



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº BR 102016010504-8

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

(21) Número do Depósito: BR 102016010504-8

(22) Data do Depósito: 02/05/2016

(43) Data da Publicação Nacional: 07/11/2017

(51) Classificação Internacional: A61K 8/97; A61Q 11/00.

(52) Classificação CPC: A61K 8/97; A61Q 11/00.

(54) Título: FORMULAÇÃO DESSENSIBILIDADE COM ATIVOS NATURAIS

(73) Titular: UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ. CGC/CPF: 34621748000123. Endereço: Av. Augusto Corrêa,1, Guamá, Belém, PA, BRASIL(BR), 66075-110; UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, Outros. CGC/CPF: 21195755000169. Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO, S/Nº, SÃO PEDRO, JUIZ DE FORA, MG, BRASIL(BR), 36036-900, Brasileira

(72) Inventor: NÁDIA REZENDE BARBOSA RAPOSO; MARIA DAS GRAÇAS AFONSO MIRANDA CHAVES; HANNY REIS MOCKDECI; ISADORA CONDE FERREIRA MARTINS; HUDSON CAETANO POLONINI; JOSÉ LUIZ FERNANDES VIEIRA; WAGNER LUIZ RAMOS BARBOSA; MARCOS ANTÔNIO FERNANDES BRANDÃO; ANDERSON DE OLIVEIRA FERREIRA; VIRGÍNIA ALVES MANSO; ALESSANDRA SIMONE SANTOS DE OLIVEIRA FLOR.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 02/05/2016, observadas as condições legais

Expedida em: 23/02/2021

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

FORMULAÇÃO DESSENSIBILIZANTE COM ATIVOS NATURAIS

Campo Técnico

[001] Trata-se a presente invenção de uma formulação contendo dois gêneros vegetais, quais sejam *Spilanthes acmella* e *Lithothamnium calacareum*, que possui atividade dessensibilizante dentinária e será utilizada para o tratamento da saúde bucal no combate da hipersensibilidade dentinária e patologias bucais relacionadas.

Estado da Técnica

[002] Uma série de terapias para a hipersensibilidade dentinária está disponível no mercado. Dentre eles destacam-se os dentifrícios contendo agentes dessensibilizantes, devido à sua aplicação simples e doméstica, por serem eficazes e com baixo custo em relação aos tratamentos realizados por Cirurgiões Dentistas. Portanto, eles são a primeira escolha de tratamento para diversos pacientes. Atualmente os mais utilizados e com melhores resultados são os dentifrícios dessensibilizantes à base de 8% de acetato de estrôncio, 8% de arginina e carbonato de cálcio e 5% de fosfosilicato de cálcio e sódio.

[003] Como alternativa aos produtos atualmente disponíveis e seguindo a tendência mundial para a indústria de higiene pessoal perfumaria e cosméticos (HPPC), em relação à utilização de matérias-primas vegetais, naturais ou orgânicas, foi elaborado uma formulação farmacêutica dessensibilizante à base de *Spilanthes acmella* e *Lithothamnium calacareum*. Foram realizadas pesquisas em bancos de dados de patentes mundiais a fim de se verificar a situação da tecnologia aqui proposta frente às patentes já depositadas e no banco de dados da Base de Patentes do Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI), utilizaram-se as seguintes palavras-chave: “dessensibilizante”, “creme dental”, “dentifrício”, “pasta de dente” e

“hipersensibilidade”, todas seguidas dos termos “natural”, “vegetal”, “planta”, “orgânico” e “extrato”. Não foram encontradas patentes ou depósitos de patentes iguais ou semelhantes a presente invenção.

[004] No portal Patentscope, mantido pela Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI), foram utilizados os termos “natural desensitizing”, “vegetal desensitizing”, “plant desensitizing”, “organic desensitizing”, “extract desensitizing”, “natural toothpaste”, “vegetal toothpaste”, “plant toothpaste”, “organic toothpaste” e “extract toothpaste”. Foram encontrados os seguintes resultados com afinidade à tecnologia aqui proposta: (i) BRPI0318706- HERBÁREA COMPOSITION FOR ORAL-DENTAL CARE AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME, o qual descreve um dentifrício natural, porém com atividade antibacteriana, antiprotzoário e redução do biofilme dental e, não, para o tratamento da hipersensibilidade dentinária; (ii) BRPI9503544- COMPOSITION DESENSITIZING DENTIFRICE WITH TWO COMPONENTS AND PROCESS FOR TREATING DENTINAL HYPERSENSITIVITY, o qual apresenta formulações com agentes dessensibilizantes, no entanto, não é natural; (iii) BRPI9711416- NET PRODUCT AND MIXED AQUEOUS COMPOSITION AEO-FOR-REMINERALIZES TO THE SURFACE LES {ES AND / OR MINERALIZE TUBULES EXPOSED DENTIN IN TEETH PRODUCT ACONDINADO INTO TWO PARTS AND PROCESS REMINERALIZES-AEO, é um produto líquido para tratar a hipersensibilidade dentinária e não um dentifrício dessensibilizante; (iiii) BRPI9508360- COMPOSITION AND METHOD FOR TREATING HYPERSENSITIVE TEETH BY SUBMICRON PARTICLES, creme dental para hipersensibilidade dentinária, mas com formulação de composto de metal.

[005] Na base de dados do Escritório Americano de Marcas e Patentes (USPTO) foram utilizados os mesmos termos descritos acima, em inglês. Foram encontrados: (i) United States Patent (USP) n. 11/173,632- DENTAL COMPOSITIONS WITH SENSITIVITY RELIEF, no entanto, o agente dessensibilizante é o nitrato de potássio; (ii) United States Patent (USP) n.

12/743,854- FORMULATION AND METHOD FOR TREATMENT OF TEETH, cuja formulação consiste essencialmente de um solvente, um sal lantanídeo dissolvido no dito solvente, e óxido de um lantanídeo e um ligante.

[006] No portal LATIPAT (resultado de um trabalho conjunto entre a Organização Mundial da Propriedade Intelectual, OMPI, Escritório Europeu de Patentes, EPO, Oficina Espanhola de Patentes e Marcas, OEPM, e de mais de 18 Institutos de Patentes da América Latina), foram pesquisados os mesmos termos aplicados na pesquisa no INPI e nos bancos de dados internacionais supracitados. Foram localizadas: (i) BRPI1005866 (A2)- O USO DO PHYLLANTHUS , SEU EXTRATO OU QUALQUER DE SEUS DERIVADOS, COMO AGENTE ANTIMICROBIANO E POR SUAS CARACTERÍSTICAS BACTERICIDAS, FUNGICIDAS, ANTI-SÉPTICAS, VARICIDA E ACARICIDAS, porém esse não tem agentes dessensibilizantes dentinários; (ii) BR0201632 (A) - SISTEMA ORGÂNICO FORMULADO COMO PASTA DENTAL, COLUTÓRIO OU SOLUÇÃO UTILIZADO EM PARTICULAR NAS AÇÕES HIGIÊNICAS, PROFILÁTICAS E TERAPÊUTICAS DE DIVERSAS AFECÇÕES ORO-BUCAIS E RESPECTIVO PROCESSO DE PREPARAÇÃO, o qual também não é para o tratamento da hipersensibilidade dentinária.

[007] Assim sendo, nenhuma das composições citadas se comparam à composição resultante da presente invenção.

Problemas Técnicos Existentes no Estado da Técnica

[008] O consumo/desenvolvimento de produtos odontológicos para o tratamento da hipersensibilidade dentinária constitui um segmento do mercado de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos (HPPC). Como alternativa aos produtos atualmente disponíveis, uma tendência mundial para a indústria de HPPC é a utilização cada vez mais frequente e em maior quantidade de matérias-primas vegetais, naturais ou orgânicas. Esses produtos são aceitos pelo chamado "mercado verde", o que tem exigido por parte dos formuladores

o estabelecimento de novas linhas de produtos inovadores que contenham princípios ativos de origem natural.

[009] Ao se detectar a lacuna de mercado em relação à ausência de produtos dessensibilizantes com base em ativos naturais, é latente o potencial e as possibilidades a serem exploradas por um produto que a preencha e, é devido a isso, que a presente invenção foi concebida, consistindo na elaboração de uma formulação farmacêutica dessensibilizante à base de *Spilanthus acmella* e *Lithothamnium calacareum*.

Objetivos da Presente Invenção

[010] A presente invenção consiste em uma formulação que contempla dois gêneros vegetais, quais sejam *Spilanthus acmella* e *Lithothamnium calacareum*, e que tem como principal vantagem apresentar um produto natural dessensibilizante e passível de ser incluído em formulações de outros dentifrícios e, também, de outros produtos odontológicos correlatos que possuam atividade dessensibilizante dentinária e tratamento de outras patologias bucais.

[011] Uma contribuição da presente invenção para o estado da técnica é que a invenção trata-se uma alternativa aos produtos atualmente disponíveis, sendo que é uma tendência mundial para a indústria de HPPC a utilização cada vez mais frequente e em maior quantidade de matérias-primas vegetais, naturais ou orgânicas. Esses produtos são aceitos pelo chamado "mercado verde", o que tem exigido por parte dos formuladores o estabelecimento de novas linhas de produtos inovadores que contenham princípios ativos de origem natural.

Descrição da invenção

[012] Trata-se a presente invenção de uma formulação farmacêutica composta por dois gêneros vegetais, quais sejam *Spilanthus acmella* e *Lithothamnium calacareum*.

[013] Para obtenção da formulação foram utilizados extratos comerciais que podem ser utilizados sozinhos ou em associação com excipientes farmacêuticos e, ainda, associados a outros princípios ativos aprovados pelas normas sanitárias vigentes. Podem ser adicionados agentes que confirmam cor aos produtos finais, para melhoria das características organolépticas. A concentração dos extratos vegetais pode ser variada desde 1% (m/m) até 40% (m/m) de *Lithothamnium calacareum* e 0,01 a 5% de extrato concentrado de *Spilanthes acmella* contendo 10% de espilantol.

[014] Para a predição *in vitro* do tamanho hidrodinâmico de suas partículas, foi utilizada a técnica de espalhamento dinâmico de luz, por meio do equipamento Zetatrac. Para a obtenção *in vitro* do potencial zeta do dentifrício, utilizou-se a mobilidade eletroforética e o mesmo equipamento. As determinações foram realizadas à 25°C, após a diluição apropriada (concentração final = 250 µg mL⁻¹) das amostras em água ultrapura. O Índice de Polidispersão foi calculado a partir dos resultados de diâmetro hidrodinâmico das partículas, com o intuito de fornecer informações sobre a homogeneidade de tamanho das mesmas. Os resultados foram obtidos por meio do cálculo da média de três leituras.

[015] Segue tabela que demonstra os resultados obtidos com a caracterização da formulação farmacêutica quanto ao tamanho hidrodinâmico, índice de polidispersão e potencial zeta. Sendo nm-nanômetro e mV-milivolt:

Tamanho hidrodinâmico (nm)	PI	Zeta (mV)
413,67 ± 48,95 ± 2,62	0,27 ± 0,07	-15,33

[016] As amostras de dentina (de dentes humanos) foram escovadas com a formulação em simuladora de escovação (simulação de oito semanas, com duas escovações diárias, perfazendo um total de 2240 ciclos de escovação). Seguiu-se as orientações recomendadas pela ISO 14569 # especificação – 1,

que recomenda mistura de 2:1 (m/v) de água ultrapura e formulação (60 ml de água ultrapura para 30 g de formulação) e carga de 200 g sobre a escova dental.

[017] Concluído o período de escovação, os espécimes foram lavados em água ultrapura por um minuto e com o auxílio de cuba ultrassônica por mais cinco minutos, para retirada dos excessos remanescentes da formulação proposta, simulando o enxágue bucal.

[018] Foram secos com papel de seda branco e armazenados em estufa microprocessada de secagem, na temperatura de 48,6 °C, por 12 horas, para remover o restante da umidade, até o momento do início das análises das amostras.

[019] Os corpos de prova foram então levados ao microscópio eletrônico de varredura de baixo vácuo (MEV) com a finalidade de verificar a presença e as características dos túbulos dentinários. Com o auxílio do acoplamento da técnica de espectroscopia de raios-X por dispersão em energia (EDS) à microscopia eletrônica de varredura, foram feitas análises desses espécimes para determinar quais elementos químicos estavam presentes nos túbulos dentinários após aplicação da formulação.

[020] Os perfis das superfícies de dentina foram obtidos com um perfilômetro de contato, a fim de se verificar o potencial abrasivo da formulação, através da avaliação da perda de estrutura dentinária superficial.

[021] A formulação farmacêutica proposta apresentou características físico-químicas satisfatórias. No estudo *ex vivo*, mostrou evidente obliteração dos túbulos dentinários.

[022] Utilizou-se o seguinte processo de manipulação/preparação da formulação:

Passo 1: Pesa-se o xilitol, sacarina sódica, sucralose, benzoato de sódio e fluoreto de sódio, os quais são colocados em um béquer. Adiciona-se, em seguida, água ultrapura em quantidade suficiente. Realiza-se o aquecimento entre 40-50 °C;

Passo 2: Pesa-se a goma xantana. Esta é colocada em um gral e aos poucos foi acrescentada a glicerina para dispersar;

Passo 3: O Passo 1 é pouco a pouco acrescido ao Passo 2 sob agitação;

Passo 4: O mentol é pesado e triturado com etanol e óleo essencial de menta (*Mentha piperita* L.), até a total solubilização. Verte-se essa solução ao Passo 3. O corante vermelho é adicionado em 0,01 a 5%;

Passo 5: Pesa-se a alga calcária- *Lithothamnium calcareum* (1% a 40%) e o aerosil. É feita a tamisação (Mesh 50) e adição ao Passo 4 sob agitação;

Passo 6: Adiciona-se aos poucos do laurilsulfato de sódio com espátula tipo pão duro, cuidadosamente para não formar espuma;

Passo 7: Acrescenta-se o extrato de *Spilanthes acmella* (0,01 a 5%, contendo 10% de espilantol);

Passo 8: O produto pronto é passado em moinho de rolos Exact 80 por três vezes, colocado no gral e homogeneizado com pão duro;

Passo 9: Embala-se o produto final em uma bisnaga de alumínio.

[023] Segue tabela com a formulação:

Extrato de <i>Spilanthes acmella</i> , padronizado a 10 % de espilantol	1%
<i>Lithothamnium calcareum</i>	40%
Xilitol	6%
Sacarina sódica	0,15%
Sucralose	0,1%
Benzoato de sódio	0,2%
Fluoreto de sódio	0,1%

Glicerina	10%
Goma xantana	1,5%
Mentol	0,7%
Etanol	0,5%
Óleo essencial de Mentha piperita L.	1%
Aerosil	1%
Laurilsulfato de sódio (pó)	1,2%
Corante vermelho	qs
Água purificada, qsp	100%

[024] Para melhor entendimento da presente invenção, segue descrição detalhada das figuras:

Figura 1- Imagens de microscopia eletrônica de varredura da interface (controle/experimental) - Fotomicrografias da interface (área controle superior; e área experimental inferior) de três espécimes (A, B e C) tratados com a formulação farmacêutica proposta. Aumento de 2.000X.

Figura 2- Imagens de microscopia eletrônica de varredura em 3 dimensões da interface (controle/experimental) - Fotomicrografias em 3D da interface (controle/experimental) de três espécimes (A, B e C) tratados com a formulação farmacêutica proposta. Aumento de 2.000X.

Figura 3- Imagens de microscopia eletrônica de varredura da área controle e da experimental - Fotomicrografias dos espécimes 1, 2, 3, 4, 5 e 6 (escovação com a formulação farmacêutica proposta). **(A)** Face controle e **(B)** Face experimental. Aumento de 5.000X.

As imagens de MEV das amostras do G4 (escovação com a formulação farmacêutica) (Figura 4), possibilitam a observação da evidente diminuição da abertura dos túbulos dentinários na parte experimental (B) em relação a área do controle positivo (A), o que se torna mais claro nas imagens dos espécimes 1 e 2.

Figura 4- Imagem dos elementos químicos presentes nas amostras de dentina, por meio da espectroscopia de raios-X por dispersão em energia (EDS) - Composição química dos espécimes tratados com a formulação farmacêutica proposta (experimental) em comparação com a mesma amostra não tratada (controle). * $p < 0,05$ avaliado por meio de análise estatística (ANOVA) (grupo experimental em relação ao seu controle). Legenda: O-oxigênio; N-nitrogênio; Ca-cálcio; C-carbono; P-fósforo; Si-silício e Mg-magnésio.

Figura 5- Imagens topográficas em 3 dimensões da interface (controle/experimental) - Imagem topográfica 3D da interface (controle/experimental) de dois espécimes tratados com a formulação farmacêutica proposta. **(A)** Espécime 1; e **(B)** Espécime 2.

REIVINDICAÇÃO

1- FORMULAÇÃO DESSENSIBILIZANTE COM ATIVOS NATURAIS caracterizada por apresentar a alga calcária- *Lithothamnium calcareum* (1% a 40%); extrato de *Spilanthus acmella*, padronizado a 10% de espilantol (0,01 a 5%); Xilitol (0,05 a 6%); Sacarina sódica (0,01 a 0,15%); Sucralose (0,01 a 0,1%); Benzoato de sódio (0,01 a 0,2%); Fluoreto de sódio (0,01 a 0,1%); Glicerina (0,25 a 10%); Goma xantana (0,15 a 1,5%); Mentol (0,07 a 0,7%); Etanol (0,1 a 0,5%); Óleo essencial de *Mentha piperita* L. (0,1 a 1%); Aerosil (0,1 a 1%); Laurilsulfato de sódio (pó) (0,12 a 1,2%); Corante vermelho (qs); Água purificada, qsp (100%).

FIGURAS

Figura 1

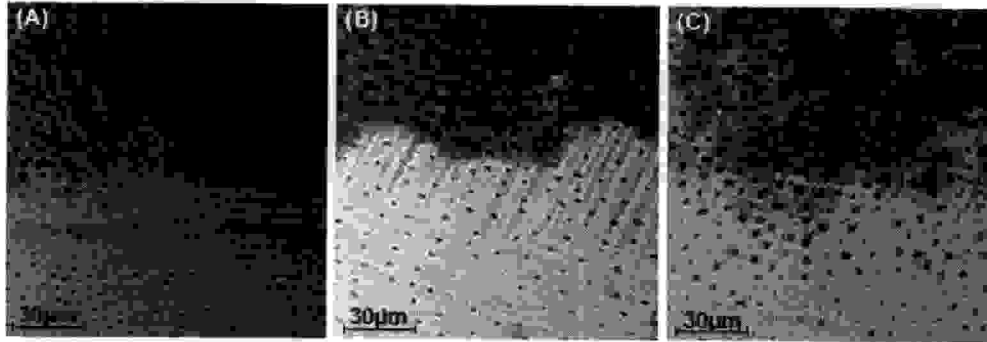


Figura 2

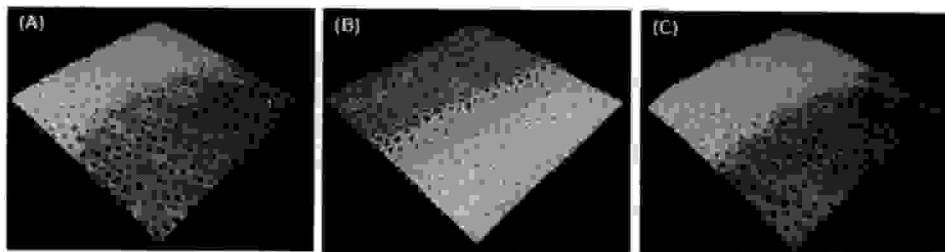


Figura 3

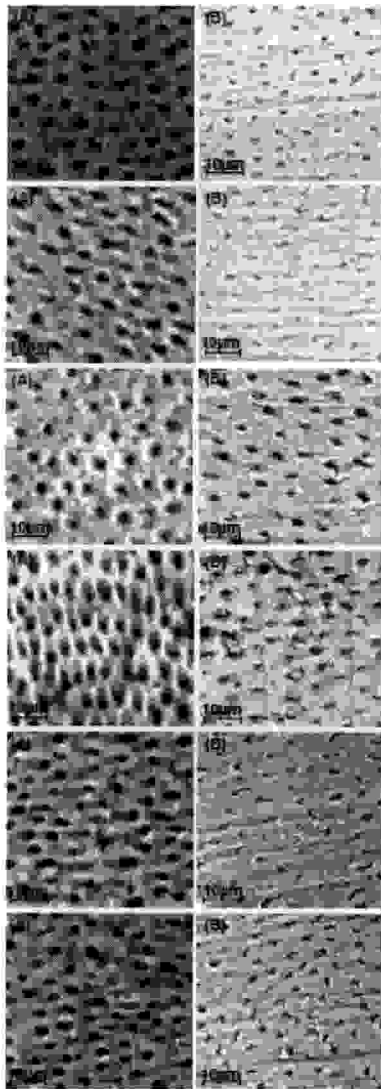


Figura 4

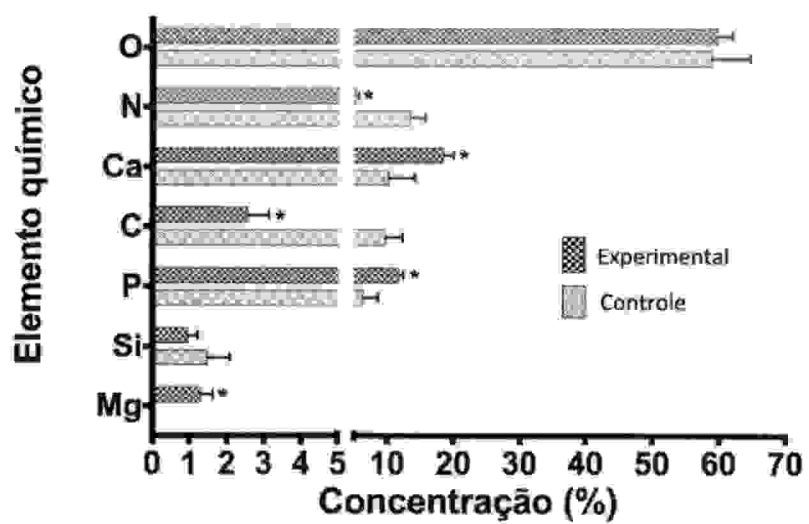


Figura 5

