrente de exposição a ácidos de origem não bacteriana, associado a forças de abrasão e atrição.

COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO

CAMPO DA INVENÇÃO

[01] A presente invenção descreve uma composição de dentifrício fluoretado. Mais especificamente compreende a associação sinérgica de um agente fluoretado entre 1.000 a 1.500 ppm F e fosfatos inorgânicos e/ou orgânicos nanoparticulados com ação antidesmineralizante que, em contato com os minerais do esmalte, impede a perda de cálcio e fosfato durante o processo de desmineralização, provendo um dentifrício com flúor na forma iônica ou não, tornando a formulação estável e com baixo custo de produção.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[02] Os dentifrícios fluoretados comerciais são efetivos no controle da cárie dentária, porém apresentam uma capacidade limitada em reduzir a erosão e abrasão dentária [(Magalhães AC, Rios D, Delbem ACB, Buzalaf MAR, Machado MAAM. Influence of fluoride dentifrice on brushing abrasion of eroded human enamel: an in situ/ex vivo study. *Caries Res* 2007; 41: 77-79) e (Ponduri S, Macdonald E, Addy M. A study in vitro of the combined effects of soft drinks and tooth brushing with fluoride toothpaste on the wear of dentine. *Int J DentHyg* 2005; 3: 7-12)], bem como na redução da sensibilidade dentinária.

[03] O documento PI0801811, do mesmo titular, descreve uma formulação dentifrícia com reduzida concentração de flúor (500 ppm F) associada com uma fonte de fosfato (Trimetafosfato de sódio - TMP) na concentração de 1%, ou uma fonte de cálcio e fosfato (glicerofosfato de cálcio - CaGP) na concentração de 0,25%.

[04] As composições dentifrícias do estado da técnica apresentam cálcio e fosfato associado ao flúor, em concentração acima de 1000 ppm F, porém não apresentam maior efetividade e apresentam problemas na formulação que encarecem ou inviabilizam sua produção comercial devido ao fato dos elementos associados na formulação reagirem

com o flúor.

[05] Dessa forma, é objeto da presente invenção uma composição de dentifrício fluoretado que associa fosfatos inorgânicos e/ou orgânicos nanoparticulados ao fluoreto, ficando os fosfatos insolúveis na formulação, não reagindo com o flúor, mas apresentando uma ação durante sua utilização, permitindo a utilização de diferentes fontes de flúor que pode prover produtos com flúor na forma iônica ou não, tornando a formulação estável e com baixo custo de produção, de fácil manufatura e sem inclusão de outros elementos ou embalagens especiais para manter a efetividade do produto.

SUMÁRIO

[06] A invenção descreve uma composição de dentifrício fluoretado que diminui a perda mineral do esmalte sadio e aumenta a remineralização de lesões de cárie não cavitadas pré-existentes em maior grau que as formulações do estado da técnica com a mesma concentração de fluoreto. Em acréscimo, esta formulação é capaz de reduzir ou eliminar a sensibilidade dentária quando utilizada diariamente, apresentando também efeito contra o desgaste dental erosivo.

[07] A invenção descreve uma composição de dentifrício fluoretado que associa de forma sinérgica um agente fluoretado (entre 1.000 a 1.500 ppm) e fosfatos inorgânicos e/ou orgânicos nanoparticulados que ficam insolúveis na mistura e, portanto, não reagindo com o flúor.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[08] A composição de dentifrício fluoretado, objeto da presente invenção, compreende entre 4,0 a 50,0% de agentes abrasivos, entre 20,0 a 65,0% de umectantes, entre 0,5 a 7,0% de aglutinantes, entre 1,0 a 6,0% de tensoativos, entre 0,01 a 0,5% de conservantes, agente fluoretado entre 1.000 a 1.500 ppm F e fosfatos orgânicos e/ou inorgânicos nanoparticulados com ação antidesmineralizante na concentração de 0,05 a 3,0%.

[09] O agente abrasivo é preferentemente selecionado dentre carbonato de cálcio, pirofosfato de cálcio, sílica abrasiva e/ou espessante.

[010] O umectante é selecionado dentre sorbitol, glicerina, polietilenoglicol, isolados ou em associação.

[011] O aglutinante é selecionado dentre carboximetilcelulose, goma xantana, sílica espessante, isoladamente ou em associação.

[012] O tensoativo é selecionado dentre betaínas, preferencialmente lauril sulfato de sódio.

[013] O conservante é selecionado dentre metilparabeno, propilparabeno ou a mistura destes.

[014] O agente fluoretado é selecionado dentre monofluorofosfato de sódio, tetrafluoreto de titânio, fluoreto estanoso, fluoreto de amina, sendo preferencialmente fluoreto de sódio.

[015] O agente fluoretado apresenta pH entre 6,3 a 7,7.

[016] O fosfato inorgânico compreende o uso de trimetafosfato de sódio (TMP) e hexametafosfato de sódio (HMP), sozinhos ou em associação.

[017] O fosfato orgânico compreende Glicerofosfato de Cálcio (CaGP), preferentemente na concentração de 0,05 a 1,0%.

[018] Opcionalmente a composição apresenta entre 0,25 a 2,0% de um agente antiplaca selecionado dentre clorexidina e cloreto de cetilpiridíneo.

[019] Opcionalmente, a formulação do dentifrício apresenta agentes branqueadores e dessensibilizantes.

[020] Opcionalmente podem ser incorporados íons de ferro, zinco, estanho, titânio, alumínio e/ou cobre.

[021] A associação dos fosfatos inorgânicos e/ou orgânicos nanoparticulados ao fluoreto provê um sinergismo, sendo que os fosfatos ficam insolúveis na formulação, não reagindo com o flúor, mas apresentando uma ação durante sua utilização, permitindo a utilização de

diferentes fontes de flúor que pode prover produtos com flúor na forma iônica ou não, tornando a formulação estável e com baixo custo de produção, de fácil manufatura e sem inclusão de outros elementos ou embalagens especiais para manter a efetividade do produto.

[022] A formulação objeto da presente invenção pode ser utilizada em outros produtos da área odontológica, tal como soluções para bochechos, pastas profiláticas, géis, espumas ou vernizes para aplicação tópica profissional ou de uso caseiro.

[023] Os fosfatos orgânicos e/ou inorgânicos na forma micrométrica apresentam a habilidade de adsorver ao esmalte [(McGaughey C, Stowell EC. Effects of polyphosphates on the solubility and mineralization of HA: relevance to a rationale for anticaries activity. *J Dent Res* 1977; 56:579-587) e (Van Dijk JW, Borggreven JM, Driessens FC. The effect of some phosphates and a phosphonate on the electrochemical properties of bovine enamel. *Arch Oral Biol* 1980; 25:591-595)], formando uma película capaz de reter fluoreto e cálcio em sua estrutura [(Danelon M, Takeshita EM, Peixoto LC, Sasaki KT, Delbem AC. Effect of fluoride gels supplemented with sodium trimetaphosphate in reducing demineralization. *Clin Oral Investig*. 2013; DOI 10.1007/s00784-013-1102-1104) e (Manarelli MM, Delbem AC, Lima TM, Castilho FC, Pessan JP. In vitro Remineralizing Effect of Fluoride Varnishes Containing Sodium Trimetaphosphate. *Caries Research* 2014 Feb 12;48(4):299-305)].

[024] A redução do tamanho das partículas mostrou ser mais efetiva do que aumentar a concentração de fosfato na formulação [Danelon M. *Efeito de dentifrícios fluoretados e suplementados com nanopartículas de trimetafosfato de sódio sobre a desmineralização, remineralização e erosão dentária*. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araçatuba. 2014, 162 f.].

[025] Como exemplo, o trimetafosfato de sódio nanométrico adsorvido no esmalte foi mais reativo e reteve uma maior quantidade de

Ca^{2+} e CaF^+ em sua estrutura carregada negativamente. Em situações de desafio cariogênico (pH ácido), estas ligações se quebram, liberando Ca^{2+} e CaF^+ , os quais saturam o meio e tomam parte em uma série de eventos que formarão espécies com alto coeficiente de difusão (CaHPO_4^0 e HF^0) para o interior do esmalte, de forma semelhante à descrita para o fosfato de cálcio fosfopeptídeo amorfo (CPP-ACP) [Cochrane HJ, Saranathan S, Cai F, Cross KJ, Reynolds EC. Enamel subsurface lesion remineralisation with casein phosphopeptidestabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride. *Caries Res* 2008;42(2):88-97].

[026] Os fosfatos nanoparticulados apresentam uma elevada proporção de área de superfície para o volume, bem como maior porcentagem de átomos na superfície em comparação com as partículas de maior dimensão, o que os torna mais reativos. Assim, há maior reatividade e retenção de Ca^{2+} e CaF^+ na estrutura do trimetafosfato de sódio nanoparticulado.

[027] O glicerofosfato de cálcio também apresenta capacidade de adsorção à superfície da estrutura dental nos mesmos sítios de ligação que o TMP e HMP [Zaze ACF, Dias AP, Sasaki KT, Delbem ACB. The effects of low-fluoride toothpaste supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization. *Clinical Oral Investigations* 2013; doi: 10.1007/s00784-013-1140-y], e seu efeito está diretamente ligado à disponibilização de cálcio e fosfato para o meio bucal, levando a um aumento na atividade iônica, principalmente das espécies neutras (CaHPO_4^0 e HF^0) [(Amaral JG, Sasaki KT, Martinhon CC, Delbem ACB. Effect of low-fluoride dentifrices supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization in situ. *American Journal of Dentistry* 2013; 26: 75-80) e (Zaze ACF, Dias AP, Sasaki KT, Delbem ACB. The effects of low-fluoride toothpaste supplemented with calcium glycerophosphate on enamel demineralization. *Clinical Oral Investigations* 2013; doi: 10.1007/s00784-013-1140-y)].

[028] Os fosfatos orgânicos e/ou inorgânicos nanoparticulados representam uma dupla função na formulação do dentífrico. Por um lado, originam uma solução altamente supersaturada com respeito aos íons cálcio, fosfato e flúor no meio (interface biofilme dentário e esmalte dentário) e conseqüente paralisação do processo de desmineralização do esmalte. Nessas condições, ocorre a precipitação de fluorapatita, fluoreto de cálcio, hidroxiapatita, fosfato de cálcio amorfo e outros fosfatos de cálcio, que é fase de remineralização do esmalte.

[029] A fase de remineralização do esmalte, segunda função exercida pelos fosfatos orgânicos e/ou inorgânicos nanoparticulados, envolve a difusão de íons cálcio, fosfato e flúor para o interior de lesões incipientes, seguido pela precipitação de fosfato de cálcio. Os fosfatos inorgânicos (TMP e HMP) e orgânicos (CaGP) manométricos produzem uma grande atividade iônica de espécies com carga neutras (CaHPO_4^0 e HF^0), aumentando a capacidade remineralizadora do dentífrico fluoretado (aumentando a difusão e precipitação de fosfato de cálcio e fluoreto), principalmente em profundidade na estrutura dental, diferentemente do que ocorre quando só há fluoreto no dentífrico, que a remineralização ocorre na região mais superficial, permanecendo uma lesão na região mais interna na estrutura do esmalte (esmalte ou dentina).

[030] Exemplos de formulações do dentífrico fluoretado objeto da presente invenção.

TABELA 1. Fórmula do creme dental com agente fluoretado 1100 ppm F e trimetafosfato de sódio nanoparticulado.

	%
Carboximetilcelulose	1,7000
Glicerina vegetal	26,6000
Água desmineralizada	55,5774
Fluoreto de sódio	0,2431
Metil-p-OH-benzoato de sódio	0,0800
Sacarina sódica	0,1000
Trimetafosfato de sódio nanoparticulado	3,0000

Sílica Abrasiva – Tixosil 73	10,0000
Dióxido de titânio	0,5000
Essência Menta	0,5000
Lauril sulfato de sódio	1,7000
TOTAL	100,00

TABELA 2. Formulação do gel dental com agente fluoretado 1100 ppm F e hexametáfosfato de sódio nanoparticulado.

	%
Carboximetilcelulose	0,9000
Glicerina vegetal	35,0000
Sorbitol 70%	34,8453
Água desmineralizada	17,2816
Fluoreto de sódio	0,2431
Metil-p-OH-benzoato de sódio	0,0800
Sacarina sódica	0,1000
Hexametáfosfato de sódio nanoparticulado	0,2500
Sílica Abrasiva – Tixosil 73	3,0000
Sílica espessante – Tixosil 43	6,0000
Essência Menta	0,5000
Corante Azul Bleu LCW-Sol 1%	0,1000
Lauril sulfato de sódio	1,7000
TOTAL	100,00

[031] Dados preliminares evidenciam uma redução na produção dos carboidratos solúveis e insolúveis, indicando uma redução na atividade microbiana entre 23,0% a 45,0%, dependendo da concentração de fluoreto e fosfato na formulação.

[032] O dentifrício fluoretado, objeto da presente invenção, com 3,0% de trimetáfosfato de sódio manométrico, reduziu a perda mineral em aproximadamente 44,0% quando comparado ao trimetáfosfato de sódio micrométrico.

[033] A associação do trimetáfosfato de sódio nanométrico com o fluoreto aumentou em aproximadamente 75% o fluoreto incorporado no esmalte do dente quando comparado ao trimetáfosfato de sódio micrométrico.

[034] A capacidade de remineralização foi 66% maior com o trimetafosfato de sódio nanométrico quando comparado ao trimetafosfato de sódio micrométrico.

[035] O processo de fabricação de dentifrício fluoretado na forma de creme ou gel compreende em uma primeira etapa na mistura e homogeneização, em separado, do aglutinante e do umectante. Em seguida, é solubilizada a sacarina sódica em 20% de água e acrescentada à mistura contendo o aglutinante e o umectante, bem como o conservante. O fluoreto de sódio é solubilizado em 20,0% de água e acrescentado à mistura. Em seguida é solubilizado o fosfato orgânico e/ou inorgânico nanoparticulado e acrescentado à mistura, sendo homogeneizada até a total isenção de grumos na mistura total. Em uma segunda fase do processo, à mistura é acrescentado o agente abrasivo e os flavorizantes e/ou saborizantes, e em seguida é homogeneizada a mistura até a total isenção de grumos, sendo adicionado o tensoativo, preferencialmente à vácuo.

REIVINDICAÇÕES:

1. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO **caracterizado por** compreender entre 4,0 a 50,0% de agentes abrasivos, entre 20,0 a 65,0% de umectantes, entre 0,5 a 7,0% de aglutinantes, entre 1,0 a 6,0% de tensoativos, entre 0,01 a 0,5% de conservantes, agente fluoretado entre 1.000 a 1.500 ppm F e fosfatos orgânicos e/ou inorgânicos nanoparticulados com ação antidesmineralizante na concentração de 0,05 a 3,0%.
2. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do agente fluoretado ser selecionado dentre fluoreto de sódio, monofluorofosfato de sódio, tetrafluoreto de titânio, fluoreto estanoso, fluoreto de amina, com pH entre 6,3 a 7,7.
3. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do fosfato inorgânico compreender a incorporação de trimetafosfato de sódio (TMP) e hexametafosfato de sódio (HMP), sozinhos ou em associação.
4. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do fosfato orgânico compreender glicerofosfato de cálcio (CaGP), preferentemente na concentração de 0,05 a 1,0%.
5. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do agente abrasivo ser preferentemente selecionado dentre carbonato de cálcio, pirofosfato de cálcio, sílica abrasiva e/ou espessante.
6. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do umectante ser selecionado dentre sorbitol, glicerina, polietilenoglicol, isolados ou em associação.
7. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do aglutinante ser

selecionado dentre carboximetilcelulose, goma xantana, sílica espessante, isoladamente ou em associação.

8. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do tensoativo ser selecionado dentre betaínas, preferencialmente lauril sulfato de sódio.
9. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato do conservante ser selecionado dentre metilparabeno, propilparabeno ou a mistura destes.
10. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de opcionalmente apresentar entre 0,25 a 2,0% de um agente antiplaca selecionado dentre clorexidina e cloreto de cetilpiridíneo.
11. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de opcionalmente apresentar agentes branqueadores e desensibilizantes.
12. COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de opcionalmente serem incorporados íons de ferro, zinco, estanho, titânio, alumínio e/ou cobre.

RESUMO

COMPOSIÇÃO DE DENTIFRÍCIO FLUORETADO

A invenção descreve uma composição de dentifrício fluoretado que compreende a associação sinérgica de um agente fluoretado entre 1.000 a 1.500 ppm F e fosfatos inorgânicos e/ou orgânicos nanoparticulados, provendo um dentifrício com flúor na forma iônica ou não, tornando a formulação estável e com baixo custo de produção. Esta formulação apresenta ações: antidesmineralizante, que em contato com o esmalte, reduz a perda de cálcio e fosfato durante o processo de desmineralização; remineralizadora, promovendo a deposição de cálcio e fosfatos em esmalte parcialmente desmineralizado em lesões de cárie não cavitadas; e antierosiva, reduzindo o desgaste dental decorrente de exposição a ácidos de origem não bacteriana, associado a forças de abrasão e atrição.