



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

(21) **PI0705195-6 A2**



★ B R P I 0 7 0 5 1 9 5 A 2 ★

(22) Data de Depósito: 01/11/2007
(43) Data da Publicação: 23/06/2009
(RPI 2007)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 8/21 (2009.01)
A61K 8/24 (2009.01)
A61Q 11/00 (2009.01)

(54) Título: **FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA
ACIDULADA COM BAIXA CONCENTRAÇÃO DE
FLÚOR E SEU USO**

(73) Titular(es): Fundação de Amparo À Pesquisa do Estado de
São Paulo, Universidade de São Paulo - USP

(72) Inventor(es): Alberto Carlos Botazzo Delbem, Fabiano Vieira
Vilhena., Marília Afonso Rabelo Buzalaf

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA
ACIDULADA COM BAIXA CONCENTRAÇÃO DE FLÚOR E SEU
USO. A presente invenção provê uma formulação dentifricia "líquida"
(gel fluido) com baixa concentração de flúor e pH reduzido, de forma a
aumentar a eficácia do produto no controle da cárie dentária e diminuir
o risco de ocorrência da fluorose dentária.

“FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA ACIDULADA COM BAIXA CONCENTRAÇÃO DE FLÚOR E SEU USO”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê uma formulação dentifrícia

5 “líquida” (gel fluido) com baixa concentração de flúor e pH reduzido, de forma a aumentar a eficácia do produto no controle da cárie dentária e diminuir o risco de ocorrência da fluorose dentária.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O declínio na prevalência da cárie dentária nas últimas

10 décadas tem sido atribuído ao amplo uso do flúor (F).

O flúor, um insumo farmacêutico, é sem dúvida um grande colaborador dos profissionais de saúde bucal, pois sua possibilidade preventiva contra as cáries e sua utilização em larga escala beneficia milhões de pessoas.

15 Segundo o autor Ogaard (OGAARD, B.: CaF_2 formation: cariostatic properties and factors of enhancing the effect. *Caries Res.*, v. 35, n. 1, p. 40-4, 2001), a interação entre o íon flúor e os tecidos duros dentais é intensamente investigada, desde que pesquisas com flúor foram iniciadas na década de 1940. Segundo sua publicação, o flúor é

20 incorporado dentro da estrutura sólida do dente, e dessa maneira um mineral mais estável e menos solúvel é produzido. Em baixas concentrações o flúor pode se adsorver na superfície dos cristais e estabilizar a estrutura mineral. Em altas concentrações, o fluoreto de cálcio (CaF_2) é formado, o qual age como um reservatório que libera

25 flúor durante o desafio cariogênico (desmineralização do dente provocada pelos ácidos das bactérias causadoras da cárie dentária).

Contudo, a continuidade do uso do flúor em ações de saúde pública necessita cada vez mais atenção, pois o risco de ocorrência de fluorose dentária pode chegar a níveis inaceitáveis (Narvai P. C.: Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva* 5 2000; 5(2): 381-392.).

A fluorose é um distúrbio decorrente da intoxicação crônica pelo flúor, quando ingerido em excesso durante o período de formação dos dentes. De caráter *dose-dependente*, o aspecto clínico da fluorose está diretamente relacionado à quantidade de flúor absorvido pelo 10 indivíduo, podendo variar desde linhas brancas finas até um esmalte opaco e de aspecto calcáreo, que pode se fraturar após a erupção e/ou se pigmentar. Uma vez que a fluorose ocorre durante a amelogênese, a idade de risco para a dentição permanente é de 11 meses a sete anos de idade (BURT, B. A.: The changing patterns of systemic fluoride intake. 15 *J. Dent Res.* May;71(5):1228-37, 1992; BUZALAF, M. A. R.; CURY, J. A.; WHITFORD, G. M.: Fluoride exposures and dental fluorosis: a literature review. *Rev Fac Odontol Bauru*, v.9, n.1/2, p.1-10, 2001; AXELSSON, T. S. et al., Effect of combined caries-preventive methods: a systematic review of controlled clinical trials. *Acta Odontol Scand* 62(3):163-9, 20 2004).

Um dos fatores atribuídos ao desenvolvimento da fluorose é o uso precoce de dentifrícios fluoretados, e conseqüentemente a sua ingestão pela população infantil. (OSUJI, O. O.; NIKIFORUK, G.; LEAKE, J. L.: A review of differential diagnosis of dental fluorosis and 25 non-fluoride enamel defects. *J Can Dent Assoc.*; 54(10):743-7, 1988; MILSOM, K.; MITROPOULOS, C. M.: Enamel defects in 8-year-old children in fluoridated and non-fluoridated parts of Cheshire. *Caries*

- Res., v. 24, n. 4, p. 286-9, 1990; EVANS, R. W.; STAMM, J. W.: Dental fluorosis following downward adjustment of fluoride in drinking water. *J Public Health Dent*, 51(2):91-8, 1991; MASCARENHAS, A. K.; BURT, B. A.: Fluorosis risk from early exposure to fluoride toothpaste. *Community Dent Oral Epidemiol*; 26(4):241-8 1998; PEREIRA, A. C. et al., Dental caries and fluorosis prevalence study in a nonfluoridated Brazilian community: trend analysis and toothpaste association. *ASDC J. Dent. Child.*, v. 67, n. 2, p. 132-5, 2000; MASCARENHAS A. K. Risk factors for dental fluorosis: a review of the recent literature. *Pediatr Dent*, 22:269-77; 2000; BUZALAF, M. A. R.; CURY, J. A.; WHITFORD, G. M. Fluoride exposures and dental fluorosis: a literature review. *Rev Fac Odontol Bauru*, v.9, n.1/2, p.1-10, 2001; LIMA, Y. B. O.; CURY, J. A. Ingestão de flúor por crianças através da água e dentifício. *Rev Saúde Publ*, v. 35, n..6, p. 576-81, dez. 2001.
- 15' Dentifícios com concentrações de flúor de 1.000 ppm contêm 1,0 mg F/g. Em crianças com menos de seis anos de idade, a quantidade média de dentifício por escovação é em torno de 0,55 g (RICHARDS, A.; BANTING, D. W. Fluoride toothpastes. In: Fejerskov, O.; Ekstrand, J.; Burt, B.A. eds. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen, Munksgaard, 1996, p. 328-46), correspondendo a uma exposição de flúor de 0,55 mg. Uma média de 48% desta quantidade é ingerida por crianças de 2 a 3 anos de idade, 42% por crianças de 4 anos de idade e 34% por crianças de 5 anos de idade (BARNHART, W. E. et al., Dentifrice usage and ingestion among four age groups. *J. dent. Res.*, v. 53, n. 6, p. 1317-22, 1974; RICHARDS, A.; BANTING, D. W. Fluoride toothpastes. In: FEJERSKOV, O.; EKSTRAND, J.; BURT, B.A. eds. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen, Munksgaard, 1996, p. 328-46).
- 20
- 25

Assumindo que as médias dos pesos corporais são de 15, 18 e 20 Kg, respectivamente, a ingestão de dentifrício de uma única escovação é de 0,018, 0,013 e 0,009 mg/Kg/dia, respectivamente. Assim, é evidente que a escovação aumenta substancialmente a exposição ao flúor, particularmente em crianças de 2 a 3 anos de idade, e de maneira especial, se as crianças escovam os dentes mais do que uma vez por dia.

Um estudo realizado por Lima e Cury (LIMA, Y. B. O.; CURY, J. A.: Ingestão de flúor por crianças através da água e dentifrício. *Rev Saúde Publ*, v. 35, n.6, p. 576-81, dez. 2001) com crianças brasileiras de 20 - 30 meses de idade residentes em áreas com água fluoretada mostrou que as mesmas atingiram em média 0,09 mg de F/Kg/dia, tendo a dieta contribuído com 45% e o dentifrício com 55%, deste modo excedendo a dose limite que fica entre 0,05 a 0,07 mg de F/Kg/dia. O estudo de Almeida e colaboradores (ALMEIDA, B. S.; CARDOSO, V. E. S.; BUZALAF, M. A. R. Fluoride ingestion from toothpaste and diet in 1-3-year-old Brazilian children. *Comm Dent Oral Epidemiol* 2007 Feb;35(1):53-63) também com crianças brasileiras entre um e três anos, encontrou uma ingestão diária total de flúor pela dieta e dentifrício de 0,13 mg/Kg peso corporal, sendo que o dentifrício contribuiu com 80% desta dose.

Medidas para reduzir a ingestão de flúor pelas crianças são necessárias, pois desde que o dentifrício passou a ter flúor em sua composição, o mesmo deixou de ter apenas a função cosmética, e assumiu a função terapêutica (NARVAI, P. C.: Cárie dentária e flúor: uma relação do século XX. *Ciência & Saúde Coletiva* 2000; 5(2): 381-392.); CURY, J. A. O uso do flúor e controle da cárie como doença. In:

- BARATIERI, L. N. et al., *Odontologia restauradora: fundamentos e possibilidades*. São Paulo, Ed. Santos, 2001. Cap.2, p. 31-68;
- FELDENS, E. G. et al., Avaliação da utilização de dentifrícios fluoretados por crianças de 2 a 5 anos de idade de três escolas de Porto Alegre. *J Bras Odontopediatr Odontol Bebê*, v.4, n. 21, p.375-82, 2001.

O dentifrício como agente terapêutico deve ser dosado como todos os medicamentos.

- Qualquer estratégia a ser pesquisada deve levar em consideração tanto a efetividade anticárie quanto o risco à fluorose.
- 10 Duas estratégias têm sido indicadas para diminuir a ingestão de flúor a partir do dentifrício sem perder a sua eficácia: medidas na redução da quantidade de dentifrício dispensado na escova e a redução da quantidade de F no dentifrício.

- Uma alternativa para se reduzir e dosar a quantidade de dentifrício dispensada na escova é a técnica transversal de aplicação do dentifrício (VILLENA, R. S. An investigation of the transverse technique of dentifrice application to reduce the amount of fluoride dentifrice for young children. *Ped Dent*, v.22, n. 4, p. 312-7, 2000). Esta técnica consiste em posicionar o tubo de dentifrício em posição perpendicular
- 15
- 20 ao longo eixo da escova, passar no centro da ponta ativa do instrumento, uma quantidade de dentifrício correspondente a, no máximo, metade da largura da ponta ativa. Essa quantidade equivale a um grão de ervilha pequena, que é suficiente para a finalidade.

- Para as crianças menores de quatro anos, sugere-se a
- 25 “técnica da tampa”, a qual consiste em, com a bisnaga fechada, pressionar levemente o tubo de modo a que fique retida, na parte interna da tampa (seja ela rosqueável ou não) uma pequena quantidade

de pasta. Então, abre-se o tubo e pressiona se aponta ativa da escova contra parte interna da tampa de modo a transferir para escova a pequena quantidade de pasta ali retida.

Outra solução encontrada para o problema de dosagem do dentifrício (VILHENA, F. V.; SALES PERES, S. H. C.; BASTOS, J. R. M., Proposta de um novo kit para armazenamento e distribuição de escovas de dente e dentifrício para escolares. *Odontologia e Sociedade*, v .6, n. 1, p 53, 2004) preconiza o uso de dentifrício líquido através da “técnica da gota” para as ações de higiene bucal coletiva. Silva e colaboradores compararam os dentifrícios na forma de pasta e os dentifrícios na forma líquida, e concluíram que o dentifrício líquido estudado previne 13,1% mais lesões de cárie interproximal, do que a pasta de dente tradicional. (SILVA, M. F. A. et al. The effect of a triclosan/copolpolymer/fluoride liquid dentifrice on interproximal enamel remineralization and fluoride uptake. *J Am Dent Assoc* v.135, p. 1023 – 1029, 2004). O termo “dentifrício líquido” não é um líquido como a água, e sim menos viscoso do que os géis tradicionais.

Outra técnica adotada para se reduzir a ingestão de flúor a partir do dentifrício é a redução da concentração de flúor nos mesmos. No entanto, é possível que esta possa levar a uma redução da atividade anticárie.

Muitos estudos clínicos longitudinais sobre a efetividade de dentifrícios com baixas concentrações de flúor têm sido realizados. Alguns deles não encontraram diferenças significativas entre o dentifrício padrão (1000-1100 ppm) e os dentifrícios com baixa concentração de flúor (250-550 ppm) (FORSMAN, B. Studies on the effect of dentifrices with low fluoride content. *Community Dent Oral*

Epidemiol. 2(4):166-75, 1974; GERDIN, P. O. Studies in dentifrices, 8: clinical testing of an acidulated, nongrinding dentifrice with reduced fluorine contents. *Sven Tandlak Tidskr*, 67(5):283-97 1974); (KOCH, G.; PETERSSON, L. G.; KLING E., KLING L.: Effect of 250 and 1000 ppm fluoride dentifrice on caries. A three-year clinical study. *Swed Dent J*, 6(6):233-8, 1982).

Em contraste, as publicações de Reed (REED, M. W.: Clinical evaluation of three concentrations of sodium fluoride in dentifrices. *J Am Dent Assoc*, 87(7):1401-3, 1973) e Milsom e colaboradores (MILSOM, K.; MITROPOULOS, C. M.: Enamel defects in 8-year-old children in fluoridated and non-fluoridated parts of Cheshire. *Caries Res.*, v. 24, n. 4, p. 286-9, 1990) concluíram que os dentifrícios com baixas concentrações de flúor podem ser um pouco menos efetivos do que os dentifrícios de 1000 ppm. À primeira vista, estes resultados podem sugerir que os dentifrícios com baixa concentração de flúor são menos efetivos em termos de prevenção de cárie que o padrão 1100 ppm. Entretanto, pode ser que a concentração de flúor de 250 ppm está muito distante do padrão 1100 ppm. Uma formulação mais praticável pode ter concentrações entre 500-550 ppm (WARREN, J. J; LEVY, S. M; A review of fluoride dentifrice related to dental fluorosis. *Pediatr Dent*, 21(4):265-71, 1999).

A publicação de Saxegaard e Rolla (SAXEGAARD, E. ROLLA, G.: Fluoride acquisition on and in human enamel during topical application in vitro. *Scand. J. Dent. Res.*, v. 96, p. 523-35, 1988) revela que a formação de CaF_2 pode ser melhorada pelo aumento da concentração de flúor do agente tópico, aumentando a frequência de exposição e diminuindo o pH do agente tópico. Uma vez que a formação

de CaF_2 com pH neutro requer altas concentrações de flúor ou longo período de exposição, um agente fluoretado com baixo pH induz, imediatamente, a formação de grande quantidade de CaF_2 sobre o mineral do dente (OGAARD, B. CaF_2 formation: cariostatic properties and factors of enhancing the effect. *Caries Res.*, v. 35, n. 1, p. 40-4, 2001).

Alguns pesquisadores desenvolveram formulações de baixa concentração de flúor (550 ppm, NaF) as quais eram tão efetivas quanto o "gold-standard" Crest (1100 ppm) em termos de reduzir desmineralização e aumentar a remineralização do esmalte *in situ* (PERES, P. E. C.; DEL BEL CURY, A. A.; CURY, J. A. Avaliação *in situ* de uma formulação de dentifrício com concentração reduzida de flúor. *Pesq. Odont. Bras.*, v. 15, p. 83, 2001. (Abs A103)).

O artigo de Brighenti e colaboradores (BRIGHENTI, F. L. DELBEM, A. C. B.; BUZALAF, M. A. R.; OLIVEIRA, F. A.; RIBEIRO, D. B.; SASSAKI, K. T. In vitro evaluation of acidified toothpastes with low fluoride content. *Caries Res.* 2006;40(3):239-44) avaliou, *in vitro*, formulações de dentifrícios de baixa concentração de flúor e pH reduzido (5,5). A formulação de 550 ppm flúor e pH 5,5 teve efeito similar ao dentifrício "gold-standard", contendo 1100 ppm de flúor e pH convencional.

Um estudo com dentifrício de baixa concentração no qual a amostra foi formada por crianças pré-escolares e com dentifrício de 500-550 ppm, foi realizado por Winter e colaboradores (WINTER, G.B.; HOLT, H.D.; WILLIAMS, B.F. Clinical trial of a low fluoride toothpaste for young children. *Int. dent. J.*, v. 39, n. 4, p. 227-35, 1989). O design duplo cego comparou a efetividade de dentifrícios com 550 e 1.055 ppm

de F em crianças que tinham dois anos de idade no “baseline” pela medição dos incrementos. O incremento de cárie foi levemente mais alto (10%) no grupo que utilizou dentifrício de baixa concentração de flúor depois de três anos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Os autores concluíram que a pasta de dente com baixa
5 concentração de flúor apresentou uma atividade anticárie similar à da pasta controle.

Os dentifrícios atuais do mercado possuem uma formulação neutra (pH em torno de 7) com uma concentração de flúor variando entre 550 a 1500 ppm de flúor.
10

Assim, de forma inesperada, a Depositante desenvolveu uma formulação de dentifrício mais fluido, para que o mesmo possa ser dosado, com baixa concentração de flúor e pH reduzido.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

15 A presente invenção provê uma formulação dentifrícia “líquida” (gel fluido) com uma baixa concentração de flúor e pH reduzido, de forma a aumentar a eficácia do produto no controle da cárie dentária e diminuir o risco de ocorrência da fluorose dentária.

Em uma realização particular a formulação compreende
20 ingredientes tais como, abrasivos, por exemplo, carbonato de cálcio, pirofosfato de cálcio (o uso de carbonato ou pirofosfato é condicionado à utilização de monofluorofosfato como agente fluoretado), porém, preferencialmente sílica gel, umectantes, como, sorbitol, glicerina, polietilenoglicol e/ou misturas deles, aglutinantes como
25 carboximetilcelulose, goma xantana, sílica espessante e/ou mistura dos mesmos, tensoativos (betaínas, preferencialmente, lauril sulfato de sódio e/ou mistura deles), conservantes (metilparabeno, propilparabeno

ou mistura deles), agentes fluoretados (monofluorfosfato de sódio, tetrafluoreto de titânio, fluoreto estanoso, fluoreto de amina, preferencialmente fluoreto de sódio), agentes antiplaca (clorexidina, cloreto de cetilpiridíneo) e agentes acidulantes tais como, ácido cítrico, 5 ácido fosfórico, preferencialmente ácido ortofosfórico.

As concentrações dos agentes abrasivos podem variar de 4 a 50%, conforme o grau de abrasividade desejado. Os umectantes conforme composição da presente invenção apresentam concentrações que podem variar de 20 a 65%. Já os ingredientes aglutinantes 10 compreendem concentrações que variam de cerca de 0,5 a 7%. Os tensoativos proporcionam concentrações que podem variar de 1 a 6% da composição. As concentrações dos conservantes utilizados na composição da presente invenção podem variar entre 0,01 e 0,5%. Os agentes fluoretados adicionados a presente na composição apresentam 15 concentrações que podem variar de 0 a 750 ppm. Os agentes antiplaca demonstram concentrações que variam de 0,25 a 2% da composição total. E por se tratar de uma composição acidulada, os agentes acidulantes compreendem concentrações que garantam o pH final do produto entre 4,3 e 6,0.

20 O agente acidulante refere-se preferencialmente ao ácido ortofosfórico, podendo ainda serem empregado outros ácidos, conforme revelado anteriormente. A presença de ácido fosfórico, na presente invenção, representa uma dupla função na formulação do dentifrício, por um lado, o ácido atua diretamente na redução do pH para cerca de 25 4,5, onde essa diminuição de pH favorece a incorporação de flúor (F), cálcio (Ca) e fosfato (PO_4) pelo esmalte dentário. Ainda, a liberação de

fosfato, favorece a remineralização do esmalte dentário. Para liberação de fosfato, poderá ainda ser empregado o trimetafosfato de sódio.

A formulação, descrita pela presente invenção, apresenta uma faixa de pH acidulado que varia de cerca de 4,3 a 6,0, preferencialmente 4,5.

Quanto ao composto contendo flúor, preferencialmente é empregado o fluoreto de sódio, podendo ainda ser utilizado outro conforme já mostrado aqui. Ainda poderão serem incorporados outros íons que possam ser úteis para a estrutura dentária, como o ferro, cálcio, fosfato (preferencialmente na forma de trimetafosfato de sódio), estanho, titânio, alumínio e/ou cobre. A formulação aqui revelada possui uma concentração de flúor menor ou igual a 750 ppm.

O pedido de patente apresenta a formulação dentifrícia na forma de um gel fluido. Pelo fato da formulação se apresentar na forma de um gel fluido proporciona uma dispensação na forma de gotas, que caracteriza um melhor controle no uso da formulação.

Em uma realização particular, o presente pedido provê um processo de obtenção da formulação dentifrícia líquida a partir das etapas (a) solubilização, em separado, de sacarina sódica em 20% de água, (b) solubilização, em separado, de fluoreto de sódio em 20% de água, (c) solubilização, em separado, de metilparabeno e propilparabeno em álcool, (d) misturar a glicerina e o polietilenoglicol, (e) homogeneizar adicionando o CMC e goma até total isenção de grumos.

Em uma segunda etapa do processo realizam-se as etapas (f) de mistura, com agitação e a vácuo, do sorbitol e água em 4 etapas de Mixer sendo o último adicionado lentamente, (g) adição das sílicas sob agitação, iniciando com a sílica abrasiva e posteriormente com

- silica espessante, homogeneizar até total incorporação das sílicas e isenção de grumos, (h) adição de flavorizantes e/ou saborizantes, sob homogeneização, (i) adição de lauril e o cocoamidopropilbetaína, sob homogeneização lenta, (j) adição de ácido fosfórico e/ou fosfato sódico pré solubilizado em água.

EXEMPLOS

FÓRMULA - GEL DENTAL FLUIDO	%	Peso kg
Álcool Etilico	1.000	1.500
Água	22.940	34.410
Sorbitol 70 %	56.310	84.465
Glicerina Bi-Destilada	3.000	4.500
Carboximetilcelulose	0.360	0.540
Goma Xantana	0.240	0.360
Peg 400 (Polietilenoglicol)	0.400	0.600
Metilparabeno	0.100	0.150
Propilparabeno	0.020	0.030
Sílica Espessante - TC 15	5.000	7.500
Sílica Abrasiva - AC 77	4.000	6.000
Lauril Sulfato Na sol 35%	4.150	6.225
Cocoamidopropilbetaina sol 31%	1.250	1.875
Sacarina Sódica	0.200	0.300
NaF (Fluoreto de Sódio)	0.120	0.180
Corante Azul Bleu LCW-Sol 1%	0.100	0.150
Essência Menta	0.600	0.900
Ac. Orto Fosfórico	0.210	0.315
TOTAL	100.00	150.00

ENSAIOS CLÍNICOS

Foi realizado um estudo clínico randomizado duplo-cego com o intuito de avaliar o efeito de uma formulação de dentifrícia líquida com pH acidulado e baixa concentração de F na prevenção de novas lesões cariosas. Participaram 713 crianças com idade inicial de 4 anos, as quais foram divididas em 4 grupos com base no tipo de dentifrício utilizado durante 12 meses: G1 (n=184) - dentifrício experimental líquido (DEL) com 1100 ppm F e pH acidulado (4,5); G2 (n=164) - DEL com 1100 ppm F e pH neutro (7,0); G3 (n=168) - DEL com 550 ppm F e pH acidulado; G4 (n=197) - dentifrício comercial na forma de pasta com 1100 ppm F e pH neutro. Foram realizados 2 exames clínicos (ceo-s), sendo o primeiro antes do início da utilização dos dentifrícios e o segundo após 12 meses. Os dados foram analisados por ANOVA ($p < 0,05$). As médias ($\pm$ DP) do ceo-s no baseline, após 1 ano, e do respectivo incremento para cada grupo foram, respectivamente:

G1) 4,42 $\pm$ 4,34, 5,58 $\pm$ 5,45 e 1,16 $\pm$ 1,86; G2) 4,55 $\pm$ 4,44, 5,77 $\pm$ 5,16 e 1,22 $\pm$ 1,71; G3) 4,52 $\pm$ 4,54, 5,73 $\pm$ 5,65 e 1,21 $\pm$ 1,86; G4) 4,82 $\pm$ 4,98, 6,11 $\pm$ 5,98 e 1,29 $\pm$ 1,72. Não houve diferença significativa entre os grupos para nenhuma dessas variáveis. Os resultados preliminares indicam que a formulação de baixa concentração de F teve a mesma eficácia cariostática dos dentifrícios convencionais.

Adicionalmente, realizou-se um estudo envolvendo a análise da concentração de flúor na placa dentária de um subgrupo (n=12 ou 13 crianças por grupo de dentifrício) de crianças que participaram do estudo anterior. Após estarem utilizando os dentifrícios há cerca de 12 meses, foi coletada uma amostra de placa dentária das crianças cerca de 1 h após a realização da escovação com os dentifrícios correspondentes. Na placa, foi analisada a concentração de flúor com o

eletrodo específico, após difusão facilitada por hexametil-disiloxano. As concentrações médias de flúor na placa (mmol/Kg) foram: 0,6, 1,7, 2,7 e 7,2 para os dentifrícios correspondentes aos grupos G4, G2, G3 e G1, respectivamente. As diferenças entre os grupos G3 e G1 não foram estatisticamente significativas, mas estes apresentaram concentrações significativamente maiores que aquelas encontradas para o grupo G4. Estes dados comprovam o aumento da incorporação de flúor na placa dentária pela redução do pH do dentifrício. O aumento da concentração de flúor na placa pode aumentar a eficácia dos produtos, já que este flúor poderá ser disponibilizado para o esmalte dentário, protegendo contra a cárie dentária. Os resultados destes dois estudos clínicos confirmam dados in vitro (BRIGHENTI, F. L. DELBEM, A. C. B.; BUZALAF, M. A. R.; OLIVEIRA, F. A.; RIBEIRO, D. B.; SASSAKI, K. T. In vitro evaluation of acidified toothpastes with low fluoride content. Caries Res. 2006;40(3):239-44) da melhoria da eficácia do dentifrício pela redução do seu pH (conforme tabela 1).

TABELA 1

CONTROLES	PADRÕES
pH	4,3 a 6,0
Espuma	Min de 60 ml
Flúor	máx 750 PPM F⁻
Viscosidade	7.000 a 10.000
Densidade	1,22 +/- 0,02

REIVINDICAÇÕES

1. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, caracterizada pelo fato de compreender uma composição acidulada com baixo teor de flúor.
- 5 2. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da formulação líquida compreender particularmente a forma de gel.
3. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato da acidulação
10 compreender a diminuição do pH para uma faixa de cerca de 4,3 a 6,0.
4. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do baixo teor de flúor compreender uma quantidade menor ou igual a 750 ppm.
5. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo
15 com as reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato da formulação compreender ingredientes como abrasivos, umectantes, aglutinantes, tensoativos, conservantes, agentes fluoretados, agentes antiplacas e agentes acidulantes.
6. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo
20 com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos abrasivos compreenderem carbonato de cálcio, pirofosfato de cálcio, preferencialmente, sílica gel.
7. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos umectantes
25 compreenderem sorbitol, glicerina, polietilenoglicol e/ou misturas deles.
8. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos aglutinantes

compreenderem carboximetilcelulose, goma xantana, sílica espessante e/ou mistura dos mesmos.

5 9. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos tensoativos compreenderem betainas, preferencialmente, lauril sulfato de sódio e/ou mistura deles.

 10. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos conservantes compreenderem metilparabeno, propilparabeno e/ou mistura deles.

10 11. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos agentes fluoretados compreenderem monofluorfosfato de sódio, tetrafluoreto de titânio, fluoreto estanoso, fluoreto de amina, preferencialmente fluoreto de sódio.

15 12. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos agentes antiplaca compreenderem clorexidina ou cloreto de cetilpiridíneo.

 13. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos agentes acidulantes
20 compreenderem ácido cítrico, ácido fosfórico, preferencialmente ácido ortofosfórico.

 14. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos abrasivos
compreenderem concentrações de cerca de 4 a 50%, conforme o grau de
25 abrasividade desejado.

15. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos umectantes compreenderem concentrações de cerca de 20 a 65%.

5 16. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos aglutinantes compreenderem concentrações de cerca de 0,5 a 7%.

17. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos tensoativos compreenderem concentrações de cerca de 1 a 6%.

10 18. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos conservantes compreenderem concentrações de cerca de 0,01 a 0,5%.

15 19. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos agentes fluoretados compreenderem concentrações que podem variar de 0 a 750 ppm.

20 20. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos agentes antiplacas compreenderem concentrações que variam de 0,25 a 2% da composição total.

21. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato dos agentes acidulantes compreenderem concentrações que garantam o pH final do produto entre 4,3 e 6,0, preferencialmente 4,5.

22. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato da formulação ainda compreender íons, tais como, ferro, cálcio, fosfato (preferencialmente na forma de trimetafosfato de sódio), estanho, titânio, alumínio e/ou cobre.

23. FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com as reivindicações 1 a 22, caracterizada pelo fato da formulação compreender uma apresentação em gel líquido.

5 24. USO DA FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com as reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de ser no preparo de um dentifrício no controle de cárie dentária e diminuição do risco de ocorrência da fluorose dentária.

10 25. USO DA FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA, de acordo com as reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato da formulação na forma de um gel líquido compreender uma dispensação na forma de gotas, que caracteriza um melhor controle no uso da formulação.

RESUMO**“FORMULAÇÃO DENTIFRÍCIA LÍQUIDA ACIDULADA COM BAIXA CONCENTRAÇÃO DE FLÚOR E SEU USO”**

5 A presente invenção provê uma formulação dentifrícia “líquida” (gel fluido) com baixa concentração de flúor e pH reduzido, de forma a aumentar a eficácia do produto no controle da cárie dentária e diminuir o risco de ocorrência da fluorose dentária.