



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(21) BR 102022001718-2 A2**

**(22) Data do Depósito:** 30/01/2022

**(43) Data da Publicação Nacional:**  
08/08/2023

---

**(54) Título:** CARIOSTÁTICO À BASE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA

**(51) Int. Cl.:** A61K 33/38; A61K 31/722; A61K 31/16.

**(52) CPC:** A61K 33/38; A61K 31/722; A61K 31/16.

**(71) Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO.

**(72) Inventor(es):** ANDRÉ GALEMBECK; MIGUEL ANGEL PELAGIO FLORES.

**(57) Resumo:** CARIOSTÁTICO À BASE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA. Esta invenção reporta a invenção de uma formulação que contendo partículas de prata de dimensões nanométricas e íons metálicos e fluoretos, obtidos pela redução de íons prata na presença de agentes redutores. O método de fabricação é também descrito neste relatório de invenção.

## **CARIOSTÁTICO À BASE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA**

### **CAMPO DA INVENÇÃO**

**[0001]** A presente invenção encontra seu campo de aplicação dentre os produtos destinados paralisar lesões em dentes provocadas pela cárie. Trata-se de uma suspensão contendo de partículas de prata de dimensões nanométricas e íons metálicos e fluoretos, obtidos pela redução de íons prata na presença de agentes redutores. O método de fabricação é também descrito neste relatório de invenção.

### **FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

**[0002]** Apesar de não existirem estatísticas detalhadas, acredita-se que entre 60 e 95% da humanidade terá, ao menos, uma lesão de cárie durante a vida.

**[0003]** A metodologia de tratamento mais tradicional faz uso da remoção do tecido cariado, utilizando instrumentos específicos (brocas), que é seguido da aplicação de uma restauração que visa a impedir a reincidência da lesão. Mais recentemente, foram desenvolvidas tecnologias que possibilitam a remoção do tecido necrosado por ação enzimática ou aplicação de luz laser. O método tradicional, entretanto, permanece sendo, de longe, o tratamento mais utilizado. Trata-se de um procedimento invasivo, que frequentemente, exige a aplicação de anestesia, trazendo bastante desconforto ao paciente.

**[0004]** A utilização de prata como agente antimicrobiano está descrita desde a antiguidade. No início do século XX, a aplicação de compostos à base de prata foi muito difundida, tanto para paralisação da cárie, quanto para a confecção de restaurações, onde era combinada com mercúrio, visando a formação de ligas metálicas. Estes materiais foram substituídos, na segunda metade do século XX por resinas poliméricas, cujo resultado estético tornou-se um padrão muito mais aceitável.

**[0005]** Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem estimulado a utilização de tratamentos atraumáticos e uma alternativa que eficiente é o diamino fluoreto de prata (DFP). Quando aplicado em intervalos regulares, este produto tem ação comprovada na paralisação da cárie coronária, que se localiza nas superfícies de mastigação ou entre os dentes. O produto é comercializado em países como Brasil, Argentina, Japão e EUA, na forma de soluções amoniacais contendo flúor e concentração variando entre 12% e 38%.

**[0006]** Apesar do eficiente efeito clínico, o DFP mancha os dentes de preto ou marrom escuro quando em contato com as lesões. Este não é um aspecto desejável, principalmente, se as cáries estão localizadas na região frontal. Por esse motivo, muito pacientes rejeitam este tipo de tratamento, uma vez que o aspecto estético é inaceitável. Outra desvantagem é o fato de que o produto mancha a pele e tecidos moles, em caso de contato e estas manchas demoram até duas semanas para saírem, sendo impossíveis de lavar.

**[0007]** Desde o advento da nanociência e da nanotecnologia, as nanopartículas de prata e suas combinações com outros agentes antibactericidas tem sido muito bem demonstrada na literatura científica. São diversos também, os pedidos de privilégio de invenção combinando prata, flúor e outros aditivos voltadas para aplicações relacionadas com a higiene bucal, tratamento de infecções ou mesmo tratamento de cárie, sempre a partir de observações de estudos *in vitro*, isto, é em laboratório.

**[0008]** Partículas de ouro, cobre, prata e outras composições metálicas, incluído ligas, de dimensões nanométricas também apresentam comprovada ação antimicrobiana.

**[0009]** Uma grande diversidade de pedidos de privilégio de invenção relacionados com a aplicação de nanopartículas metálicas com efeitos no combate a infecções, tratamentos contra microorganismos, aplicações na confecção de próteses, incorporação em materiais poliméricos voltados

para aplicações diversas na área médica tem sido depositados no mundo todo nos últimos 20 anos. Alguns exemplos significativos são descritos a seguir.

**[0010]** Géis e soluções líquidas contendo nanopartículas de prata (AgNPs) para o combate a infecções cutâneas causadas por bactérias ou fungos, infecções no sistema respiratório e infecções genitais e urinárias são apresentados no documento WO 2006074117. Géis contendo AgNPs foram também descritos no documento WO 2007017901, que afirma comprovar sua atividade antibacteriana contra *P. aeruginosa*, *E. coli*, e *S. aureus*. Essas formulações podem ser administradas em infecções cutâneas e na cavidade oral.

**[0011]** A combinação de fosfato de cálcio e prata nanométrica é apresentada no documento WO2010072882A1, que reivindica seu amplo uso desinfetante em espaços públicos, roupas e embalagens, odontologia em geral, alimentos e tintas, em decorrência de seu poder bactericida e fungicida.

**[0012]** A quitosana é um polissacarídeo catiônico. É obtido a partir da desacetilação da quitina, que é encontrada no exoesqueleto de crustáceos e insetos, além de fungos. Lagostas e caranguejos contêm de 15 a 25% de quitina em suas carapaças. A quitosana também tem atividade antibacteriana. É biocompatível, biodegradável e atóxica, desde que a pessoa não possua alergia a crustáceos e já possui utilização na área médica.

**[0013]** Formulações à base de quitosana são utilizadas como moderadores de apetite. É formada pela associação de unidades de 2-amino-2-desoxi-bD-glicose proporciona seu uso nas indústrias de higiene e cuidados pessoais, biotecnologia, farmacologia e agricultura. Alguns tipos de produtos estão relacionados a seguir: loções e aditivos faciais, conservante e antioxidante, emulsionante e flocculante, membranas, modificador do solo e fungicida.

**[0014]** Como se tratam, ambos de materiais com propriedades

antimicrobianas comprovadas em estudos científicos detalhados, a hipótese da combinação de quitosana e AgNPs torna-se uma hipótese bastante razoável e exequível. Sua sinergia de ação foi demonstrada na inibição do crescimento *in vitro* *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, e *Acinetobacter baumannii*.

**[0015]** A utilização de AgNPs em aplicações diversas na área odontológica foi extensamente revisada na literatura científica por Noronha *et al.* (2017), em um trabalho amplamente citado por outros autores internacionalmente.

**[0016]** Privilégios de invenção relatados seu uso em restaurações, como por exemplo, kits para recobrimentos cerâmicos (WO2011049719) e compósitos dentários de fosfato de cálcio nanométrico (WO2012003290).

**[0017]** Polímeros bioadesivos ligados partículas inorgânicas, como as de prata também foram propostas, conforme descrito em US8,119,162, que faz uso de partículas que desintegram ou impedem a adesão bacteriana para higiene bucal, para inibição da formação de películas como a placa bacteriana.

**[0018]** A combinação de prata com polissacarídeos também aparece em WO2006/026026, que combinam estes componentes em solvente contendo meio estabilizante ser utilizado em formulações de produtos de higiene oral. Estratégia semelhante, sob a perspectiva conceitual, aparece em US2008/0147019 e US2011/0129536 utilizando estes mesmos dos componentes.

**[0019]** Aplicações em enxaguatórios e dentifrícios são descritas em US6,565,873, que propõe sistema biodegradável de liberação controlada contendo nanopartículas, enquanto o documento US6,790,460 descreve composições semelhantes para a membrana mucosa e cavidade oral.

**[0020]** O DFP que é hoje comercializado para a prevenção e interrupção da cárie torna a região cariada escura e se constitui em uma solução aquosa de baixa viscosidade. A baixa viscosidade dificulta a sua aplicação sobre a

área atingida e o produto escorre frequentemente para regiões indesejadas.

**[0021]** Entretanto, se considerarmos apenas o efeito cariosotático, o desempenho deste composto é muito satisfatório, considerando a simplicidade com que o mesmo pode ser utilizado.

**[0022]** Para o contexto desta invenção dois fatores foram considerados: (i) são numerosas as descrições de sistemas contendo prata iônica ou nanométrica cuja ação anitimicrobiana foi confirmada em estudos *in vitro* e; (ii) um produto que não mancha os dentes deve ter muito mais aceitação por razões estéticas.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

**[0023]** Esta invenção descreve uma formulação cariostática, com a capacidade de paralisar o desenvolvimento destas lesões, sem causar o escurecimento dos dentes e seu processo de fabricação.

**[0024]** As formulações contêm nanopartículas metálicas com dimensões variando entre 10 e 50 nanômetros, ácido orgânico, polissacarídeos e fluoreto, apresentando-se na forma líquida.

**[0025]** O método de fabricação envolve as etapas de dissolução dos precursores separadamente (prata iônica e agente redutor) e ambas em solução de polissacarídeo em água na presença de ácido orgânico. A adição das soluções leva à formação de nanopartículas metálicas. A esta formulação é adicionado flúor, além de agentes estabilizantes ou antioxidantes.

### **DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO**

**[0026]** Esta invenção trata de uma formulação cariostática, cuja ação é a paralisação das lesões de cárie, sem manchar os dentes e a descrição de seu processo de fabricação.

**[0027]** Processo de fabricação desta formulação.

**[0028]** A formulação não deixa coloração ou mancha, não ser que seja

utilizada com muitas aplicações frequentes.

**[0029]** A formulação é líquida, de coloração amarela, tem atividade bactericida, especificamente bacteriostática e torna possível paralisar a a lesão de cárie.

**[0030]** Essa formulação não demanda ambiente ambulatorial para a sua aplicação, é atraumática e não invasiva. Portanto, é particularmente recomendada para pacientes que manifestem ansiedades, traumas ou medo quando submetidas aos métodos tradicionais de tratamento.

**[0031]** A composição da formulação é descrita abaixo:

- 0,002 % a 0,250% em nanopartículas metálicas selecionadas entre prata, ouro, cobre, e suas ligas;
- As morfologias podem ser esférica, elíptica, prismática, bastões e placas e misturas entre estas, com dimensões entre 10 nm a 500 nm, são obtidas a partir de precursores dos metais por reações de redução controlada, onde os compostos precursores são escolhidos entre óxidos, acetatos, nitratos, acetil-acetonatos, carbonato, cloreto, citrato, fluoreto e iodato;
- 0,025% a 3,0% de quitosana, com massa molar em uma faixa de valores que varia entre 20 kDa e 1000 kDa, seus derivados, os quais são escolhidos entre: carboximetil-quitosana, lactato de quitosana, acetato de quitosana, amilopectina e hidroxipropil-celulose;
- 0,06 % a 3,0% de um sal fluoreto, obtido a partir de sais solúveis em água, a partir de soluções aquosas;
- 0,07 % a 3,0% de um ácido orgânico, selecionado entre ácido acético, ácido oxálico, ácido ascórbico e outros ácidos orgânicos de estrutura geral RCOOH, onde R refere-se a um radical orgânico;
- 0,01% a 2,0% de um dispersante líquido baseado em água, eventualmente acrescido de co-solvente, o qual é escolhido entre os glicóis como: propileno glicol, poli(etileno glicol), inclusive de diferentes massas molares, glicóis substituídos, co-solventes como

etanol, isopropanol e polisorbatos e outros aditivos poliméricos para controle de viscosidade derivados da celulose como: hidróxi-propil metilcelulose, hidróxi-propil celulose, carbóxi-metil celulose e metilcelulose;

**[0032]** As nanopartículas são, de preferência, prata e a razão estequiométrica de íon metálico para agente redutor varia na faixa de valores entre 0,15 e 11,0.

- As diferentes formas do produto com suas opções individuais de componentes incluem a adição de polissacarídeos que desempenha ação e atividade antibacteriana sinérgica;
- associação iônica;

**[0033]** A apresentação do produto é um líquido, cuja coloração depende das propriedades ópticas das partículas, que por sua vez dependem de interações com o meio em que está dispersa e do comprimento de onda da luz incidente. Podem depender, ainda, de seu tamanho, geometria e da distribuição de tamanho e forma geométrica para cada opção de componente da composição. Por exemplo, uma composição contendo ouro pode ser vermelha ou acastanhada, enquanto outra composição contendo ouro também pode ser azul ou roxa, dependendo dos outros componentes envolvidos;

**[0034]** A aplicação é tópica, em cavidades e tecido atingido por lesão de cárie para tratamento.

**[0035]** A metodologia de fabricação está descrita e compreende as seguintes etapas:

- Obtenção de solução aquosa de íons metálicos, com concentração em uma faixa de valores que varia entre 0,020 a 0,50 moles por litro;
- Obtenção de solução, também aquosa do agente redutor, com concentração em uma faixa de valores que varia entre 0,018 a 1,700 moles por litro. Possíveis escolhas: hidrazina, borohidreto de sódio, albumina,  $\text{LiAlH}_4$  e boranos;

- Obtenção de solução de quitosana 20 e 10000 kDa em água a partir da dissolução do polissacarídeo em uma solução aquosa de um ácido orgânico de adicionando-se entre 0,05 e 5,0 gramas em volumes de até 500mL;
- Os procedimentos são todos realizados à temperatura ambiente;
- As soluções são adicionadas colocando a primeira solução na terceira solução e, em seguida, adiciona-se a segunda solução à mistura;
- Adicionar um sal de fluoreto à mistura de soluções de uma forma escolhida entre: dissolver diretamente o sal sólido na mistura e adicionar uma solução aquosa do sal de fluoreto na mistura;

**[0036]** A formulação descrita acima tem as características:

- Ação cariostática;
- nanopartículas metálicas conferem um aspecto visual aceitável, inexistente em tecnologias comparáveis; tem o mesmo efeito clínico que o DFP;
- a formulação não requer a utilização a remoção do tecido necrosado;
- aplicação simples.

## **Exemplos de concretizações da invenção**

### **EXEMPLO 1**

**[0037]** Redução química de íons prata com borohidreto de prata, utilizando nitrato de prata, onde 90 mg deste sal são dissolvidos em 500 mL de água e a solução foi aquecida até a ebulição, sob agitação magnética. Em seguida, adiciona-se 10 mL de solução de citrato de sódio a 1% (m/V) e deixa-se o sistema repousar. As nanopartículas sintetizadas por este método apresentaram um máximo de absorção em aproximadamente 420 nm no espectro de absorção UV-visível.

### **EXEMPLO 2**

**[0038]** Utilizou-se 100 mL de uma solução aquosa de ácido ascórbico (6

$\times 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) e o pH foi controlado no intervalo de 6,0 a 10,5, mediante a adição de  $\text{HNO}_3$  (0,2 mol/L) ou de  $\text{NaOH}$  (0,1 mol/L). O sistema foi aquecido até a temperatura de  $39,5^\circ\text{C}$ , sob agitação magnética e adicionou-se 1,0 mL de uma solução 0,005 mol/L de nitrato de prata. A solução ficou marrom para a síntese com  $\text{pH} = 10,5$  e azul turva para aquelas com  $\text{pH} < 10,5$ .

### **EXEMPLO 3**

**[0039]** Solução  $4 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  de acetato de prata sob agitação magnética e temperatura ambiente, foi adicionado, rapidamente, 1 mL de 0,055 mol/L de  $\text{NaBH}_4$  tornando a solução amarela imediatamente depois da sua adição.

### **EXEMPLO 4**

**[0040]** Dissolução de 1,0 grama de quitosana em 200 mL de solução de ácido acético a 0,5% (v/v). A seguir foram adicionados 4,0 mL de uma solução de nitrato de prata 0,012 mol/L e, em seguida adicionar o borohidreto de sódio. A relação entre o  $\text{AgNO}_3$  e o  $\text{NaBH}_4$  foi mantida 1:6 em massa. A redução do  $\text{Ag}^+$  foi iniciada imediatamente, a cor da solução passou de incolor a amarelo claro e finalmente avermelhado. Após a síntese, espera-se em torno de 45 minutos com o coloide sob agitação para finalizar. óptica. Logo após a síntese, as amostras foram armazenadas em geladeira.

**[0041]** As formulações aqui descritas destinam-se a paralisar a ocorrência de lesões em dentes provocadas pela cárie e o processo de obtenção é preservado quanto ao seu caráter inovador. Pessoas versados nas abordagens descritas neste documento podem elaborar variações, modificações, alterações, adaptações e equivalentes cabíveis e compatíveis ao meio de trabalho. Não há que se afastar do espírito, escopo e abrangência da invenção, conforme o que segue descrito nas reivindicações.

## REIVINDICAÇÕES

### **1 – FORMULAÇÃO PARA PARALISAÇÃO DE LESÕES DE CÁRIE caracterizado por** compreender os seguintes componentes:

- 0,002 % a 0,250% em nanopartículas metálicas selecionadas entre prata, ouro, cobre, e suas ligas;
- as morfologias podem ser esférica, elíptica, prismas, bastões e placas e misturas entre estas, com dimensões entre 10 nm a 500 nm, são obtidas a partir de precursores dos metais por reações de redução controlada, onde os compostos precursores são escolhidos entre óxidos, acetatos, nitratos, acetil-acetonatos, carbonato, cloreto, citrato, fluoreto e iodato;
- 0,025% a 3,0% de quitosana, com massa molar em uma faixa de valores que varia entre 20 kDa e 1000 kDa, seus derivados, os quais são escolhidos entre: carboximetil-quitosana, lactato de quitosana, acetato de quitosana, amilopectina e hidroxipropil-celulose;
- 0,06 % a 3,0% de um sal fluoreto, obtido a partir de sais solúveis em água, a partir de soluções aquosas;
- 0,07 % a 3,0% de um ácido orgânico, selecionado entre ácido acético, ácido oxálico, ácido ascórbico e outros ácidos orgânicos de estrutura geral RCOOH, onde R refere-se a um radical orgânico;
- 0,01% a 2,0% de um dispersante líquido baseado em água, com pH levemente ácido, eventualmente acrescido de co-solvente, o qual é escolhido entre os glicóis como: propileno glicol, poli(etileno glicol), inclusive de diferentes massas molares, glicóis substituídos, co-solventes como etanol, isopropanol e polisorbatos e outros aditivos poliméricos para controle de viscosidade derivados da celulose como: hidróxi-propil metilcelulose, hidróxi-propil celulose, carbóxi-metil celulose e metilcelulose.

**2 - PRODUTO PARA PARALISAÇÃO DE LESÕES DE CÁRIE** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a nanopartícula metálica ser preferencialmente a prata e a razão estequiométrica de íon metálico para agente redutor variar na faixa de valores entre 0,10 a 10,0.

**3 - PRODUTO PARA PARALISAÇÃO DE LESÕES DE CÁRIE** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as diferentes formas do produto com suas opções individuais de componentes incluírem a adição de polissacarídeos que desempenham atividade antibacteriana e associação iônica.

**4 - PRODUTO PARA PARALISAÇÃO DE LESÕES DE CÁRIE** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o caráter catiônico de quitosana e o caráter aniônico de fluoreto lhes conferirem a propriedade de formar associações do tipo “fluoretos de quitosana” e complexos solúveis de fluoreto de quitosana não estequiométricos.

**5 - PRODUTO PARA PARALISAÇÃO DE LESÕES DE CÁRIE** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a apresentação ser um líquido viscoso cuja coloração depende das propriedades ópticas das partículas de dimensões nanométricas e suas interações com o meio em que está dispersa.

**6 - PRODUTO PARA PARALISAÇÃO DE LESÕES DE CÁRIE** de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por um produto final cuja aplicação poder ser tópica em cavidades e tecido atingido por lesão de cárie para tratamento e remineralização.

**7 - PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE PRODUTO caracterizado por** compreender as seguintes etapas:

- obtenção de solução aquosa de íons metálicos, com concentração em uma faixa de valores que varia entre 0,020 a 0,50 moles por litro;
- obtenção de solução, também aquosa do agente redutor, com

concentração em uma faixa de valores que varia entre 0,018 a 1,700 moles por litro; possíveis escolhas: hidrazina, borohidreto de sódio, albumina,  $\text{LiAlH}_4$  e boranos;

- obtenção de solução de quitosana 20 e 10000 kDa em água a partir da dissolução do polissacarídeo em uma solução aquosa de um ácido orgânico de adicionando-se entre 0,05 e 5,0 gramas em volumes de até 500mL;
- os procedimentos são todos realizados à temperatura ambiente;
- as soluções são adicionadas colocando a primeira solução na terceira solução e, em seguida, adiciona-se a segunda solução à mistura;
- adicionar um sal de fluoreto à mistura de soluções de uma forma escolhida entre: dissolver diretamente o sal sólido na mistura e adicionar uma solução aquosa do sal de fluoreto na mistura.

## RESUMO

### **CARIOSTÁTICO À BASE DE NANOPARTÍCULAS DE PRATA**

Esta invenção reporta a invenção de uma formulação que contendo partículas de prata de dimensões nanométricas e íons metálicos e fluoretos, obtidos pela redução de íons prata na presença de agentes redutores. O método de fabricação é também descrito neste relatório de invenção.