



IPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

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

CARTA PATENTE Nº BR 102015020297-0

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 102015020297-0

(22) Data do Depósito: 21/08/2015

(43) Data da Publicação Nacional: 30/10/2018

(51) Classificação Internacional: A61K 8/67; A61K 8/81; A61K 8/04; A61Q 11/00.

(52) Classificação CPC: A61K 8/676; A61K 8/8147; A61K 8/042; A61Q 11/00.

(54) Título: FORMULAÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DO ASCORBATO DE SÓDIO DISPERSO EM MATRIZ POLIMÉRICA DE CARBÔMERO 934P PARA REMOÇÃO DO OXIGÊNIO RESIDUAL DO ESMALTE DENTAL RECÉM-CLAREADO

(73) Titular: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ, Instituição de Ensino e Pesquisa. CGC/CPF: 79151312000156. Endereço: AV. COLOMBO, 5790 - CÂMPUS UNIVERSITÁRIO, MARINGÁ, PR, BRASIL (BR), 87020-900; UNIVERSIDADE NORTE DO PARANÁ, Instituição de Ensino e Pesquisa. Endereço: AV. PARIS 675, JARDIM PIZA, LONDRINA, PR, BRASIL (BR), 86041-120

(72) Inventor: RENATA CORRÊA PASCOTTO; CINTIA GAIO MURAD; SANDRA KISS MOURA; MARCOS LUCIANO BRUSCHI.

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 21/08/2015, observadas as condições legais

Expedida em: 10/11/2020

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

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

**FORMULAÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DO ASCORBATO DE SÓDIO
DISPERSO EM MATRIZ POLIMÉRICA DE CARBÔMERO 934P PARA
REMOÇÃO DO OXIGÊNIO RESIDUAL DO ESMALTE DENTAL RECÉM-
CLAREADO**

[001] 1. CAMPO DE INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere ao desenvolvimento de uma formulação de hidrogel de Carbopol 934P 3,75% (p/p) com ascorbato de sódio 20% (p/p) para ser utilizada na área de Odontologia, com estabilidade química de até seis meses, o que permitirá pela primeira vez comercializar um produto destinado a complementar o clareamento dental e otimizar a conclusão do tratamento estético, uma vez que, devido à característica oxidante, até o presente o produto inexistia comercialmente.

[003] O ascorbato de sódio foi aplicado sobre as superfícies de esmalte que receberam clareamento com gel contendo peróxido de hidrogênio a 37,5% durante 60 minutos. A finalidade foi restabelecer a capacidade do esmalte dental de receber restaurações adesivas imediatamente após o término do clareamento. O cirurgião-dentista que realiza o clareamento dental normalmente precisa aguardar um período entre 7 até 21 dias após este procedimento para que ocorra a remoção do oxigênio residual remanescente do clareamento pela saliva, um antioxidante natural. Com esta invenção, este tempo pode ser reduzido consideravelmente, otimizando a conclusão do tratamento restaurador estético.

[004] 2. ESTADO DA TÉCNICA

[005] Buscas de anterioridades revelaram a existência de patentes que utilizam o ascorbato de sódio para uso em diferentes áreas da Saúde Humana, como conservação de alimentos industrializados e cosmetologia. Por exemplo, a **CN 104095027** - *Special color protection reagent for tuna muscle and color protection method* - refere-se a um produto que utiliza o ascorbato de sódio associado a outros conservantes alimentícios, como ácido láctico e lactato de sódio, para proteger cortes de atum no processo de congelamento e posterior descongelamento, aumentando seu tempo de prateleira. A **CN 103652856** - *Anti-*

fatigue, anti-hypoxic and anti-aging health care product and preparation method thereof - refere-se a um produto indicado como anti-fadiga e anti-idade, que usa o ascorbato de sódio associado a outros componentes, usado como complemento alimentar.

[006] Assim, observa-se que essas patentes diferem do proposto neste documento pelo fato de que sua aplicação se dá em campos diferenciados ao da Odontologia, objeto desta invenção. Além de outras finalidades, nenhuma tem o objetivo de carrear/veicular o ascorbato de sódio e protegê-lo até exercer seu efeito no local de ação.

[007] O clareamento dental é um dos recursos estéticos mais executados pelos cirurgiões-dentistas (Kimyai e Valizadeh, 2006). O mecanismo de ação dos agentes clareadores é baseado em uma reação de oxidação, com a liberação de radicais livres de oxigênio, que penetram através dos poros dos prismas de esmalte atingindo a dentina (Lai et al., 2002). O peróxido de hidrogênio dissocia e liberta oxigênio e radicais livres de hidrogênio, água e peridroxila. Hidrogênio e radicais livres de peridroxila promovem a oxidação de macromoléculas de carbono pigmentadas, levando à formação de moléculas pequenas e incolores (Barcellos et al., 2010). Esses radicais livres de oxigênio e íons hidroxila, ou perhidroxila, são igualmente responsáveis pela inibição da polimerização de material resinoso, utilizado no tratamento restaurador posteriormente ao clareamento dental (Titley et al., 1991; Machado et al., 2007).

[008] Diversos estudos indicam aguardar um período de tempo, variando de sete a 21 dias, para que esta camada de oxigênio se disperse, isto é, seja removida pela saliva, um antioxidante natural, e os procedimentos restauradores com material resinoso sejam executados (Titley et al., 1991; Cavalli, et al., 2001; Uysal et al., 2003; Machado et al., 2007). Uma alternativa para diminuir esse tempo de espera seria a aplicação de um agente antioxidante na superfície do esmalte clareado, que tem a capacidade de eliminar rapidamente esta camada residual de oxigênio, revertendo a resistência adesiva do esmalte para níveis semelhantes ao esmalte que não

recebeu clareamento dental (Comlekoglu et al., 2010; Lima et al., 2011; Kunt, Yilmaz, Sem, Dede, 2011).

[009] Um dos agentes antioxidantes que tem apresentado resultados mais promissores é o ascorbato de sódio, derivado do ácido ascórbico, comprovados em estudos *in vitro* (Kaya e Türküm, 2003; Kimyai et al., 2008; Türküm et al., 2009; Freire et al., 2011), *in situ* (Miranda et al., 2013) e *in vivo* com acompanhamento de um ano (Garcia et al., 2012). O ascorbato de sódio é um antioxidante neutro e biocompatível, altamente solúvel em água, e é quimicamente adequado para reagir como oxidante de radicais livres (Rose; Bode, 1993). Em condições clínicas, a aplicação desse agente na forma de solução é difícil devido à sua fluidez, especialmente se for aplicado em vários dentes (Kimiya e Valizadeh, 2006; Türküm et al., 2009). Além disso, as soluções aquosas são instáveis e sujeitas à oxidação rápida no ar, com um pH maior do que 6,0 (Rowe; Sheskey; Owen, 2006). Essa característica faz com que a solução tenha uma atividade de curta duração. Utilizando uma fórmula em gel, menos fluida e, portanto, mais fácil de controlar sua aplicação, torna-se uma alternativa mais confortável para o paciente e profissional, pois o gel permanece imóvel sobre as superfícies dentárias e não é necessário reaplicar o produto repetidamente, como ocorre com a solução. Permite inclusive que o próprio paciente possa aplicar em casa, usando a moldeira de clareamento quando se utilizou da técnica caseira (Türküm et al., 2009; Garcia et al., 2012).

[010] O estudo da ação de agentes antioxidantes no campo do clareamento dental vem evoluindo continuamente, sendo que a literatura tem exposto mais subsídios sobre o ascorbato de sódio (Kaya, Türküm, 1993; Torres, Koga, Borges, 2006; Oskooe et al., 2010; Garcia et al., 2012; Miranda et al., 2013).

[011] A literatura recente tem direcionado sua avaliação para fórmulas em gel, variando o tempo de aplicação (Tabatabaei et al., 2011), concentração (Türküm et al., 2009; Dabas et al., 2011) e aspectos da técnica restauradora (Danesh-Sani e Esmaili, 2011; Güler et al., 2013; Morouzis et al., 2013), como também a influência do tipo de sistema adesivo (Khoroushi e Aghelinejad,

2001; Güleriyüz e Türkmen, 2012). Embora o gel de ascorbato de sódio apresente uma estabilidade química melhor do que a solução (Kimyai e Valizadeh, 2006), a perda de sua atividade antioxidante também ocorre, sendo que esse tópico permanece ainda não explorado. Este ponto crítico pode também influir nos resultados da reversão da adesão diminuída e pode justificar o fato de ainda não existir a comercialização de antioxidantes à base de ascorbato de sódio. Os estudos já publicados avaliam o efeito do gel recém-manipulado no esmalte ou dentina clareados, na maioria com peróxido de carbamida e poucos com peróxido de hidrogênio. Mas a durabilidade do gel já preparado, mesmo em curto ou médios períodos de tempo, considerando a estabilidade no armazenamento do produto, permanece sem ser avaliada (Türküm et al., 2009; Kunt et al., 2011; Park et al., 2013). Um período de seis meses de viabilidade/atividade antioxidante permitiria produzir um produto com finalidade comercial na área da Odontologia. Até o momento, esta é a primeira invenção que demonstrou ser possível atingir este objetivo.

[012] As formulações à base de ascorbato de sódio para aplicação sobre o esmalte dental recém-clareado descritas na literatura são todas experimentais. Nestes estudos, foram conduzidas pesquisas utilizando o produto em solução aquosa, porém, estas oxidam rapidamente em contato com o ar, perdendo sua ação, além de exigirem uma aplicação constante e demorada (Rowe, Sheskey, Owen, 2006; Kimyai e Valizadeh, 2006; Türküm et al, 2009). Estas características fazem com que a solução tenha uma atividade de curta duração, sem viabilidade comercial. Utilizando uma fórmula em gel, menos fluida e, portanto, mais fácil de controlar sua aplicação, torna-se uma alternativa mais confortável para o paciente e profissional, pois o gel permanece imóvel sobre as superfícies dentárias e não é necessário reaplicar o produto repetidamente, como ocorre com a solução. Embora o gel de ascorbato de sódio apresente uma estabilidade química melhor do que a solução (Kimyai e Valizadeh, 2006), a perda de sua atividade antioxidante também ocorre, sendo que esse tópico ainda não havia sido explorado nos estudos (Türküm et al, 2009; Kunt et al, 2011; Park et al, 2013). Igualmente

como para as soluções, os géis experimentais não mostraram perspectiva para o desenvolvimento de formulações comerciais.

[013] Como não existe um produto comercial para este fim, foi desenvolvida uma fórmula que atenda a dois requisitos: eliminar, de forma eficaz e rápida, o oxigênio residual da superfície dental após clareamento e, ao mesmo tempo, apresentar um período de estabilidade química adequada ao longo do tempo, para que possa ser produzido comercialmente e utilizado nos consultórios odontológicos.

[014] Assim, foi desenvolvido um hidrogel com o espessante Carbopol 934P 3,75% (p/p), tendo como princípio ativo o antioxidante ascorbato de sódio 20% (p/p). O Carbopol 934P®, espessante selecionado para este produto, é um polímero sintético que apresenta qualidades apropriadas para o uso oral, que quando disperso em água, forma um hidrogel. Os hidrogéis apresentam ligações cruzadas (reticulação), de modo que não se dissolvem no meio de aplicação e somente absorvem água. Quando os agentes ativos (neste caso, o ascorbato de sódio) são carregados nesses hidrogéis, à medida que a água é absorvida dentro da matriz polimérica, ocorre o relaxamento das suas cadeias e as moléculas do agente são liberadas entre espaços ou pequenos canais dentro da rede de gel para o seu local de ação. Com esta formulação, foi possível obter um produto que soluciona dois problemas: tem eficácia para eliminar o oxigênio residual do esmalte dental recém-clareado com peróxido de hidrogênio 37,5% em 60 minutos de aplicação e possui estabilidade química comprovada de até seis meses para ser produzido comercialmente e armazenado no consultório.

[015] Nas concentrações do espessante e do princípio ativo especificados pela fórmula proposta, o produto mostrou-se mais eficiente na eliminação dos radicais livres de oxigênio residuais do esmalte dental recém-clareado, que impede a realização de restaurações adesivas após o clareamento dental. Após a aplicação deste gel pelo período de 60 minutos, o odontólogo pode realizar as restaurações no paciente sem comprometer sua longevidade.

[016] O gel proposto mantém a estabilidade química do princípio ativo em concentrações adequadas, pelo período de 180 dias, diferente das fórmulas experimentais já publicadas, nas quais o produto em gel ou solução perde sua atividade química logo após sua manipulação. A maior estabilidade permite produzir um produto possível de ser comercializado e que venha a otimizar o tratamento odontológico estético.

[017] 3. DESENHOS

[018] Para melhor compreensão do objeto do presente pedido de invenção, far-se-ão referências aos desenhos anexos, em que a **Figura 1** mostra o perfil de decaimento do teor de ascorbato de sódio, em porcentagem, para os quatro géis experimentais, no período de 30 dias, sendo que F1 representa Gel com carbopol 2,5% e ascorbato de sódio 10%; F2 Gel com carbopol 2,5% e ascorbato de sódio 20%; F3 Gel com carbopol 3,75% e ascorbato de sódio 10% e F4 Gel com carbopol 3,75% e ascorbato de sódio 20%; e a **Figura 2** mostra o perfil de decaimento do teor de ascorbato de sódio contido no Gel com Carbopol 3,75%, no período de 180 dias, sendo que F3 representa o Gel com ascorbato de sódio 10% e F4 Gel com ascorbato de sódio 20%.

[019] 4. DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

[020] A formulação de gel antioxidante abrange as etapas de preparação de um produto à base de um espessante de carbômero. O princípio ativo responsável pela ação antioxidante é o ascorbato de sódio ($C_6H_7NaO_6$), um sal do ácido ascórbico (vitamina C).

[021] A preparação do gel é feita em quatro etapas, em laboratório de Farmacotécnica.

[022] Na **primeira etapa** prepara-se o espessante. Assim, para preparar o hidrogel, foram inicialmente pesados a água purificada e o Carbopol 934P em balança analítica. Estes componentes foram pesados de acordo com a quantidade que se desejava preparar, sendo que para o preparo de 100g do hidrogel com Ascorbato de Sódio 20% (p/p) devem ser incorporados 80g de gel de Carbopol a 3,75%.

[023] O Carbopol, por ser um pó muito leve, foi adicionado lentamente à água purificada sob agitação constante por cerca de trinta minutos em um Becker, utilizando um agitador mecânico.

[024] Na **segunda etapa**, após a completa dispersão do polímero na água purificada, o pH da preparação foi cuidadosamente ajustado pelo acréscimo de solução de hidróxido de sódio 20% (p/V) até pH 6,0, agitada manualmente com cuidado para evitar a incorporação de bolhas de ar. Durante a correção do pH, o gel de Carbopol aumentou sua viscosidade, adquirindo a consistência final de gel.

[025] Os carbômeros formam uma estrutura tridimensional quando dispersos em água. Eles não são solúveis em água, mas possuem excelentes características de absorção, formando uma dispersão coloidal. Quando o pH da dispersão de carbômero é ajustado para 4,0 a 6,0, as cadeias poliméricas diminuem a interação entre as mesmas, mudam sua conformação espacial, permitindo a entrada de água entre as mesmas. Como consequência, ocorre o intumescimento de cerca de 1000 vezes do volume original, formando um sistema reologicamente estruturado, translúcido e viscoso. Esse fenômeno macroscópico é devido ao valor de pKa dos carbômeros, que é 6,0. Nesse caso, a porção carboxilato do esqueleto polimérico ioniza, resultando em repulsão entre as cargas, facilitando o intumescimento. Neste ponto, o gel está pronto.

[026] Na **terceira etapa** ocorre a incorporação do fármaco. O ascorbato de sódio foi igualmente pesado e gradativamente adicionado à adequada quantidade de gel de Carbopol de forma lenta e com agitação constante, utilizando-se gral e pistilo de porcelana.

[027] Na **quarta etapa**, a formulação foi armazenada em embalagem hermeticamente fechada, etiquetada e mantida sob refrigeração de 5 a 8°C.

[028] O gel de carbômero 934P é o sistema polimérico utilizado como carreador do agente ativo, ascorbato de sódio. O carbômero estrutura-se em água e em pH neutro, produzindo uma preparação espessa e reologicamente adequada para permitir sua correta e eficiente aplicação nas superfícies dos

dentes, em forma de gel. A água utilizada para a dispersão do carbômero interage com seus grupamentos carboxilas e hidroxilas das cadeias poliméricas. Dessa forma, não existe uma grande quantidade de moléculas de água “livres” para interagirem com o ascorbato de sódio quando comparado à solução aquosa do mesmo. Além disso, com o meio mais espesso é difícil a entrada de oxigênio para interagir com o ascorbato de sódio. Assim, a degradação do ascorbato de sódio é bem mais lenta e mantém-se protegida.

[029] Foram preparadas quatro fórmulas iniciais (Tabela 1), com duas concentrações do espessante e duas do ativo, para testar qual a mais estável quimicamente e mais eficaz na remoção do oxigênio residual do esmalte clareado.

[030] Tabela 1 – Fórmulas dos hidrogéis contendo ascorbato de sódio.

Formulação*	Composição (% p/p)	
	Carbopol 934P®	Ascorbato de sódio
F1	2,5	10
F2	2,5	20
F3	3,75	10
F4	3,75	20

[031] Para determinar o teor de ascorbato de sódio ativo nas formulações, inicialmente foram realizadas titulações iodométricas. Quatro gramas de gel, pesados em balança analítica, foram dispersos em 100mL de água purificada e 25 mL de ácido sulfúrico 9,8% (p/V), seguido do acréscimo de 3,0mL de solução de amido SI (solução indicadora). A solução de iodo 0,1moles/L foi então gotejada lentamente até que a solução mudasse para a cor azul, indicando o final da titulação. A quantidade de ascorbato de sódio ativo foi obtida segundo a seguinte equação (Freire et al., 2009), baseada na Farmacopéia Brasileira (2010):

1 mL de iodo 1 mol/L 0,09905 g de ascorbato de sódio

V x Fc X g de gel de ascorbato de sódio, onde:

V: volume de solução de iodo consumida e Fc: fator de correção da solução de iodo.

[032] O resultado desta equação indica a porcentagem de ascorbato de sódio ativo. Para cada fórmula experimental, as titulações foram feitas em triplicata no 1º, 7º, 14º, 21º e 30º dias após o preparo, para observar a velocidade de decaimento dos géis, ou seja, a diminuição da concentração de ascorbato de sódio ativo ao longo do tempo. Os quatro géis foram mantidos sob refrigeração durante todo o período entre as análises.

[033] Os resultados obtidos para o doseamento de ascorbato de sódio (quantidade de ascorbato de sódio ativo) em cada tempo, do 1º ao 30º dia, para todas as formulações, foram plotados frente ao tempo. Para avaliar o comportamento dos géis quanto à melhor estabilidade química, foi avaliada a cinética da reação de degradação por meio de modelo de decaimento. Os dados foram comparados com modelos matemáticos que indicam se a cinética da reação é de ordem zero, de primeira ordem ou de segunda ordem (Pugh, 2008), de acordo com o Quadro 1.

[034] Quadro 1 – Modelos matemáticos de decaimento e ordem de reação.

Equações de Decaimento (Velocidade da Reação)	
Ordem	Equação de Decaimento
<u>0</u>	$x = kt$
<u>1</u>	$\log \frac{a}{a-x} = \frac{k}{2,303} t$
<u>2</u>	$\frac{x}{a(a-x)} = kt$

Legenda: t = tempo; x = $\log_{10} t$; a = coeficiente angular; k = constante de velocidade de decaimento. Fonte: Sinko (2008b).

[035] Depois de estabelecer a cinética da reação, os dados foram então avaliados pelo teste de análise de regressão linear para obter o coeficiente de determinação (R^2) e a constante de decaimento (ou de degradação) do

ascorbato de sódio, com nível de significância de 5%, que indicou os géis mais estáveis (Florence; Attwod, 2002; Sinko, 2008b).

[036] A partir dos resultados obtidos e avaliando o Coeficiente de Determinação (R^2), obteve-se os resultados apresentados na Tabela 2.

[037] **Tabela 2** – Valores do Coeficiente de Determinação (R^2) para os modelos de cinéticas de degradação do ascorbato de sódio das quatro fórmulas experimentais, no período de 30 dias.

Fórmula	Carbopol (%)	Ascorbato de sódio (% p/p)	Cinética de decaimento					
			Ordem zero		Primeira ordem		Segunda ordem	
			R^2					
			Média	DP	Média	DP	Média	DP
1	2,5	10	0,9723*	0,0095	0,9717	0,0087	0,8677	0,0498
2	2,5	20	0,8669*	0,1254	0,8653	0,1271	0,8640	0,1292
3	3,75	10	0,8248	0,8216	0,8293*	0,0828	0,8337	0,839
4	3,75	20	0,8587	0,0630	0,8699*	0,0635	0,8610	0,0645

* Médias consideradas indicativas da cinética da reação para cada gel experimental, de acordo com as equações de decaimento. Legenda: DP = Desvio Padrão.

[038] De acordo com a análise dos dados, a cinética da reação mostrou que os géis preparados com o Carbopol 2,5% (F1 e F2) foram de ordem zero (maior valor médio da R^2 na Tabela 1, F1: 0,9723; F2: 0,8669), ou seja, a liberação do ascorbato de sódio ocorreu com uma taxa constante com o passar do tempo, mas foi liberado mais rapidamente. Os géis preparados com o Carbopol 3,75% (F3 e F4) apresentaram comportamento de primeira ordem (F3: 0,8293; F4: 0,8699), ou seja, a liberação do reagente ocorreu com uma taxa de declínio constante, e mais lenta com o decorrer do tempo (para o gel F3, considerou-se o menor desvio-padrão para considerá-lo de primeira ordem).

[039] O comportamento dos quatro géis experimentais e a curva de decaimento do teor de ascorbato de sódio pelo período de trinta dias é

apresentado na **Figura 1**. O gel que apresentou menor decaimento foi F4, seguido de F2. Este resultado indica que estas fórmulas mantiveram a maior quantidade de ascorbato de sódio ativo neste período de tempo.

[040] Tendo-se verificado então a melhor estabilidade para o gel de Carbopol 3,75%, prosseguiu-se à titulação deste gel com o ascorbato de sódio 10% e 20%, pelo período de 180 dias, para verificar a melhor concentração do ativo e definir a melhor fórmula entre as quatro testadas.

[041] A partir do modelo de cinética de reação (decaimento) que melhor se adaptou e pela análise de regressão linear, avaliou-se o modelo de liberação, que melhor representa a curva de decaimento do fármaco ativo nas quatro fórmulas. Considerando-se os resultados obtidos e avaliando-se o coeficiente de determinação, obtiveram-se os resultados apresentados na Tabela 3.

[042] Tabela 3 – Constantes de velocidades de decaimento (k) dos géis nos períodos de 30 e 180 dias.

Fórmula	Carbopol (%)	Ascorbato de sódio (% p/p)	Constantes de Velocidades de Decaimento			
			$K \text{ (dia}^{-1}\text{)}$			
			30 Dias		180 Dias	
			Média	DP	Média	DP
1	2,5%	10	0,2270	0,0020	----	----
2	2,5%	20	0,2217	0,0137	-----	-----
3	3,75%	10	0,000026	0,000005	0,0144	0,0005
4	3,75%	20	0,000013*	0,000003	0,0097*	0,0002

* Menor valor de k .

Legenda: DP = desvio-padrão; p/p = peso/peso.

[043] Assim sendo, o menor valor da constante de velocidade de decaimento k demonstrou que tanto no período de 30 dias como de 180 dias,

F4 teve o menor decaimento entre as fórmulas testadas, demonstrando ser a fórmula mais estável quanto ao seu poder antioxidante (**Figura 2**).

[044] Para a elaboração deste relatório descritivo foram consultadas as seguintes referências:

- BARCELLOS, D. C.; BENETTI, P.; FERNANDES, V. V. B. Jr; VALERA, M. C. Effect of carbamide peroxide bleaching gel concentration on the bond strength of dental substrates and resin composite. *Operative Dentistry*, Indiana, v.35, n.4, p. 463-9, 2010.
- CAVALLI, V.; REIS, A. F.; GIANNINI, M.; AMBROSANO, G. M. The effect of elapsed time following bleaching on enamel bond strength of resin composite. *Operative Dentistry*, Indiana, v. 26, p. 597-602, 2001.
- COMLEKOGLU, M. E.; GOKCE, B.; KAYA, A. D.; TÜRKÜN, M.; OZPINAR, B. Reversal of reduced bond strength after bleaching. *General Dentistry*, Chicago, v. 58, n.3, p. 258-6, maio-jun. 2010.
- DABAS, D.; PATIL, A. C.; UPPIN, V. M. Evaluation of the effect of concentration and duration of application of sodium ascorbate hydrogel on the bond strength of composite resin to bleached enamel. *Journal of Conservative Dentistry*, Filadelfia, v. 14, n. 4, p. 356-60, out-dez. 2011.
- DANESH-SANI, S. A.; ESMAILI, M. Effect of 10% sodium ascorbate hydrogel and delayed bonding on shear bond strength of composite resin and resin-modified glass ionomer to bleached enamel. *Journal of Conservative Dentistry*, Filadelfia, v.14, n. 3, p. 241-6, jul-set. 2011.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. Brasília. 2010, 5a ed., v. 2; p. 659-60.
- FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. *Princípios físico-químicos em Farmácia*. São Paulo: Editora da USP, 2002, 690 p.
- FREIRE, A.; DURSKI, M. T.; INGBERMAN, M.; NAKAO, L. S.; SOUZA, E. M.; VIEIRA, S. Assessing the use of 35 percent sodium ascorbate for removal of residual hydrogen peroxide after in-office tooth bleaching. *Journal of American Dental Association*, v. 142, n. 7, p. 836-41, jul. 2011.
- FREIRE, A; SOUZA, E. M.; MENEZES CALDAS, D. B.; ROSA, E. A.; BORDIN, C. F.; DE CARVALHO, R. M.; VIEIRA, S. Reaction kinetics of

- sodium ascorbate and dental bleaching gel. *Journal of Dentistry*, v.37, p. 932-6, dec. 2009.
- GARCIA, E.G.; MENA-SERRANO, A.; ANDRADE, A.M.; REIS, A.; GRANDE, R.H.M.; LOGUERCIO, A.D. Immediate bonding to bleached enamel with 10% sodium ascorbate gel: a case report with one-year follow-up. *European Journal of Esthetic Dentistry*, Berlin, v.7, n.12, p. 154-62, jul-ago. 2012.
 - GÜLER, E.; GÖNÜLOL, N.; ÖZYILMAZ, O. Y.; YÜCEL, A. Ç. Effect of sodium ascorbate on the bond strength of silorane and methacrylate composites after vital bleaching. *Brazilian Oral Research*, São Paulo, v. 2, n. 4, 299-304, jul-ago. 2013.
 - GÜLERYÜZ, N.; TÜRKMEN, C. The Effect of Antioxidant and Delayed Bonding Time on Shear Bond Strength of Composite Restoration after Bleaching Procedure. *Journal of Marmara University Institute of Health Sciences*, Istanbul, supl. 2, p. 61, 2012.
 - KAYA, A. D.; TÜRKÜM, M. Reversal of dentin bonding to bleached teeth. *Operative Dentistry*, Los Angeles, v. 28, n. 6, p. 825-9, nov-dez. 2003.
 - KIMYAI, I. S.; VALIZADEH, H. Comparision of the effect of hydrogel and a solution of sodium ascorbate on dentin-composite bond strength after bleaching. *Journal of Contemporary Dental Practice*, India, v. 9, n. 2, p. 105-12, fev. 2008.
 - KIMYAI, S.; VALIZADEH, H. The effect of hydrogel and solution of sodium ascorbato on bond strength in bleached enamel. *Operative Dentistry*, Los Angeles, v. 31, n. 4, p.496-9, jul-ago. 2006.
 - KHOROUSHI, M.; AGHELINEJAD, S. Effect of post bleaching application of an antioxidant on enamel bond strength of three different adhesives. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirurgia Bucal*, Valencia - Espanha, v. 16, n. 7, p. 990-6, nov. 2011.
 - KUNT, G. E.; YIMAZ, N.; SEN, S.; DEDE, D. O. Effect or oxidant treatment on the shear bond strength of composite resin to bleached enamel. *Acta Odontologica Scandinavica*, v. 69, p. 287-91. 2011.

- LAI, S. C. N.; TAY, F. R.; CHEUNG, G. S.; MAK, Y.F.; CARVALHO, R. M.; WEI, S. H. et al. Reversal of compromised bonding in bleached enamel. *Journal of Dental Research*, v. 8, n. 7, p. 477-81, jul. 2002.
- LIMA, A. F.; FONSECA, F. M. S.; FREITAS, M. S.; PALIALOL, A. R. M.; AGUIAR, F. H. B.; MARCHI, G. M. Effect of bleaching treatment and reduced application time of an antioxidant on bond strength to bleached enamel and subjacent dentin. *Journal of Adesive Dentistry*, Londres, v. 13, n. 6, p. 537-42, dez 2011.
- MACHADO, J. S.; CÂNDIDO, M. S.; SUNDFELD, R. H.; DE ALEXANDRE, R.S.; CARDOSO, J. D.; SUNDEFELD, M. L. The influence of time interval between bleaching and enamel bonding. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, v.19, n.2, p. 111-8, 2007.
- MIRANDA, T. A. M.; MOURA, S. K.; AMORIM, V. H. O.; TERADA, R. S. S.; PASCOTTO, R. C. Influence of exposure time to saliva and antioxidant treatment on bond strength to enamel after tooth bleaching: an *in situ* study. *Journal of Applied Oral Science*, Bauru, v. 21, n. 6, p. 567-74, nov-dez 2013.
- MOUROUZIS, P.; KOULAOUZUDOU, E. A.; Helvatjoglu-Antoniades, M. Effect of in-office bleaching agents on physical properties of dental composites resins. *Quintessence International*, Chicago, v. 44, n.4, p. 295-302, abril 2013.
- OSKOEI, P. A.; NAVIMIPOUR, E. J.; OSKOEI, S. S.; MOOSAVI, N. Effect of 10% sodium ascorbate on bleached bovine enamel surface morphology and microhardness. *The Open Dentistry Journal*, Emirados Árabes Unidos, v. 4, p. 207-10. Out. 2010.
- PARK, J. Y.; KWON, T. Y.; KIM, Y. K. Effective application duration of sodium ascorbate antioxidant in reducing microleakage of bonded composite restoration in intracoronally-bleached teeth. *Restorative Dentistry & Endodontics*, Coréia, v. 38, n.1, p. 43-7, fev. 2013.
- PUGH J. Cinética e estabilidade de produtos. In: *Delineamento de formas farmacêuticas*. Aulton M. E., São Paulo: Artmed, 2008, p. 112.

- ROSE, R. C.; BODE, A. M. Biology of free radical scavengers: An evaluation of ascorbate. *The FASEB Journal*, Maryland, v. 7, p. 1135-42, set 1993.
- ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. *Handbook of Pharmaceuticals Excipients*. 5^a ed, Londres: Pharmaceutical Press, 2006, p. 559-661.
- SAHOO, S.; CHAKRABORTI, C. K.; MISHRA, S. C.; NANDA, U. N. Qualitative analysis of environmentally responsive biodegradable smart Carbopol polymer. *International Journal of Pharmaceuticals Sciences Review and Research*, Bangalore-India, v. 9, n.1, p. 2-13, 2011.
- SINKO, J. S. Liberação e dissolução de fármacos. In: Martin. *Físico-Farmácia e Ciências Farmacêuticas*. 5a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008, p. 351-68.
- SINKO, J. S. Cinética química e estabilidade. In: Martin. *Físico-Farmácia e Ciências Farmacêuticas*, 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2008b. p. 411-48.
- SINKO, J. S. Sistemas de liberação de fármacos. In: Martin. *Físico-farmácia e ciências farmacêuticas*. 5a. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008, p. 643-92.
- TABATABAEI, M. H.; ARAMI, S.; NOJOUIMIAN, A.; MIRZAEI, M. Antioxidant effect on the shear bond strength of composite to bleached bovine dentin. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Bauru, v.10, n.1, p. 33-6, jan-mar 2011.
- TITLEY, K. C.; TORNECK, C. D.; SMITH, D. C.; CHERNECKY, R.; ADIBFAR, A. Scanning electron microscopy observations on the penetration and structure of resin tags in bleached and unbleached bovine enamel. *Journal of Endodontics*, Chicago, v. 17, n.2, p. 72-75, fev 1991.
- TORRES, C. R. G.; KOGA, A. F.; BORGES, A. B. The effects of antioxidant agents as neutralizers of bleaching agents on enamel bond

strength. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, Bauru, v. 5, n.16, p. 971-6, jan-mar 2006.

- TÜRKÜM, M.; ÇELİK, E. U.; KAYA, A. D.; ARICI, M. Can the hydrogel form of sodium ascorbate be used to reverse compromised bond strength after bleaching? *Journal of Adhesive Dentistry*, Londres, v. 11, n. 1, p. 35-40. 2009.
- UYSAL, T.; BASCIFTCI, F. A.; UFLÜMEZ, S.; SARI, Z.; BÜYÜKERKMEN, A. Can previously bleached teeth be bonded safely? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, v. 123, n. 6, p. 628-32. jun 2003.

REIVINDICAÇÃO

1) FORMULAÇÃO PARA ESTABILIZAÇÃO DO ASCORBATO DE SÓDIO DISPERSO EM MATRIZ POLIMÉRICA DE CARBÔMERO 934P PARA REMOÇÃO DO OXIGÊNIO RESIDUAL DO ESMALTE DENTAL RECÉM-CLAREADO, **caracterizada por** possuir um teor do princípio ativo de ascorbato de sódio como antioxidante, variando de 10 a 30% (p/p); o espessante carbômero 934P, variando de 2,5 a 5% (p/p); solução de hidróxido de sódio 20% (p/V) para ajustar o pH até 6,0; podendo conter outros adjuvantes farmacologicamente aceitáveis; ser apresentada em forma de gel para uso tópico; manter estabilidade química por um período de no mínimo 180 dias; armazenado em embalagem hermeticamente fechada e mantida sob refrigeração de 5 a 8 °C; que possibilite sua utilização sobre a superfície do esmalte dental logo após o término da técnica de clareamento dental realizado com géis clareadores a base de peróxido de hidrogênio entre 3 e 40% (p/p) ou a base de peróxido de carbamida entre 10 e 35% (p/p), tanto na técnica de clareamento dental caseira quanto na técnica de clareamento de consultório.

DESENHOS

Figura 1

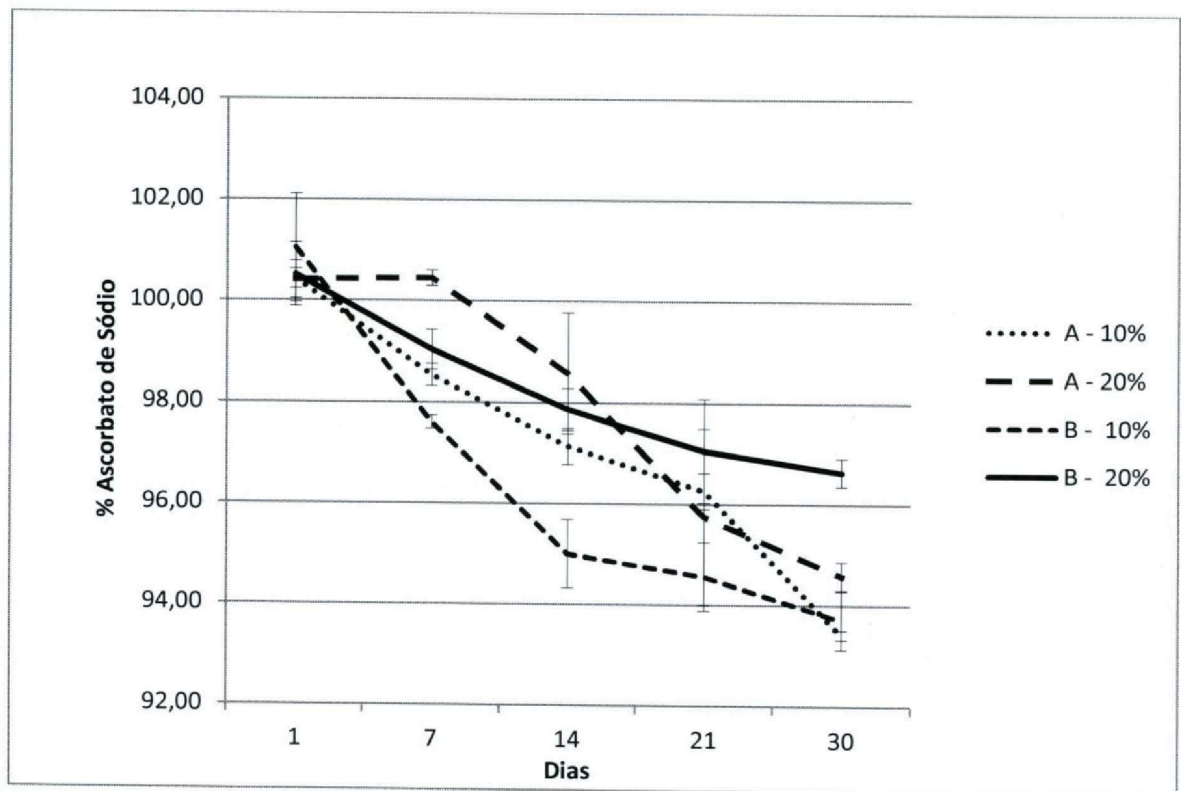


Figura 2

