

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 468**

51 Int. Cl.:

A61K 8/22 (2006.01)

A61K 8/81 (2006.01)

A61Q 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2021** **PCT/GB2021/051087**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.11.2021** **WO21224618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2021** **E 21726171 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024** **EP 4146150**

54 Título: **Tira o película blanqueadora de dientes de peróxido de hidrógeno soluble**

30 Prioridad:

05.05.2020 GB 202006650

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.10.2024

73 Titular/es:

BSOLVE LIMITED (100.0%)
2 Bell Drive Hamilton International Technology
Park Blantyre
Glasgow G72 0FB, GB

72 Inventor/es:

CULLEN, JOHN EDWARD;
LIVINGSTONE, MARK ALEXANDER;
MACFARLANE, MELANIE y
CRICHTON, ROBERT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 984 468 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tira o película blanqueadora de dientes de peróxido de hidrógeno soluble

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con una tira o película blanqueadora de dientes. En particular, la presente invención se relaciona con una tira o película blanqueadora de dientes de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) soluble o sustancialmente soluble que comprende una concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o superior a aproximadamente 10% en peso de la tira o película. La presente invención también se relaciona con un proceso para la fabricación de una tira o película blanqueadora dental soluble o sustancialmente soluble.

Antecedentes

- 10 Los dientes humanos exhiben naturalmente una variedad de colores, que pueden influenciarse por un número de factores, tales como dieta y/o medicación. Por ejemplo, un número de alimentos, tales como bayas, y bebidas, tales como té y vino tinto, contienen cromógenos que pueden manchar los dientes. El tabaco también puede oscurecer los dientes. Otras sustancias, tales como frutas y bebidas ácidas, pueden promover las manchas al erosionar el esmalte dental, suavizar los dientes y facilitar que se unan los cromógenos. Por consiguiente, hay un deseo de blanquear los
15 dientes para retirar tales manchas.

Es conocido el uso de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) para blanquear los dientes con concentraciones relativamente bajas de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) entre 6% en peso y 7% en peso de la tira o película. Los documentos WO2012/034127 y US10363210 divulgan composiciones dentales tales como blanqueadores dentales basados en polivinilpirrolidona. El documento US6458380 divulga blanqueadores dentales que comprenden policarbófilos.

- 20 Sin embargo, un problema conocido es que la tira o película blanqueadora de dientes permanezca soluble con concentraciones más altas de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) tales como en o por encima de aproximadamente 10% en peso de la tira o película. Por lo tanto se conoce que es un problema en la técnica la disolución de tiras o películas blanqueadoras con altas concentraciones de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

- 25 Un objeto de al menos un aspecto de la presente invención es obviar o al menos mitigar uno o más de los problemas antes mencionados.

Un objeto aún adicional de la presente invención es proporcionar una tira o película blanqueadora dental soluble o sustancialmente soluble que comprende peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de 10% en peso de la tira o película.

- 30 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un proceso para fabricar una tira o película soluble o sustancialmente soluble con una concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de 10% en peso de la tira o película.

Resumen de invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona una tira o película blanqueadora de dientes que comprende:

- 35 al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) en donde la cantidad de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) es mayor que aproximadamente 55% en peso de la película o tira;
una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso de peróxido de hidrógeno (H_2O_2); y
al menos uno o una combinación de policarbófilos.

- 40 La presente invención por lo tanto se relaciona con proporcionar una dosis alta de H_2O_2 en una tira o película delgada soluble en la boca de un usuario que puede colocarse en los dientes que tiene un tiempo de residencia/disolución comparable al de una película de dosis más baja.

En la presente invención, los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) por lo tanto pueden formar complejos con peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

- 45 Se ha encontrado que el peróxido de hidrógeno forma complejo con el polímero (por ejemplo PVP), por lo que un aumento en el contenido de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la formulación se acompaña por un aumento significativo en el componente de PVP/Polímero.

Por lo tanto la presente invención se relaciona con una tira o película blanqueadora dental soluble o sustancialmente soluble que comprende peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de 10% en peso de la tira o película.

- 50 El % en peso para todas las cantidades citadas en este documento se basa en el % en peso de la película o tira.

Las tiras o películas blanqueadoras dentales de la presente invención pueden disolverse en la boca de una persona en aproximadamente 15 - 30 minutos. Las tiras o películas blanqueadoras dentales pueden colocarse sobre el diente o dientes de una persona y por lo tanto pueden disolverse o disolverse sustancialmente con la saliva en la boca de una persona.

- 5 El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede estar en una forma seca o sustancialmente seca en la película y/o puede formarse *in situ* con una reacción química en la película cuando entra en contacto con agua tal como saliva en la boca.

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede conseguirse a partir de cualquier fuente adecuada.

En particular, el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede conseguirse y/u obtenerse a partir de un complejo de polímero tal como un complejo de polivinilo.

- 10 En realizaciones particulares, el complejo de polímero puede ser PVP - H_2O_2 . El complejo de polímero puede ser, por ejemplo, Peroxydone (Marca Comercial Registrada).

El complejo de polivinilo puede comprender: aproximadamente 10 - 30% en peso de H_2O_2 ; aproximadamente 10 - 25% en peso de H_2O_2 ; o aproximadamente 16 - 20% en peso de H_2O_2 . El % en peso se basa en el % en peso de la película o tira seca.

- 15 El complejo de polivinilo puede comprender: aproximadamente 70 - 90% en peso de PVP; aproximadamente 75 - 90% en peso de PVP; o aproximadamente 80 - 84% en peso de PVP. El % en peso se basa en el % en peso de la película o tira seca.

- 20 La Peroxydone (Marca Comercial Registrada, Ashland Chemicals) contiene aproximadamente 16 - 20% en peso de H_2O_2 y aproximadamente 80 - 84% en peso de PVP. El uso del complejo de PVP- H_2O_2 tal como de Peroxydone (Marca Comercial Registrada, Ashland Chemicals) imparte una mayor estabilidad del peróxido durante el proceso de secado. También, existe técnica anterior de otras empresas sobre el uso de PVP y H_2O_2 por separado en forma de gel. Hay el problema conocido de usar Peroxydone (Marca Comercial Registrada, Ashland Chemicals) y el de obtener 10% de H_2O_2 en la fórmula, donde se requiere una gran cantidad de Peroxydone (Marca Comercial Registrada, Ashland Chemicals), dejando poco espacio para otros componentes.

- 25 En la presente invención, los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) pueden formar un complejo unido por hidrógeno, soluble en agua o sustancialmente soluble en agua, de polímero lineal o sustancialmente lineal de n-vinilpirrolidona (PVP). Esto puede producirse en la boca de un usuario tal como en los dientes que se tratan.

- 30 Los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) pueden tener un peso molecular de aproximadamente 100,000 - 10,000,000 Dáltones. En realizaciones particulares, los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) pueden tener un peso molecular de: aproximadamente 200,000 - 5,000,000 Dáltones; aproximadamente 500,000 - 10,000,000 Dáltones; aproximadamente 500,000 - 5,000,000 Dáltones; aproximadamente 1,000,000 - 1,700,000 Dáltones o aproximadamente 1,000,000 - 1,500,000 Dáltones.

- 35 El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede formar complejos con la n-vinilpirrolidona en una mezcla de: relaciones moleculares de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3; relaciones moleculares de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2; o relaciones moleculares de aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2.

- 40 El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede formar complejos con la vinilpirrolidona (por ejemplo n-vinilpirrolidona) o en una mezcla para proporcionar una concentración de peróxido de hidrógeno de cualquiera de las siguientes: aproximadamente 10 - 50% en peso; aproximadamente 10 - 40% en peso; aproximadamente 15 - 40% en peso; aproximadamente 20 - 40% en peso; aproximadamente 15 - 30% en peso; aproximadamente 15 - 25% en peso; aproximadamente 10 - 30% en peso; o aproximadamente 16 - 20% en peso.

La película o tira blanqueadora dental se define en términos del peso seco de la película por ejemplo el peso de los componentes secados para excluir el agua, expresado como porcentajes (es decir % en peso) por el peso seco total de la película sola es decir sin ninguna hoja de refuerzo ni soporte.

- 45 En realizaciones particulares, el polímero de polivinilpirrolidona (PVP) usado en la presente invención puede ser Peroxydone K90 (Marca Comercial Registrada, Ashland Chemicals).

La presente invención por lo tanto proporciona una dosis alta de H_2O_2 en una tira o película delgada soluble que tiene un tiempo de residencia/disolución comparable con una película de dosis más baja.

- 50 La presente invención proporciona una tira o película blanqueadora de dientes soluble o sustancialmente soluble que comprende peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de: aproximadamente 10% en peso a 30% en peso de la tira o película; aproximadamente 15% en peso a 30% en peso de la tira o película; aproximadamente 10% en peso a 20% en peso de la tira o película; o aproximadamente 10% en peso a 15% en peso de la tira o película.

En la presente invención hay uso de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) y/o n-polivinilpirrolidona (PVP) en la tira o películas. La cantidad de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) y/o n-polivinilpirrolidona (PVP) oscila desde cualquiera de los siguientes: más de aproximadamente 60% en peso; aproximadamente 60% en peso a 99% en peso de la tira o película; aproximadamente 60% en peso a 99% en peso de la tira o película; aproximadamente 65% en peso a 95% en peso de la tira o película; aproximadamente 60% en peso a 90% en peso de la tira o película; aproximadamente 65% en peso a 95% en peso de la tira o película; aproximadamente 75% en peso a 90% en peso de la tira o película; o aproximadamente 75% en peso a 85% en peso de la tira o película.

Una polivinilpirrolidona (PVP) particularmente preferida es Peroxydone K-90 (Marca Comercial Registrada, Ashland Chemicals). Se prefiere la Peroxydone K-90 ya que es un complejo de PVP y H_2O_2 . La Peroxydone K-90 imparte una mayor estabilidad del peróxido frente a PVP y H_2O_2 por separado. Esto es algo sorprendente ya que la Peroxydone se disuelve/dispersa en agua durante el proceso de mezclado y por lo que sugiere que el complejo no se destruye completamente o se reforma durante el proceso de secado.

La polivinilpirrolidona (PVP) puede ser un polímero amorfo, higroscópico.

La polivinilpirrolidona (PVP) puede ser un polímero no iónico lineal que puede ser soluble en agua y solventes orgánicos y típicamente puede ser pH estable.

La polivinilpirrolidona (PVP) también puede tener propiedades adhesivas y cohesivas que pueden ayudar en la formación de las tiras y/o películas de la presente invención.

Se ha encontrado que el aumento en el nivel de Peroxydone permite una disminución en el nivel de otros componentes usados previamente en la formación de tiras o películas usadas para blanqueamiento de dientes.

Para permitir una mayor concentración de H_2O_2 , el nivel de polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo Peroxydone) tiene que aumentar, por lo tanto el nivel de los otros componentes tales como un segundo formador de película (por ejemplo pectina), que proporciona una disolución más prolongada, tiene que disminuir. Los inventores encontraron que el nivel de polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo Peroxydone) aumentó desde aproximadamente 61.5% en peso a aproximadamente 80% en peso cuando se movió desde aproximadamente 7% en peso a 10% en peso de composición de H_2O_2 y el nivel de pectina disminuyó desde aproximadamente 25% en peso a aproximadamente 10% en peso. Otros componentes tales como el plastificante, emulsionante y saborizantes también fueron reducidos para permitir más polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo Peroxydone) e incorporación del policarbófilo.

La presente invención también puede proporcionar tiras o películas con un tiempo de disolución reducido. Aumentar el nivel de la polivinilpirrolidona (PVP) (por ejemplo Peroxydone) aumenta el nivel de H_2O_2 y proporciona, por ejemplo, una reducción consecuente en el nivel de pectina en la formulación. Esto aceleró significativamente la disolución de la formulación, lo cual era indeseable ya que conduciría a una reducción consecuente en el tiempo de adhesión de la fórmula a los dientes y por lo tanto a una reducción en la eficacia de blanqueamiento. La introducción de policarbófilos (por ejemplo Noveon, Marca Comercial Registrada) en cantidades bajas (por ejemplo aproximadamente 1 - 5% en peso o aproximadamente 2 - 3% en peso) permite la desaceleración de la disolución de la composición y por lo tanto aumentar probablemente la eficacia de blanqueamiento.

El Noveon (Marca Comercial Registrada) puede ser policarbófilo USP Noveon AA-1 con una viscosidad Brookfield de 2,000 -12,000 (medida en Brookfield RVT, 20 rpm, neutralizada a pH 7.3 - 7.8).

El policarbófilo puede comprender la sal de metal de ácido poliacrílico reticulado con un glicol.

En realizaciones particulares, el policarbófilo puede comprender la sal de calcio de ácido poliacrílico reticulado con divinilglicol que tiene una viscosidad de, por ejemplo, entre aproximadamente 2,000 - 12,000 cP para aproximadamente una solución a 0.2%.

El policarbófilo puede estar en la forma de la sal de metal tal como policarbófilo cálcico. El policarbófilo puede formarse como un polímero sintético de ácido poliacrílico reticulado con divinilglicol, con, por ejemplo, calcio como contraión.

El aumento de la PVP, tal como Peroxydone K-90, aumenta el contenido total de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de las tiras o películas. Se puede usar plastificante para asegurar propiedades físicas aceptables. Se pueden elegir otros ingredientes tales como sabor y gusto para asegurar una apariencia y gusto aceptables.

Los presentes inventores han encontrado que es posible preparar al menos aproximadamente 10% en peso de tiras o películas blanqueadoras de dientes de peróxido de hidrógeno que tienen un tiempo de disolución que puede adaptarse para ajustarse a los requisitos del cliente.

Se pueden preparar tiras o películas que se disuelven muy rápidamente en la cavidad bucal, alternativamente la inclusión de policarbófilos tales como Noveon AA-1 produce tiras o películas que se disuelven mucho menos fácilmente.

El policarbófilo puede estar en la forma de una sal de metal.

La tira o película blanqueadora de dientes también puede comprender polifosfatos y/o hidroxiapatita.

La combinación de dosis "alta" y disolución lenta es la base para una mejora en el estado de la técnica.

- 5 La presente invención por lo tanto se relaciona con proporcionar tiras o películas blanqueadoras de dientes que comprenden peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de aproximadamente 10% en peso de la tira o película. El tiempo de disolución de la tira o película se puede adaptar a un rango de requisitos. Se pueden preparar tiras o película que se disuelven muy rápidamente en la cavidad bucal. Alternativamente, se pueden agregar componentes tales como policarbófilos (por ejemplo Noveon AA-1) a la tira o película para proporcionar un tiempo de disolución más prolongado.

El peróxido de hidrógeno (H_2O_2) puede por lo tanto funcionar como un agente de decoloración para proporcionar blanqueamiento de dientes.

- 10 Las tiras o películas blanqueadoras de dientes también pueden comprender un rango de otros componentes que incluyen uno cualquiera o combinación de los siguientes:

- uno o más polifosfatos;
- una o más hidroxiapatitas;
- uno o más polímeros formadores de película solubles en agua;

- 15 - uno o más plastificantes; y/o

- uno o más emulsionantes.

La película o tira de la presente invención puede tener un espesor que oscila desde: aproximadamente 50 μm a aproximadamente 500 μm ; aproximadamente 50 μm a aproximadamente 250 μm ; aproximadamente 50 μm a aproximadamente 100 μm ; o aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm .

- 20 El polímero formador de película soluble puede ser uno o más del grupo que comprende: polivinilpirrolidona; pululano; pectina; almidón; dextrina; quitosano; ácido alginico; sales de ácido alginico y derivados de celulosa.

- 25 Los derivados de celulosa adecuados incluyen carboxialquilcelulosa o una sal de la misma e hidroxialquilcelulosa o una sal de la misma, en los cuales el grupo alquilo de la carboxialquilcelulosa o de la hidroxialquilcelulosa se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-5} , preferiblemente metilo, etilo o propilo. Una hidroxialquilcelulosa preferida puede ser hidroxipropilcelulosa.

- 30 Preferiblemente, el polímero formador de película soluble en agua se puede seleccionar a partir del grupo que comprende uno cualquiera de o combinación de los siguientes: polivinilpirrolidona; pululano; pectina; almidón; carboxialquilcelulosa, o una sal de la misma; hidroxialquilcelulosa o una sal de la misma, en el cual el grupo alquilo se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-5} , ácido alginico, sal de ácido alginico, polialquilenglicol en el cual el grupo alquilo tiene 2 o 3 átomos de carbono y copolímeros de los mismos, ácido poliacrílico o una sal de los mismos y combinaciones de los mismos.

- 35 El polímero formador de película soluble en agua puede ser el polímero en un complejo de peróxido de hidrógeno-polímero que puede formar el agente de decoloración dental. Por ejemplo, cuando el polímero formador de película soluble en agua es una polivinilpirrolidona, puede estar presente en un complejo con peróxido de hidrógeno como el agente de decoloración dental.

El uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en la película o tira en una cantidad total de desde: aproximadamente 40% a aproximadamente 95% en peso; aproximadamente 50% a aproximadamente 95% en peso; aproximadamente 60% a aproximadamente 95% en peso; aproximadamente 50% a aproximadamente 80% en peso; aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso.

- 40 Preferiblemente, el uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 50% a aproximadamente 90% en peso. Más preferiblemente, el uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 60% a aproximadamente 85% en peso. Aún más preferiblemente, el uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 65% a aproximadamente 80% en peso.

- 45 En una realización, el uno o más plastificantes se pueden seleccionar a partir del grupo que comprende un poliol tal como glicerol, polialquilenglicol, éter monometílico de polialquilenglicol, monosacárido, oligosacárido, sorbitol y sorbitano, en el cual los grupos alquilo se seleccionan independientemente a partir de desde alquilo C_{1-5} , preferiblemente metileno, etileno o propileno. Los polialquilenglicoles preferidos pueden ser uno o ambos de polietilenglicol y polipropilenglicol. Un éter monometílico de polialquilenglicol preferido puede ser éter monometílico de polietilenglicol. Un plastificante preferido puede ser glicerol.
- 50

El uno o plastificantes pueden estar presentes en la película o tira en una cantidad total de desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 15% en peso. Preferiblemente, el uno o plastificantes pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 1% a aproximadamente 12% en peso. Más preferiblemente, el uno o plastificantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de desde aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso.

5

La película blanqueadora dental puede comprender uno o más emulsionantes. En una realización, el uno o más emulsionantes se pueden seleccionar a partir de emulsionantes iónicos y emulsionantes no iónicos. En otra realización el uno o más emulsionantes pueden seleccionarse a partir del grupo que comprende un derivado de ácido graso, una lecitina y un polisorbato.

10 Preferiblemente el emulsionante, tal como el emulsionante no iónico, puede seleccionarse a partir del grupo que comprende un derivado de ácido graso saturado, una lecitina o un polisorbato. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Más preferiblemente, el emulsionante no iónico puede comprender uno o ambos de al menos un ácido graso insaturado tal como ácido oleico y/o ácido linoleico y opcionalmente al menos un ácido graso saturado tal como ácido palmítico y/o ácido esteárico o un polisorbato.

15 Los emulsionantes más preferidos, tales como emulsionantes no iónicos, pueden seleccionarse a partir de ácidos grasos, que pueden ser saturados o insaturados y un polisorbato. Más preferiblemente el emulsionante, tal como el emulsionante no iónico, puede comprender uno o ambos de (i) al menos un ácido graso insaturado tal como ácido oleico y/o ácido linoleico y opcionalmente al menos un ácido graso saturado tal como ácido palmítico y/o ácido esteárico y (ii) un polisorbato. Un polisorbato puede ser un éster polietoxilado de sorbital, sorbitano e isosorbida. Los derivados de ácidos grasos saturados preferidos incluyen ésteres de sacarosa de ácidos grasos saturados; mono, di o triglicéridos de ácidos grasos saturados; o ésteres de sorbitano de ácidos grasos saturados.

20

El uno o más emulsionantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de desde aproximadamente 0.1% a 10% en peso. Preferiblemente el uno o más emulsionantes están presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 0.2% a 5% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 0.5% a 2% en peso.

25 En una realización, la película blanqueadora dental puede comprender además agua. El agua puede estar presente en la película en una cantidad de menos de o igual a aproximadamente 15% en peso, particularmente desde aproximadamente 0.1% a 15% en peso. Típicamente, la película blanqueadora de dientes puede comprender además agua en una cantidad de desde aproximadamente 3% a 12% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 5% a 10% en peso.

30 En una realización, la película blanqueadora dental puede comprender además uno o más componentes opcionales seleccionados a partir del grupo que comprende colorante, agente gelificante, saborizante, edulcorante, acidulante, antioxidante y agente quelante.

El agente gelificante puede ser un agente adhesivo hidrocólicoide.

35 Otros componentes de la película blanqueadora dental, tales como algunos tipos de polímero formador de película soluble en agua como polivinilpirrolidona y ciertos polisacáridos como hidroxipropilcelulosa pueden exhibir gelificación. Para el propósito de la presente divulgación, cuando un agente gelificante está presente como un componente adicional opcional de la película blanqueadora dental, esto se considera por separado, y además de cualquiera de los otros componentes que pueden exhibir un comportamiento gelificante.

40 El saborizante se puede seleccionar a partir del grupo que comprende uno cualquiera o combinación de los siguientes: mentol; menta y alcanosatos de alquilo, en los cuales el grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada y puede comprender desde 1 a 8 átomos de carbono, y el grupo alcanosato puede comprender desde 1 a 5 átomos de carbono.

El edulcorante se puede seleccionar a partir de uno o más del grupo que comprende aspartamo, acesulfamo K, sucralosa, ciclamato, eritritol, manitol, sorbital, estevia y/o xilitol.

El acidulante puede ser ácido fosfórico.

45 El antioxidante puede ser uno o más seleccionados a partir del grupo que comprende tocoferol (vitamina E), tert-butilhidroquinona (TBHQ), hidroxianisol butilado (BHA) hidroxitolueno butilado y ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo.

La película o tira puede comprender un agente quelante que puede ser ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. Se pueden usar agentes quelantes para aislar iones de metales pesados, evitando de esa manera la degradación de ácidos peroxicarboxílicos.

50

En otra realización, la película blanqueadora dental puede ser una única capa. En una realización adicional, la película blanqueadora dental está libre de cualquier otra capa o capas tales como capas de barrera o sustratos de soporte.

En otra realización, la película, que puede usarse sin un alineador dental, puede tener un espesor en el rango de desde aproximadamente 50 a 250 micrómetros, más preferiblemente la película tiene un espesor en el rango de desde aproximadamente 100 a 200 micrómetros, aún más preferiblemente aproximadamente 150 micrómetros.

5 Preferiblemente, la película, que puede usarse sin un alineador dental, tiene una longitud de desde aproximadamente 50 a 70 mm, más preferiblemente aproximadamente 60 mm. Preferiblemente, la película tiene una anchura de desde aproximadamente 10 a 20 mm, más preferiblemente aproximadamente 15 mm.

La película, que puede usarse sin un alineador dental, puede tener un peso en el rango de desde 80 a 250 mg, preferiblemente desde 130 a 200 mg, más preferiblemente aproximadamente 150 mg.

10 En otra realización, la película, que puede usarse con un alineador dental, tiene un espesor en el rango de desde 50 a 150 micrómetros, más preferiblemente la película tiene un espesor en el rango de desde 60 a 130 micrómetros, aún más preferiblemente aproximadamente 70 - 125 micrómetros.

En un segundo aspecto, se proporciona un proceso para la fabricación de una tira o película blanqueadora dental, comprendiendo el proceso al menos las etapas de:

15 - mezclar al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) en donde la cantidad de los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) es mayor que aproximadamente 55% en peso de la película o tira; y

- una cantidad de al menos aproximadamente 10% en peso de peróxido de hidrógeno (H_2O_2); y

- al menos uno o una combinación de policarbófilos;

- con agua para proporcionar un líquido blanqueador dental acuoso;

20 - aplicar el líquido blanqueador dental acuoso a un sustrato para proporcionar un sustrato que porta el líquido blanqueador dental acuoso; y

- secar el líquido blanqueador dental acuoso para proporcionar una película blanqueadora dental sobre el sustrato, teniendo dicha película un espesor desde aproximadamente 50 μm a aproximadamente 500 μm .

La tira o película blanqueadora dental puede ser como se define en el primer aspecto.

25 En una realización, el líquido blanqueador dental acuoso comprende más de 60% en peso de agua (sobre la base del peso total del líquido blanqueador dental, que incluye el agua presente), preferiblemente desde aproximadamente 70% en peso a 85% en peso de agua. De este modo, el líquido blanqueador dental acuoso puede comprender aproximadamente 40% en peso o menos de los componentes que forman la película blanqueadora dental, preferiblemente desde aproximadamente 15% en peso a 30% en peso.

En una realización, la etapa de secado comprende:

30 - secar el líquido blanqueador dental acuoso al aire a una temperatura de menos de aproximadamente 60 °C.

En una realización adicional el secado del líquido blanqueador dental acuoso al aire se lleva a cabo a una temperatura en el rango de desde aproximadamente 40 °C a menos de 60 °C, preferiblemente desde 40 °C a 55 °C. En una realización adicional, el secado se puede llevar a cabo a una tasa en el rango de desde 0.2 a 2.0 m/min, preferiblemente en un rango de desde 0.5 a 1.5 m/min, por ejemplo haciendo pasar el líquido blanqueador dental acuoso sobre el sustrato a través de un secador, tal como un horno de secado, corriente de aire caliente, etc.

35 En una realización adicional, la etapa de secado se lleva a cabo durante un período de aproximadamente 80 minutos o menos, preferiblemente durante un período de aproximadamente 35 minutos o menos, más preferiblemente durante un período de aproximadamente 25 minutos o menos. La etapa de secado se puede llevar a cabo durante un período de al menos aproximadamente 8 minutos, preferiblemente durante un período de al menos aproximadamente 15 minutos, más preferiblemente durante un período de al menos aproximadamente 20 minutos. De este modo, la etapa de secado se puede llevar a cabo durante un período de desde aproximadamente 8 a 80 minutos, preferiblemente desde aproximadamente 15 a 35 minutos y más preferiblemente desde aproximadamente 20 a 25 minutos.

45 En otra realización, la etapa de mezcla se puede llevar a cabo bajo alto cizallamiento, por ejemplo a una tasa de cizallamiento mayor que aproximadamente 500 s^{-1} , preferiblemente mayor que aproximadamente 1000 s^{-1} , hasta un máximo de aproximadamente 8000 s^{-1} . Preferiblemente, la tasa de cizallamiento está en el rango de desde aproximadamente 1000 s^{-1} a 4000 s^{-1} .

En una realización, la etapa de mezcla comprende además mezclar uno o más componentes adicionales seleccionados a partir de uno cualquiera o combinación del grupo que comprende: colorante; agente gelificante; saborizante; edulcorante; acidulante; antioxidante y agente quelante.

50 Breve descripción de las figuras

Ahora se describirán realizaciones de la presente invención, solamente a modo de ejemplo, con referencia a las siguientes figuras:

La Figura 1 muestra tiras que se disuelven a 10% en peso del Lote 20029 de acuerdo con la presente invención frente a Crest (Marca Comercial Registrada) de acuerdo con la técnica anterior después de 7 días de tratamiento;

- 5 La Figura 2 muestra tiras que se disuelven a 10% en peso del Lote 20029 de acuerdo con la presente invención frente a Crest (Marca Comercial Registrada) de acuerdo con la técnica anterior después de 14 días de tratamiento; y

La Figura 3 muestra tiras que se disuelven a 10% en peso del Lote 20029 de acuerdo con la presente invención después de 14 días frente a Crest (Marca Comercial Registrada) de acuerdo con la técnica anterior después de 10 días de tratamiento.

10 Descripción detallada

La presente invención se relaciona con una tira o película blanqueadora dental. En particular, la presente invención se relaciona con una tira o película blanqueadora de dientes de peróxido de hidrógeno soluble o sustancialmente soluble. La presente invención también se relaciona con un proceso para la fabricación de una tira o película blanqueadora dental soluble o sustancialmente soluble junto con el método de uso de dicha tira o película para blanquear y/o decolorar los dientes.

- 15

Por lo tanto la invención proporciona una tira o película blanqueadora de dientes soluble o sustancialmente soluble que comprende peróxido de hidrógeno con la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de 10% en peso de la tira o película.

- 20 Es ampliamente conocido que es difícil proporcionar una tira o película blanqueadora de dientes soluble o sustancialmente soluble que comprenda peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con una concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de 10% en peso de la tira o película.

La presente invención proporciona una tira o película blanqueadora de dientes soluble o sustancialmente soluble que comprende peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de: aproximadamente 10% en peso a 30% en peso de la tira o película; aproximadamente 15% en peso a 30% en peso de la tira o película; aproximadamente 10% en peso a 20% en peso de la tira o película; aproximadamente 10% en peso a 25% en peso de la tira o película; o aproximadamente 10% en peso a 15% en peso de la tira o película.

- 25

En la presente invención hay uso de polivinilpirrolidona (PVP) en la tira o películas. La cantidad de polivinilpirrolidona (PVP) oscila desde cualquiera de las siguientes: más de aproximadamente 55% en peso de la película o tira; más de aproximadamente 60% en peso de la película o tira; aproximadamente 55% en peso a 99% en peso de la tira o película; aproximadamente 55% en peso a 99% en peso de la tira o película; aproximadamente 60% en peso a 99% en peso de la tira o película; aproximadamente 60% en peso a 99% en peso de la tira o película; aproximadamente 60% en peso a 99% en peso de la tira o película; aproximadamente 70% en peso a 95% en peso de la tira o película; aproximadamente 70% en peso a 90% en peso de la tira o película; aproximadamente 75% en peso a 95% en peso de la tira o película; aproximadamente 75% en peso a 90% en peso de la tira o película; o aproximadamente 75% en peso a 85% en peso de la tira o película.

- 30

Una polivinilpirrolidona (PVP) particularmente preferida es Peroxydone K-90 (Marca Comercial Registrada, Ashland Chemicals).

La presente invención también puede proporcionar tiras o películas con un tiempo de disolución reducido.

- 40 El aumento de la PVP tal como Peroxydone K-90 aumenta el contenido total de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de las tiras o películas. Se puede usar plastificante para asegurar propiedades físicas aceptables. Se pueden elegir otros ingredientes tales como sabor y gusto para asegurar una apariencia y gusto aceptables.

También se ha encontrado que se puede usar la adición de componentes adicionales tales como policarbófilos (por ejemplo Noveon) para mantener un tiempo de disolución para la tira o película. Noveon es un polímero sintético de ácido poliacrílico reticulado con divinilglicol.

- 45 El presente solicitante por lo tanto prepara una tira o película que comprende usar una polivinilpirrolidona (PVP) tal como Peroxydone como una fuente polimérica de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

El peróxido de hidrógeno forma complejo con el polímero (por ejemplo PVP), por lo que un aumento en el contenido de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en la formulación se acompaña por un aumento significativo en el componente de PVP/Polímero.

- 50 La ventaja de usar el complejo peróxido de hidrógeno/PVP es que un mayor porcentaje de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) permanece en la película posfabricación que lo que sería el caso si la película estuviera compuesta por una formulación que consistiera en PVP y peróxido de hidrógeno añadidos por separado.

Esto parece deberse a una mayor estabilidad de la composición formada en complejo frente a la composición no formada en complejo cuando se expone al proceso de secado requerido para fabricar películas delgadas. En algunas situaciones, el aumento tanto en HP como de PVP puede ser deseable, pero en otras el aumento en PVP puede dar como resultado propiedades inesperadas e indeseables del producto final.

- 5 En algunas situaciones, para lograr al menos un contenido de 10% en peso de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es necesario que haya un aumento significativo en el contenido de polímero, lo cual se logra reduciendo en gran medida el contenido de otros ingredientes importantes de formulación. La reducción de estos otros ingredientes puede afectar importantes parámetros de producto tales como resistencia a tracción, apariencia, sabor/aroma, y tiempo de disolución.
- 10 El objetivo de la presente invención es por lo tanto proporcionar una tira o película blanqueadora dental disoluble o sustancialmente disoluble que proporcione una dosis alta de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de 10% en peso de la película o tira. La tira o película blanqueadora dental de la presente invención por lo tanto se disuelve en un período de tiempo comparable con un producto comercial que tiene una dosis más baja de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
- 15 La presente invención también proporciona una tira o película que proporciona una dosis alta de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en o por encima de 10% en peso de la película o tira que, sobre una base de dos veces al día da un tiempo de residencia dental comparable al de una película blanqueadora que no se disuelve de potencia similar, mientras que proporciona la comodidad mejorada de no tener que retirar la película de los dientes después de uso. Esto aborda el problema previo de requerir un blanqueamiento mejorado en aplicaciones reducidas y por lo tanto reduce el requisito de tantas aplicaciones. La velocidad de cambio de tono de blanqueamiento dental también se mejora usando una dosis alta de tira o película blanqueadora de peróxido de hidrógeno (H_2O_2).
- 20

La eficacia de tiras blanqueadoras de dientes es un efecto de la combinación de la resistencia del agente blanqueador usado y el tiempo de contacto con el diente. Se ha preparado una tira fina disoluble de peróxido de hidrógeno en dosis altas (>6 a 7% en peso). Inicialmente la alta dosis de H_2O_2 provocó que las tiras resultantes tuvieran un tiempo de disolución enormemente reducido. La introducción de policarbófilos (por ejemplo Noveon AA-1) superó el tiempo de disolución reducido que fue observado inicialmente en las primeras iteraciones. Por lo tanto la presente invención proporciona una dosis alta de H_2O_2 en una película o tira delgada disoluble que tiene un tiempo de residencia/disolución comparable al de una película de dosis más baja.

- 25
- 30 Una tira o película disoluble de rápida disolución/dosis alta de acuerdo con la presente invención es ventajosa y deseable en muchas situaciones tales como blanqueamiento de dientes.

Hay productos de película delgada en dosis alta en el mercado, pero estos productos no se disuelven completamente y requieren el uso de un revestimiento de refuerzo, que eventualmente necesita retirarse después de la aplicación. Hay otras opciones tales como bandejas dentales que también se ofrecen, pero estas requieren el uso de geles/líquidos y carecen de la facilidad de uso de aplicación asociada con el uso de tiras de película delgada.

- 35 Una ventaja técnica de las tiras o películas de acuerdo con la presente invención es que al usar una mezcla polimérica de PVP y H_2O_2 se mejora la estabilidad del H_2O_2 sobre y por encima del uso de una solución de H_2O_2 . Este ha sido un hallazgo sorprendente de la presente invención.

Los presentes inventores han sido capaces de demostrar una película o tira de disolución rápida y lenta, que ambas tienen al menos un contenido de H_2O_2 de 10% en peso. Se puede demostrar que hay control sobre el tiempo de disolución.

- 40
- 45 Para lograr una dosis de H_2O_2 de 10% en peso en una película o tira hay un requisito de aumentar la Peroxydone K-90 en la formulación. Hay límites en cuanto a la cantidad total de Peroxydone K-90 que se puede introducir en la formulación sin restar valor significativamente a otras propiedades de las películas tales como resistencia física y procesabilidad en futuras etapas de fabricación.

La introducción de policarbófilos (por ejemplo Noveon AA-1) en la formulación permite dosis altas de H_2O_2 mientras que se asegura que no haya pérdida en el tiempo de disolución. Se puede esperar que un aumento en Peroxydone K-90, y por lo tanto de la cantidad de PVP aumente la resistencia/dureza de la película, lo cual podría conducir a fragilidad y pobre procesabilidad/experiencia de usuario cuando se suministra o se procesa además. La cantidad de plastificante se ha elegido para asegurar propiedades físicas adecuadas.

- 50 La adición de un pequeño porcentaje de Noveon AA-1 mantiene un tiempo de disolución adecuado del producto.

El aumento de Peroxydone K-90 también aumenta el contenido total de H_2O_2 de las películas.

Se usa plastificante para asegurar propiedades físicas aceptables. Otros ingredientes tales como sabor y gusto se eligen para asegurar una apariencia y gusto aceptables.

- Todas las partes constituyentes contribuyen en conjunto a asegurar que una tira o película fina soluble donde se prepara una alta dosis de H_2O_2 . El tiempo de disolución resultante del producto se puede adaptar mediante una formulación adicional ya sea para que sea de disolución rápida o alternativamente si se desea un tiempo de residencia más largo esto se puede facilitar mediante el uso de otros ingredientes, tales como Noveon AA-1. La Peroxydone
- 5 aumentada requiere una reducción en nivel de otros componentes tales como pectina que es el segundo polímero formador de película que proporciona una mayor gelificación y de este modo una desaceleración de la tasa de disolución. La introducción de Noveon a, por ejemplo, un nivel de aproximadamente 2-3% en peso compensa la reducción en pectina y proporciona una disolución más lenta.
- 10 Parámetros tales como espesor físico y dimensiones de la película pueden determinar propiedades tales como tiempo de disolución.
- La tira o película blanqueadora dental puede comprender además agua. El agua puede estar presente en la película en una cantidad de menos de aproximadamente 15% en peso en peso, particularmente desde aproximadamente 0.1% en peso a 15% en peso en peso. Típicamente, la película blanqueadora de dientes puede comprender además agua en una cantidad de desde aproximadamente 3% en peso a 12% en peso en peso, preferiblemente desde
- 15 aproximadamente 5% en peso a 10% en peso en peso.
- La película blanqueadora dental puede comprender además uno o más componentes adicionales seleccionados a partir de una cualquiera de o combinación del grupo que comprende: colorante; agente gelificante; saborizante; edulcorante; acidulante; antioxidante y agente quelante.
- 20 La película blanqueadora dental se define en términos del peso seco de la película es decir el peso de componentes secados para excluir agua, expresado como porcentajes (es decir % en peso) en peso seco total de la película sola es decir sin ninguna lámina de refuerzo ni soporte.
- La tira o película blanqueadora dental es flexible de tal manera que es moldeable, y puede adoptar la conformación de superficie de los dientes.
- La película blanqueadora dental comprende uno o más polímeros formadores de película solubles en agua.
- 25 El polímero formador de película soluble en agua proporciona estructura a la película y controla la liberación del agente de decoloración durante el blanqueamiento dental. Como se usa en este documento, un polímero "soluble en agua" es aquel en el cual un gramo de polímero es soluble en 30 g o menos de agua. Por ejemplo, un polímero puede ser soluble en agua si 1 g de polímero es soluble en 25 g de agua.
- 30 El uno o más polímeros formadores de película solubles en agua pueden ser uno o más seleccionados a partir del grupo que comprende: una polivinilpirrolidona; ácido poliacrílico o una sal del mismo; polialquilenglicol en el cual el grupo alquileo tiene 2 o 3 átomos de carbono y copolímeros de los mismos; y un polisacárido.
- Ejemplos de polímeros formadores de película solubles en agua de polisacáridos incluyen una cualquiera de nuestra combinación de los siguientes: pululano; pectina; almidón; dextrina; quitosano; ácido algínico; sales de ácido algínico y derivados de celulosa.
- 35 Los derivados de celulosa adecuados incluyen una cualquiera de nuestra combinación de los siguientes: carboxialquilcelulosa o una sal de la misma e hidroxialquilcelulosa o una sal de la misma, en el cual el grupo alquilo de la carboxialquilcelulosa o de la hidroxialquilcelulosa se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-5} , preferiblemente metilo, etilo o propilo. Una hidroxialquilcelulosa preferida es hidroxipropilcelulosa.
- 40 Preferiblemente el polímero formador de película soluble en agua se puede seleccionar a partir del grupo que comprende uno cualquiera de o combinación de los siguientes: polivinilpirrolidona; pululano; pectina; almidón; carboxialquilcelulosa o una sal de la misma; hidroxialquilcelulosa o una sal de la misma, en el cual el grupo alquilo se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-5} , ácido algínico, sal de ácido algínico, polialquilenglicol en el cual el grupo alquileo tiene 2 o 3 átomos de carbono y copolímeros de los mismos, ácido poliacrílico o una sal de los mismos y combinaciones de los mismos.
- 45 Más preferiblemente, el polímero formador de película soluble en agua comprende un polímero formador de película soluble en agua seleccionado a partir de uno cualquiera o combinación de los siguientes: polivinilpirrolidona; pululano; pectina; almidón; carboxialquilcelulosa o una sal de la misma; hidroxialquilcelulosa o una sal de la misma, en el cual el grupo alquilo se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-5} , ácido algínico; sal de ácido algínico; polietilenglicol; polipropilenglicol y copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol; ácido poliacrílico o una sal del
- 50 mismo.
- El polímero soluble en agua se puede seleccionar a partir del grupo que comprende uno cualquiera de o combinación de los siguientes: polivinilpirrolidona; hidroxialquilcelulosa; hidroxialquilalquilcelulosa; carboxialquilcelulosa; sales de carboxialquilcelulosa; carbómero; dextrina; polietilenglicol de quitosano; polipropilenglicol y copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol.

La polivinilpirrolidona se puede seleccionar a partir de una cualquiera de o combinación de los siguientes: polivinilpirrolidona no reticulada; polivinilpirrolidona reticulada; un copolímero de vinilpirrolidona y ácido acrílico; un copolímero de vinilpirrolidona y acrilato de vinilo o polivinilpirrolidona alquilada.

- 5 La polivinilpirrolidona puede tener preferiblemente un peso molecular promedio en peso en el rango de desde 1 millón a 1.5 millones, aún más preferiblemente aproximadamente 1.3 millones.

- 10 La hidroxialquilcelulosa puede ser una o ambas de hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa. Con respecto a la hidroxialquilcelulosa, el grupo hidroxialquilo se puede seleccionar independientemente a partir de hidroxietilo e hidroxipropilo mientras que la alquilcelulosa se puede seleccionar independientemente a partir del grupo que comprende metilcelulosa, etilcelulosa y propilcelulosa. Preferiblemente, la hidroxialquilcelulosa es hidroxipropilcelulosa. La hidroxipropilcelulosa adecuada se vende bajo el nombre comercial Klucel (Marca Comercial Registrada) por Ashland.

La carboxialquilcelulosa o una sal de la misma puede ser carboximetilcelulosa o una sal de metal alcalino de la misma, tal como sodio. Preferiblemente la sal de carboxialquilcelulosa es carboximetilcelulosa sódica. La carboximetilcelulosa sódica adecuada se vende bajo el nombre comercial Blanose (Marca Comercial Registrada) por Hercules Inc.

- 15 Típicamente, cuando el polímero formador de película soluble en agua es polialquilenglicol en el cual el grupo alquileo tiene 2 o 3 átomos de carbono o copolímeros del mismo, el polímero o copolímero debe tener un peso molecular de menos de o igual a 200 000, particularmente en el rango de desde 20,000 a 200,000.

- 20 Ciertos polímeros formadores de película solubles en agua también pueden funcionar como adhesivos, ayudando a la unión de la película blanqueadora dental a uno o más dientes. Tales polímeros adhesivos formadores de película solubles en agua pueden ser uno o más seleccionados a partir del grupo que comprende una carboxialquilcelulosa, una sal de carboxialquilcelulosa, carbómero, dextrina, quitosano y polietilenglicol. El polietilenglicol, también conocido como óxido de polietileno, es un polímero adhesivo formador de película soluble en agua preferido.

- 25 El uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en la película en una cantidad total de desde aproximadamente 40% a aproximadamente 95% en peso. Preferiblemente, el uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso. Más preferiblemente, el uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 70% a aproximadamente 85% en peso. Aún más preferiblemente, el uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 75% a aproximadamente 80% en peso.

- 30 Plastificante

Puede estar presente un plastificante en la película blanqueadora dental. Preferiblemente el plastificante debería ser un plastificante fisiológicamente aceptable.

- 35 El uno o más plastificantes se pueden seleccionar a partir del grupo que comprende uno cualquiera de o combinación de los siguientes: un poliol tal como glicerol; polialquilenglicol en el cual los grupos alquileo se seleccionan independientemente a partir de desde alquileo C₂₋₅, éter monometílico de polialquilenglicol en el cual los grupos alquileo se seleccionan independientemente a partir de desde alquileo C₂₋₅, monosacárido, oligosacárido, sorbitol y sorbitano, preferiblemente etileno o propileno. Los polialquilenglicoles preferidos son uno o ambos de polietilenglicol y polipropilenglicol. Un éter monometílico de polialquilenglicol preferido es éter monometílico de polietilenglicol.

- 40 El plastificante puede ser un plastificante hidrófilo, tal como uno o más del grupo que comprende un poliol tal como glicerol, polietilenglicol, éter monometílico de polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol y sorbitano. El plastificante preferido es glicerol.

- 45 El uno o plastificantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de desde aproximadamente 0.1% a aproximadamente 15% en peso. Preferiblemente el uno o más plastificantes pueden estar presentes en una cantidad total de desde aproximadamente 1% a aproximadamente 12% en peso. Más preferiblemente, el uno o más plastificantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de desde aproximadamente 3% a aproximadamente 10% en peso. Cuando el agente de decoloración dental comprende un agente de decoloración dental sin peróxido de hidrógeno, tal como PAP, el plastificante puede estar presente en un rango de desde 1 a 5% en peso. Cuando el agente de decoloración dental comprende peróxido de hidrógeno en un complejo de peróxido de hidrógeno-polímero, el plastificante puede estar presente en un rango de desde 8 a 12% en peso.

- 50 Emulsionante

La película blanqueadora dental comprende uno o más emulsionantes. El uno o más emulsionantes se pueden seleccionar a partir de emulsionantes iónicos y emulsionantes no iónicos.

Preferiblemente, el emulsionante no iónico se selecciona a partir del grupo que comprende un derivado de ácido graso saturado, una lecitina o un polisorbato. Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados. Más preferiblemente

el emulsionante no iónico comprende uno o ambos de al menos un ácido graso insaturado tal como ácido oleico y/o ácido linoleico y opcionalmente al menos un ácido graso saturado tal como ácido palmítico y/o ácido esteárico o un polisorbato.

- 5 Los polisorbatos son ésteres polietoxilados de sorbital, sorbitanos e isosorbida. Los derivados de ácidos grasos saturados preferidos incluyen ésteres de sacarosa de ácidos grasos saturados; mono, di o triglicéridos de ácidos grasos saturados; o ésteres de sorbitano de ácidos grasos saturados. Un emulsionante preferido es Sorbital, tal como T80 suministrado por Azelis.

El uno o más emulsionantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de desde 0.1 a 10% en peso seco de la película blanqueadora dental, preferiblemente en el rango de desde 2.0 a 2.5% en peso.

10 Componentes opcionales

La película blanqueadora dental puede comprender además uno o más componentes opcionales seleccionados a partir del grupo que comprende uno cualquiera de o combinación de los siguientes: colorante, agente gelificante, saborizante, edulcorante, acidulante, antioxidante y agente quelante.

- 15 El agente gelificante puede ser un hidrocoloide. Típicamente, el agente gelificante puede ser un hidrocoloide que también funciona como un agente adhesivo. Como se usa en este documento, el término "hidrocoloide" significa un polímero hidrófilo, que puede ser de cualquier origen tal como vegetal, animal, microbiano o sintético, que contiene grupos hidrófobos y forma un gel en la presencia de agua, es decir, un sistema heterogéneo con una red hidrocoloide sólida que contiene una fase de agua líquida. El agente adhesivo hidrocoloide se puede seleccionar a partir de una goma natural, un ácido poliacrílico o un ácido polialquilacrílico en el cual el grupo alquilo es metilo o etilo. El grupo alquilo puede ser metilo o etilo es decir ácido polimetacrílico o ácido polietacrílico. La goma natural se puede seleccionar a partir de ácido alginico y sus sales, gomas de agar, carragenano, tragacanto y polisacáridos. Más preferiblemente, cuando el agente gelificante hidrocoloide es una goma natural, es goma de tragacanto que comprende una mezcla de polímeros solubles en agua e insolubles en agua, particularmente polisacáridos, tales como una mezcla de polímeros de tragacantina y bassorina. El polímero de bassorina puede ser un polímero de fucosa, xilosa, arabinosa, ácido galacturónico y ramnosa.
- 20
- 25

- Alternativamente, el agente adhesivo hidrocoloide puede ser un polímero de ácido acrílico o un ácido alquilacrílico como se definió anteriormente. El ácido poliacrílico de alto peso molecular también se conoce como carbómero. Polímeros de ácido acrílico que pueden estar ya sea reticulados o no reticulados. Ejemplos de agentes reticulantes incluyen pentaeritritol aril éter, éteres de arilo de sacarosa o éteres de arilo de propileno. Polímeros reticulados de ácido acrílico se venden bajo el nombre comercial Carbopol® por Lubrizol Corporation.
- 30

El ácido poliacrílico se puede proporcionar como una sal, tal como una sal de amonio, sodio, potasio, magnesio o calcio. El ácido poliacrílico reticulado, tal como los reticulados con divinilglicol se puede proporcionar como sales tales como sales de magnesio o calcio, particularmente sales de calcio, también conocidas como policarbófilos. Los policarbófilos adecuados se venden bajo el nombre comercial Noveon™ de Lubrizol Corporation.

- 35 El agente gelificante puede estar presente en un rango de desde aproximadamente 0.1 a 10% en peso seco de la película blanqueadora dental.

- El saborizante puede ser un saborizante artificial o un saborizante natural. El saborizante se puede seleccionar a partir del grupo que comprende mentol, menta y un alcanato de alquilo, en el cual el grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada y puede comprender desde 1 a 8 átomos de carbono, y el grupo alcanato puede comprender desde 1 a 5 átomos de carbono. Preferiblemente el grupo alquilo del alcanato de alquilo tiene 1, 2, 5 u 8 átomos de carbono y el grupo alcanato del alcanato de alquilo puede comprender desde 1 a 5 átomos de carbono, preferiblemente 1, 4 o 5 átomos de carbono. Los alcanatos de alquilo preferidos son butirato de metilo [manzana/piña], butirato de etilo [naranja/piña], acetato de iosamilo [plátano/pera], butirato de pentilo [pera/albaricoque], pentanoato de pentilo [manzana], acetato de octilo [naranja].
- 40

- 45 La menta es un saborizante común para las películas blanqueadoras dentales. El saborizante de menta contiene mentol así como otros componentes tales como mentona, mentofurano, cineol, pulegona, junto con algunos ingredientes menores.

- Preferiblemente el agente saborizante está presente en una proporción de desde 0.1 a 10% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental, más preferiblemente desde 1 a 5% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental.
- 50

- El edulcorante puede ser un sustituto de azúcar, tal como un sustituto de azúcar artificial o un sustituto de azúcar natural. Un sustituto artificial de azúcar puede ser uno o más seleccionados a partir del grupo que comprende sucralosa y ciclamato, aspartamo, advantamo, sacarina, acesulfamo de potasio. Se puede seleccionar un sustituto natural de azúcar a partir del grupo que comprende estevia, eritritol, manitol, sorbital y xilitol. Preferiblemente el edulcorante es sucralosa.
- 55

Preferiblemente el edulcorante está presente en una proporción de desde 0.01 a 5% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental. Más preferiblemente el acidulante está presente en una proporción de desde 0.05 a 0.5% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental.

- 5 El acidulante puede ser un acidulante inorgánico o un acidulante orgánico. El ácido fosfórico es un acidificante inorgánico preferido. Los acidificantes orgánicos preferidos son aquellos seleccionados a partir del grupo que comprende ácido láctico, ácido málico, ácido acético, y ácido cítrico, siendo el ácido cítrico el más preferido.

Preferiblemente el acidulante está presente en una proporción de desde 0.1 a 5% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental. Más preferiblemente el acidulante está presente en una proporción de desde 1.0 a 1.5% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental.

- 10 El antioxidante puede ser uno o más seleccionados a partir de tocoferol (vitamina E), tert-butilhidroquinona (TBHQ), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado y ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. Un antioxidante preferido es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

- 15 Preferiblemente el antioxidante está presente en una proporción de desde 0.01 a 0.5% en peso en peso de la película blanqueadora dental, más preferiblemente desde 0.05 a 0.15% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental.

El agente quelante puede ser ácido etilendiaminotetraacético o una sal del mismo. Se pueden usar agentes quelantes para aislar iones de metales pesados, evitando de esa manera la degradación de ácidos peroxycarboxílicos.

El agente quelante puede estar presente en una cantidad de desde 0.1 a 5% en peso de la película blanqueadora dental seca.

- 20 También puede estar presente un conservante en la película blanqueadora dental. Los conservantes típicos pueden ser uno o más compuestos seleccionados a partir del grupo que comprende sorbato de potasio, ácido benzoico y sus sales, ácido propiónico y sus sales, ácido salicílico y sus sales y triclosán.

- 25 Preferiblemente el conservante está presente en una proporción de desde aproximadamente 0.01 a 5% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental. Más preferiblemente el conservante está presente en una proporción de desde 0.05 a 0.5% en peso en peso seco de la película blanqueadora dental.

También se divulga en este documento un proceso para la fabricación de una película dental. La película no requiere la presencia de capas adicionales, tales como capas de barrera o sustratos de soporte.

La película blanqueadora dental se prepara a partir de un líquido blanqueador dental acuoso. El líquido blanqueador dental acuoso es una mezcla de los componentes de la película blanqueadora dental con agua.

- 30 El agente de decoloración de peróxido de hidrógeno y componentes de polímero formadores de película solubles en agua de la película blanqueadora dental se pueden mezclar con agua para proporcionar un líquido blanqueador dental acuoso. El agua típicamente es agua potable. También se puede usar agua destilada o desionizada. Preferiblemente, los componentes se agregan al agua bajo cizallamiento.

- 35 La etapa de mezcla puede comprender además la adición de uno o más componentes adicionales de la película blanqueadora dental acuosa. El uno o más componentes adicionales se pueden seleccionar a partir de uno o más del grupo que comprende colorante, agente gelificante, saborizante, edulcorante, acidulante, antioxidante y agente quelante.

- 40 Los parámetros de mezcla, tales como fuerza de cizallamiento y duración, dependerán de la escala del proceso de fabricación, así como del componente de la película blanqueadora dental que va a ser mezclado. Esto a su vez afectará la elección de equipo que va a ser empleado en la etapa de mezcla.

- 45 Típicamente, la etapa de mezcla se inicia agregando cualquier polímero formador de película soluble en agua y plastificante al agua al junto con cualquier agente gelificante opcional, polímeros o gomas adicionales. Típicamente, en esta etapa también se agregará cualquier acidificante y cualquier componente adicional opcional tal como colorante, edulcorante u otros aditivos de bajo nivel. El polímero formador de película soluble en agua y cualquier otro componente polimérico o goma se agregarán en un orden que evite una acumulación temprana de viscosidad excesiva, es decir los polímeros o gomas que produzcan la acumulación de viscosidad más baja se agregarán primero. Típicamente, cualquier sabor se mezclará en las últimas etapas para evitar cualquier degradación de componentes térmicamente sensibles o la pérdida de componentes volátiles.

- 50 Por ejemplo, el agente de decoloración dental de peróxido de hidrógeno y polivinilpirrolidona, se puede mezclar a una tasa de cizallamiento en el rango de desde 1000 a 6000 rpm. Para cantidades más pequeñas en una escala de laboratorio, la tasa de cizallamiento puede estar en un rango de desde 2000 a 6000 rpm, preferiblemente en un rango de desde 3000 a 4000 rpm. Para cantidades mayores en una escala industrial, la tasa de cizallamiento puede estar en el rango de desde 1500 a 2500 rpm, preferiblemente aproximadamente 2000 rpm. El tiempo de mezcla para cantidades más pequeñas en una escala de laboratorio puede estar en un rango de desde 5 a 20 minutos,

preferiblemente desde 5 a 10 minutos. Para cantidades mayores en una escala industrial, el tiempo de mezcla puede estar en un rango de desde 10 a 20 minutos, preferiblemente aproximadamente 15 minutos.

Una vez que los componentes se mezclan con agua para proporcionar el líquido blanqueador dental acuoso, se puede aplicar a un sustrato. El líquido blanqueador dental acuoso se puede aplicar mediante procesos formadores de película conocidos, tales como inmersión, aspersión, colada con cuchilla sobre rodillo, extrusión y moldeo por inyección.

Se puede usar un dispositivo de colada para aplicar el líquido blanqueador dental acuoso al sustrato tal como una roldana, esparcidor, troquel o tolva. El líquido acuoso se puede bombear a un esparcidor. Si es necesario, la temperatura del líquido acuoso puede mantenerse constante mediante elementos de calentamiento con el fin de controlar cuidadosamente la viscosidad del líquido.

El esparcidor distribuye el líquido blanqueador dental acuoso de manera homogénea sobre un sustrato y controla el perfil de espesor de la película. El esparcidor típicamente tiene una ranura a través de la cual se cola el líquido blanqueador dental acuoso. La ranura está diseñada preferiblemente para asegurar que la presión hidrostática entre el centro y los bordes de la película colada esté equilibrada. Preferiblemente, el líquido blanqueador dental acuoso se mantiene a una temperatura constante para asegurar una viscosidad constante y por lo tanto una distribución homogénea de espesor de la película resultante.

Se pueden usar muchos materiales diferentes para el sustrato tales como: cobre; cobre plateado; acero cromado; acero inoxidable; metal recubierto con alcohol polivinílico o gelatina; papel tal como papel recubierto de silicona; o películas de polímero tales como polietileno, polipropileno, poliéster tales como tereftalato de polietileno (PET), particularmente películas de PET siliconado, politetrafluoroetileno (PTFE). Preferiblemente el sustrato comprende papel, papel recubierto con una capa de liberación tal como silicona, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE) o un poliéster tal como tereftalato de polietileno (PET), particularmente películas de PET siliconadas.

Luego se puede secar el líquido blanqueador dental acuoso transportado sobre el sustrato. Los métodos de secado de ejemplo incluyen calentamiento indirecto, calentamiento por radiación y secado con corriente de aire.

En una realización, una corriente de alimentación de aire con ningún o bajo contenido de humedad se dirige hacia el líquido blanqueador dental acuoso sobre el sustrato y se retira una corriente de escape de aire cargada con vapor de agua. La corriente de escape de aire cargada con humedad puede ventilarse o pasarse a condensadores para la condensación y separación del agua líquida.

Es posible secar ambas superficies del líquido blanqueador dental acuoso sobre el sustrato. Esto se puede lograr haciendo en bucle la película blanqueadora dental de secado alrededor de una serie de rodillos pulidos y dirigiendo corrientes de alimentación de aire a cada superficie expuesta por turno.

La corriente de alimentación de aire puede estar a temperatura ambiente. Alternativamente, la corriente de alimentación de aire puede ser una corriente de alimentación de aire calentado. Preferiblemente, la corriente de alimentación de aire calentado puede tener una temperatura en el rango de desde mayor que ambiente hasta 60 °C. Más preferiblemente, la corriente de aire calentado puede tener una temperatura en el rango de desde 25 °C a 55 °C, aún más preferiblemente en el rango de desde 45 a 55 °C. El calentamiento se puede llevar a cabo en un calentador de cinta con una velocidad de cinta en el rango de desde 0.2 a 2.0 m/min, y preferiblemente a una velocidad en el rango de desde 0.5 a 1.5 m/min.

Alternativamente, se pueden usar rodillos calentados o calentadores radiantes tales como lámparas de infrarrojos para secar el líquido acuoso para proporcionar la película. Estos pueden calentar el líquido blanqueador dental acuoso transportado sobre el sustrato a una temperatura en el rango de desde mayor que ambiente a 60 °C, preferiblemente a una temperatura en el rango de desde 25 °C a 55 °C.

La etapa de secado puede comprender el primer secado de una primera superficie del líquido blanqueador dental acuoso transportado sobre el sustrato para proporcionar una primera película blanqueadora dental secada transportada sobre el sustrato. La primera superficie del líquido blanqueador dental acuoso puede ser la superficie exterior del líquido opuesta a una segunda superficie adyacente al soporte. La primera película blanqueadora dental secada puede entonces separarse del sustrato. La segunda superficie de la primera película blanqueadora dental secada se puede secar luego para proporcionar una segunda película blanqueadora dental secada. El primer y segundo secado se pueden llevar a cabo independientemente como se discutió anteriormente.

De esta forma, se puede proporcionar una película blanqueadora dental que comprende menos de 15% de agua en peso seco de la película. El contenido de agua está preferiblemente en un rango de desde 3 a 12% en peso seco de la película, más preferiblemente en un rango de desde 5 a 10% en peso seco de la película e incluso más preferiblemente en un rango de desde 5 a 7% en peso seco de la película.

La película blanqueadora dental se puede almacenar en un empaquetado estéril, tal como un paquete sellado. El paquete sellado puede ser estanco al agua, y más preferiblemente estando al agua y al aire. El paquete puede estar hecho de una lámina metálica tal como lámina de aluminio, o una película plástica recubierta con una capa metálica.

La película blanqueadora dental obtenible mediante el método divulgado en este documento se puede usar en un método de decoloración de dientes. El método puede comprender al menos la etapa de:

- aplicar la película blanqueadora dental, obtenida como se describe en este documento, a uno o más dientes de un sujeto.

- 5 El método puede ser un método cosmético. Preferiblemente el método es un método solamente cosmético. Como se usa en este documento, el término un "método solamente cosmético" significa un método cosmético que no abarca el tratamiento o prevención de una condición o indicación médica.

Ciertos aspectos y realizaciones de la invención se ilustrarán ahora a modo de ejemplo y con referencia a las siguientes tablas.

10 Ejemplos

La presente invención se puede ejemplificar como sigue.

Ejemplo 1

La Tabla 1 a continuación muestra la formulación de una tira blanqueadora de dientes de acuerdo con la presente invención en donde la tira comprende Peroxydone K-90.

15 Tabla 1: DEV04705 / 19025- La base para formulaciones complementarias adicionales

Número de desarrollo	Peso seco de ingrediente (% en peso)						Total
	Pectina	Peroxydone K-90	Glicerol	Menta	Polisorbato 80	Sucralosa	
DEV04705	11.45	78.13	5.00	4.57	0.63	0.23	100.0

Fue encontrado que el tiempo de disolución de las tiras formadas de acuerdo con la Tabla 1 tenía un tiempo de disolución de aproximadamente siete minutos en la cavidad bucal. Fue encontrado que había un deseo de aumentar el tiempo de disolución a un período más largo de aproximadamente 15 minutos así como ciertas modificaciones en la apariencia física.

20

Ejemplo 2

DEV04856/DEV04863

La pectina en estas formulaciones fue aumentada a 13% en peso y 12.76% en peso desde 11.45% en peso al disminuir la concentración de sabor a menta.

- 25 Estas formulaciones incluyen por primera vez ingredientes que imparten un brillo/lustre plateado a las tiras resultantes.

Ejemplo 3

DEV04864/DEV04868

DEV04868 es una repetición de DEV04864.

Aquí la concentración de pectina se ha reducido ligeramente desde 11.45% en peso a 11.20% en peso.

- 30 La formulación incluye Noveon AA-1 (2% en peso), un polímero de ácido acrílico de alto peso molecular, que puede proporcionar características de liberación controlada en aplicaciones de suministro oral de fármacos.

Se encontró que las muestras de DEV04868 se disuelven casi dos veces más lentamente que las muestras de DEV04705/19025. Este aumento en el tiempo de disolución en cavidad bucal era deseable.

- 35 El tiempo de disolución fue probado *in vitro* usando saliva artificial. El tiempo que tardaron las tiras en disolverse en saliva artificial a 37 °C fue registrado a partir de tiras de 19025 y DEV04868.

Los resultados de la prueba de ambas muestras se presentan en

la Tabla 2.

Tabla 2: Comparación de peso promedio de tira y tiempo de disolución entre 19025/DEV04705 y DEV04868 (promedio de tres muestras).

ID de muestra	Peso promedio de tira (mg)	Tiempo promedio de disolución (MM: SS)
DEV04705/19025	127.6	02:49
DEV04868	152.2	07:59

Se puede observar desde

Tabla 2 que las muestras de DEV04868 eran aproximadamente 25 mg más pesadas que las muestras de 19025. Las muestras de DEV04868 exhiben un tiempo de disolución extendido sobre las muestras de 19025. No hay comparación entre tiras de pesos comparables disponibles en este momento, pero es poco probable que una muestra de 19025 que pesa aproximadamente 150 mg tendría un tiempo de disolución comparable con las muestras DEV04868.

Ejemplo 4

DEV04871

Esta formulación retira completamente el componente pectina de la formulación.

Hay un aumento en Peroxydione K-90 (88.70% en peso) y por primera vez fue agregada plasdione S-630.

La inclusión de plasdione estaba prevista para proporcionar tiras con un perfil de disolución mejorado mientras que también permitía un aumento en contenido de Peroxydione y por lo tanto de H₂O₂. El retiro de pectina tuvo un efecto perjudicial sobre el tiempo de disolución con las tiras que se disolvieron en la cavidad bucal dentro de 5 minutos. Con base en el tiempo de disolución reducido no fue llevado a cabo trabajo adicional con Plasdione S-630.

Ejemplo 5

Comparación DEV04874 y DEV04875

DEV04874 incluía pectina con un contenido ligeramente aumentado (12.90% en peso).

La Peroxydione K-90 también fue ligeramente aumentada (80% en peso). El ligero aumento de estos ingredientes fue logrado mediante una reducción en el componente de sabor de la formulación (1.10% en peso). No hubo inclusión de ingredientes adicionales tales como Noveon o Plasdione, y por lo tanto esta formulación representa un análogo cercano de DEV04705/19025.

DEV04875 representa una versión modificada de DEV04705. Aquí fue introducida la inclusión de 3% en peso de Noveon a expensas de pectina. El contenido de Peroxydione fue mantenido en 80% en peso y hubo una reducción muy leve en el sabor a menta (1.00%). Fue intentada una comparación de tiempo de disolución *in vitro* e *in vivo*. Los resultados de la prueba de disolución se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Comparación de tiempo de disolución entre DEV04875 y DEV04874.

Número de desarrollo	Peso promedio de muestra (mg)	Tiempo de disolución (promedio) (MM : SS)	
		In-vitro	In-vivo
DEV04875	139.4	07:13	21:26
DEV04874	160.3	05:52	18:29
Diferencia	20.9	01:21	02:57

(MM: SS, son minutos y segundos para que se produzca la disolución).

DEV04874 representa una mejora significativa sobre DEV04705. El tiempo de disolución *in vitro* se ha incrementado en aproximadamente 3 minutos.

DEV04875 a pesar de ser menor en peso de tira tiene un tiempo de disolución que excede al de DEV04874, y por lo tanto indica la importancia de la inclusión de Noveon AA-1. La diferencia en tiempo de disolución entre DEV04874 y DEV04875 es aún más impresionante cuando se tiene en cuenta la diferencia en peso de tira. Con base en los resultados divulgados aquí se llevó a escala la formulación DEV04875 (número de lote 20009).

Fue preparado el lote 20009 y representó una mejora de procesabilidad sobre 19025. El contenido de sólidos de lote 20009 fue 27% en peso.

- 5 La viscosidad y procesabilidad del líquido de colada con este contenido de sólidos eran aceptables, pero era muy difícil desairear, lo cual daba como resultado una película final que tenía una apariencia burbujeante indeseable. Los lotes DEV04887-DEV04889 fueron repeticiones de DEV04875 en contenidos de sólidos reducidos ayudando la reducción del contenido de sólidos al proceso de desgasificación de líquido de colada.

Otros

- 10 DEV04876 era una formulación que incluía un ingrediente (hidroxiapatita) que se conoce que tiene propiedades desensibilizantes. El fundamento para la inclusión de la hidroxiapatita fue que las propiedades desensibilizantes pueden compensar cualquier sensibilidad que podría ser causada por el uso regular de un producto de peróxido de hidrógeno de alta resistencia. La inclusión de la hidroxiapatita no fue perjudicial para la formación de una película y podría ser otro potencial producto blanqueador de dientes. DEV04877 era un lote donde fue sustituido el glicerol por sorbital (Neosorb P60). No se encontraron problemas importantes al intercambiar los plastificantes usados en el lote DEV04877.

- 15 Comparación de formulación

Por favor véase la Tabla 4 para un desglose de ingredientes y sus porcentajes de peso seco usados en los lotes discutidos en este documento.

Tabla 4: Materias primas y su carga usadas en formulaciones diseñadas para tiras blanqueadoras de dientes de peróxido de hidrógeno a 10%.

Número de desarrollo	Peso seco de ingrediente (% en peso)										Total [%]
	Pectina	Peroxydone K-90	Glicerol	Menta	Polisorbato 80	Sucralosa	Novam	Nenosorb P60	Hidroxiapatita 5630	Brillo/Lustre Plateado	
DEV04705	11.45	78.13	5.00	4.57	0.63	0.23	0.00	0.00	0.00	0.00	100.0
DEV04856	13.00	78.00	5.00	2.60	0.60	0.00	0.00	0.00	0.00	0.80	100.0
DEV04863	12.76	78.00	5.00	2.55	0.59	0.30	0.00	0.00	0.00	0.80	100.0
DEV04864	11.20	78.00	5.00	2.20	0.50	0.30	2.00	0.00	0.00	0.80	100.0
DEV04868	11.20	78.00	5.00	2.20	0.50	0.30	2.00	0.00	0.00	0.80	100.0
DEV04871	0.00	88.70	4.00	1.00	0.00	0.30	0.00	0.00	5.00	1.00	100.0
DEV04874	12.90	80.00	5.00	1.10	0.60	0.40	0.00	0.00	0.00	0.00	100.0
DEV04875	10.00	80.00	5.00	1.00	0.60	0.40	3.00	0.00	0.00	0.00	100.0
DEV04876	10.00	80.00	5.00	1.00	0.60	0.40	0.00	0.00	3.00	0.00	100.0
DEV04877	12.90	80.00	0.00	1.10	0.60	0.40	0.00	5.00	0.00	0.00	100.0
DEV04887	10.00	80.00	5.00	1.00	0.60	0.40	3.00	0.00	0.00	0.00	100.0
DEV04888	10.00	80.00	5.00	1.00	0.60	0.40	3.00	0.00	0.00	0.00	100.0
DEV04889	10.00	80.00	5.00	1.00	0.60	0.40	3.00	0.00	0.00	0.00	100.0

Ejemplo 6

Fueron fabricadas películas delgadas (Número de Lote DEV04150) que contenían Peroxydone mezclando 13.5 g de pectina (CP Kelco), 37.88 g de Peroxydone K-90 (ISP/Ashland), 4.29 g de glicerol (Brenntag), 2.51 g de menta (Givaudan), 0.89 g de Tween 80 (Sigma), 0.12 g de sucralosa (Tate & Lyle) y 220.8 g de agua (VWR) usando un mezclador de alto cizallamiento Ultra-turrax UT-50. Luego se desgasificaron alícuotas de la mezcla y se colaron a una configuración de altura de cuchilla de 850 micrómetros sobre papel recubierto de silicona usando un recubridor de película Sheen 1133N (Sheen Instruments). Las películas fueron secadas al aire a una temperatura de menos de 40°C durante 35 minutos.

Fueron fabricadas películas delgadas (Número de Lote DEV04151) que contenían una combinación de peróxido de hidrógeno y PVP mezclando 13.5 g de pectina (CP Kelco), 31.06 g de Kollidon 90 (BASF Luviskol), 19.48 g de solución de peróxido de hidrógeno a 35% en peso (Univar), 4.29 g de glicerol (Brenntag), 2.51 g de menta (Givaudan), 0.89 g de Tween 80 (Sigma), 0.12 g de sucralosa (Tate & Lyle) y 220.84 g de agua (VWR) usando un mezclador de alto cizallamiento Ultra-turrax UT-50. Luego se desgasificaron alícuotas de la mezcla y se colaron a una configuración de altura de cuchilla de 850 micrómetros sobre papel recubierto de silicona usando un recubridor de película Sheen 1133N. Las películas fueron secadas al aire a una temperatura de menos de 40°C durante 35 minutos.

Fue analizado el contenido de peróxido de hidrógeno del líquido de colada usado y de muestras de las películas después de 25 y 35 minutos de secado. Para el líquido de colada fue calculada una cantidad en peso equivalente a la usada para producir 10 películas secadas de dimensión 2 cm x 6 cm usando el contenido teórico de sólidos de los lotes y fue pesada, disuelta en agua y valorada con permanganato de potasio para determinar el contenido de peróxido de hidrógeno. Para las películas secadas fue disuelta en agua un área de material equivalente a la de 10 películas secadas de 2 cm x 6 cm y valorada con permanganato de potasio.

Tabla 5: Composiciones de decoloración dentales

DEV04150 (Películas que contienen Peroxydone)

Tiempo de secado (mins.)	Cantidad de material pesado (mg)	Cantidad de permanganato de potasio requerida para valoración (ml)	Cantidad calculada de peróxido de hidrógeno (mg)	Peso seco teórico de película (mg)	Peróxido de hidrógeno en peso teórico de película seca (% en peso)	% en peso de peróxido de hidrógeno inicial
0 líquido de colada)	6970	79.34	135.0	1474	9.16	100.0
25	2095	75.47	128.4	1470	8.73	95.3
35	1470	63.24	107.6	1470	7.32	79.9

DEV04151 (películas que contienen solución de PVP y peróxido de hidrógeno)

Tiempo de secado (mins)	Cantidad de material pesado (mg)	Cantidad de permanganato de potasio requerida para valoración (ml)	Cantidad calculada de peróxido de hidrógeno (mg)	Peso seco teórico de película (mg)	Peróxido de hidrógeno en peso teórico de película seca (% en peso)	% en peso de peróxido de hidrógeno inicial
0 (líquido de colada)	6920	99.43	169.1	1400	12.08	100.0
25	1786	85.23	145.0	1433	10.12	83.8
35	1433	65.62	111.6	1433	7.79	64.5

A partir de los resultados se puede ver que las películas que contienen Peroxydone retienen un porcentaje significativamente mayor de la cantidad inicial de peróxido de hidrógeno analizada después del proceso de secado en comparación con las películas hechas usando solución de PVP y peróxido de hidrógeno.

Estos resultados sugieren que el procesamiento de película acuosa utilizado ha conservado sorprendentemente las propiedades estabilizantes de Peroxydone K-90 a pesar de que el material se disolvió en agua durante el proceso de fabricación.

Resultados y discusión

- 5 A partir de los resultados se puede ver que las películas que contienen Peroxydone retienen un porcentaje significativamente mayor de la cantidad inicial de peróxido de hidrógeno analizada después del proceso de secado en comparación con las películas hechas usando solución de PVP y peróxido de hidrógeno. Estos resultados sugieren que el procesamiento de película acuosa utilizado ha conservado sorprendentemente las propiedades estabilizantes de Peroxydone K90 a pesar de que el material se disolvió en agua durante el proceso de fabricación.
- 10 Por consiguiente, el uso del proceso descrito en este documento proporciona una película blanqueadora dental de potencia aumentada, teniendo la película una mayor concentración de agente de decoloración de peróxido de hidrógeno en comparación con otros procesos basados en acuosa en los cuales se agrega una concentración similar de peróxido de hidrógeno libre a la composición de blanqueamiento dental acuosa.

Ejemplo 7

- 15 También se adjunta un ejemplo a continuación que compara la composición porcentual de las formulaciones de peróxido de hidrógeno a 7% en peso y a 10% en peso para ilustrar los cambios en la composición que han sido necesarios para lograr el mayor nivel de peróxido mientras que se mantiene el tiempo de disolución.

Formulaciones de blanqueamiento de dientes

Ingrediente	Fórmula de peróxido a 7% Fórmula de peróxido a 10%	
	%	%
Peroxydone K90	61.5	80.0
Pectina	25.3	10.0
Glicerol	7.0	5.0
Sabor a menta	4.5	1.0
Tween 80	1.5	0.6
Sucralosa	0.2	0.4
Noveon AA-1	0.0	3.0
Total	100.0	100.0

Ejemplo 8

- 20 DEV04939 - Peróxido de Hidrógeno a 10% + Fosfatos

DEV04939 es la primera muestra de desarrollo preparada que fue diseñada para tener tanto un alto nivel de H₂O₂ como la inclusión de tanto hexametáfosfato de sodio (SHMP) como tripolifosfato de sodio (STPP). Se ha demostrado que la inclusión de ambos fosfatos tiene efectos beneficiosos sobre la eficacia de blanqueamiento. Se da el caso de que incluir ambos fosfatos a una carga total fue logrado reduciendo el porcentaje de peroxydone incluida en la formulación. El nivel medido de peróxido de hidrógeno se presenta junto con los resultados de ensayo para un análogo que no contiene fosfato (DEV04938) en la Tabla 6.

Tabla 6: Comparación de resultados de ensayo de H₂O₂ para una tira blanqueadora que contiene fosfatos (DEV04939) frente a un análogo sin fosfato (DEV04938).

ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (% en peso) en tira	ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (% en peso) en tira
DEV04938.1	148.0	9.62	DEV04939.1	121.3	8.18
DEV04938.2	145.1	9.21	DEV04939.2	122.3	8.30
DEV04938.3	125.4	9.55	DEV04939.3	134.9	9.15

DEV04938.4	134.9	8.95	DEV04939.4	117.0	8.17
DEV04938.5	137.9	9.00	DEV04939.5	130.9	8.19
Promedio	138.3	9.27	Promedio	125.3	8.40

Se puede observar que reducir el nivel de peroxydone tiene el efecto de reducir el nivel final de H₂O₂ presente en las tiras. A pesar del menor nivel de peróxido de hidrógeno en la formulación que contiene fosfato fue encontrado que en un estudio interno de blanqueamiento *in vitro* la tira que contenía fosfato superó al análogo que no contenía fosfato (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de blanqueamiento para lotes de desarrollo DEV04938/9

ID de muestra	$\Delta E^{(1)}$	Ensayo de H ₂ O ₂
DEV04939	34.0	9.16% en peso ⁽²⁾ /8.40% en peso
DEV04938	28.2	9.40% en peso ⁽²⁾ /9.27% en peso
1. ΔE - representa el cambio de color global de sustratos de prueba. Un valor más alto indica un desplazamiento mayor desde el punto de partida (sustrato de prueba manchado) a sustrato de prueba más claro/más blanco.		
2. Fueron analizadas muestras de tiras del lote antes de iniciar el estudio de blanqueamiento, estos resultados se presentan junto con resultados de ensayos previos de la Tabla 6.		

A pesar de un porcentaje global más bajo de H₂O₂ la formulación que contiene fosfato ha dado como resultado un blanqueamiento mejorado, pero ambas tiras tendrán tiempos de disolución muy rápidos, lo cual puede ser indeseable.

Por lo tanto, es ventajoso desarrollar una tira blanqueadora que contenga ambos fosfatos y tenga un tiempo de disolución extendido. Adicionalmente, incluir otros ingredientes en la formulación que proporcionen otros beneficios al usuario entonces también se consideraría como beneficioso.

La Tabla 8 resume los lotes de desarrollo que se han preparado para investigar la posibilidad de la preparación de una tira que se disuelve que tenga las siguientes características:

- Tiempo de disolución extendido
- Alto contenido de H₂O₂
- Capaz de contener otros ingredientes (fosfatos e hidroxiapatita)

Tabla 8: Resumen de muestras de desarrollo preparadas para preparar una tira blanqueadora que se disuelve que tiene tanto fosfatos presentes así como un tiempo de disolución extendido

Número de desarrollo/lote	Peso seco de ingrediente (p/p%)										Total (%)
	Pectina	Peroxydone K-90	Glicerol	Menta	Polisorbato 80	Sucralosa	Novon AA1	Hidroxiapatita	SHMP	STPP	
DEV04938	12.9	80.0	5.0	1.1	0.6	0.4					100.0
DEV04939	12.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4			3.5	3.5	100.0
DEV04964	12.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4			3.5	3.5	100.0
DEV04965	10.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4	2.0		3.5	3.5	100.0
DEV04966	8.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4	4.0		3.5	3.5	100.0
DEV04969	12.9	71.0	5.0	1.1	0.6	0.4		2.0	3.5	3.5	100.0
DEV04970	9.9	71.0	5.0	1.1	0.6	0.4		5.0	3.5	3.5	100.0
DEV04971	9.9	71.0	5.0	1.1	0.6	0.4	2.0	3.0	3.5	3.5	100.0

DEV05000	5.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4	4.0	3.0	3.5	3.5	100.0
DEV05001	5.9	73.0	5.0	4.1	0.6	0.4	4.0		3.5	3.5	100.0
DEV05002	2.9	73.0	5.0	4.1	0.6	0.4	4.0	3.0	3.5	3.5	100.0
DEV05010	6.0	71.0	5.0	3.0	0.6	0.4	4.0	3.0	3.5	3.5	100.0
21011	11.0	73.0	5.0	3.0	0.6	0.4			3.5	3.5	100.0
21012	6.0	71.0	5.0	3.0	0.6	0.4	4.0	3.0	3.5	3.5	100.0

Descripción de formulaciones

DEV04938/DEV04939/DEV04964

- 5 Formulaciones que representan el punto de partida para el trabajo de desarrollo. DEV04938 es una dosis alta estándar de peróxido de hidrógeno, pero la tira se disolverá muy rápidamente. DEV04964 es una repetición de DEV04939 y estas formulaciones incluyen ambos fosfatos. DEV04964 y DEV04939 se disolverán tan rápido como DEV04938.

DEV04965/DEV04966

- 10 Estas formulaciones ahora incluyen tanto los fosfatos como 2 o 4% en peso de Noveon AA-1. La presencia de Noveon está prevista para extender el tiempo de disolución más allá de lo que se esperaría para un sistema de dosis alta que no contiene Noveon. Estas muestras presentan una mejora en la divulgación inicial ya que ahora incluyen los fosfatos que mejoran el rendimiento de blanqueamiento de las tiras y el Noveon, que extiende el tiempo de residencia en los dientes.

DEV04969/DEV04970

- 15 Estas formulaciones incluyen ahora tanto los fosfatos como 2 o 5% en peso de hidroxiapatita. La presencia de hidroxiapatita se incluye para reducir la gravedad de hipersensibilidad dental (DH) que puede producirse con el uso de productos de blanqueamiento con peróxido de hidrógeno en dosis altas. Estas muestras presentan una mejora en la divulgación inicial ya que ahora incluyen los fosfatos que mejoran el rendimiento de blanqueamiento de las tiras y la hidroxiapatita, que ofrece una reducción en DH. La presencia de hidroxiapatita a un nivel de 2% en peso no tiene
20 ningún efecto observable sobre el tiempo de disolución y fue encontrado que el tiempo de disolución *in vitro* para las tiras DEV04969 fue de solo 01:04 (mm:ss).

DEV04971/DEV05000

Estas formulaciones incluyen todos los tres ingredientes adicionales (fosfatos, Noveon e hidroxiapatita).

DEV05001/DEV05002

- 25 DEV05001 no contiene hidroxiapatita, pero hay un aumento en el porcentaje de sabor a menta agregado a esta formulación. DEV05002 mantiene el mayor porcentaje de sabor, pero también reintroduce la hidroxiapatita. En la Tabla 9 se presenta un resumen de los resultados de ensayo de H₂O₂ y tiempos de disolución de algunas de las muestras discutidas aquí.

Tabla 9: Tiempos de ensayo y disolución para muestras de desarrollo preparadas

ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (% en peso) en tira		Peso (mg)	Tiempo de disolución (Hora:Minutos:Segundos)
DEV04969.1	108.2	8.25		117.1	00:01:17
DEV04969.2	103.6	8.55		114.4	00:01:05
DEV04969.3	97.5	8.43		108.6	00:00:56
DEV04969.4	113.9	7.90		98.1	00:01:08
DEV04969.5	100.7	8.43		97.8	00:00:54
Promedio	104.8	8.31		107.2	00:01:04

ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (% en peso) en tira		Peso (mg)	Tiempo de disolución
DEV05000.1	99.2	9.74		114.5	00:01:34
DEV05000.2	99.4	9.24		111.8	00:01:32
DEV05000.3	103.7	9.10		94.8	00:01:34
DEV05000.4	117.2	9.22		96.3	00:01:30
DEV05000.5	96.6	9.35		94.4	00:01:59
Promedio	103.2	9.33		102.4	00:01:38
ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (% en peso) en tira		Peso (mg)	Tiempo de disolución
DEV05001.1	91.8	10.82		102.8	00:02:51
DEV05001.2	98.4	10.42		96.0	00:03:00
DEV05001.3	90.0	11.08		98.3	00:02:40
DEV05001.4	122.1	10.20		99.8	00:02:49
DEV05001.5	93.7	10.66		120.0	00:03:21
Promedio	99.2	10.63		103.4	00:02:56
ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (% en peso) en tira		Peso (mg)	Tiempo de disolución
DEV05002.1	118.7	10.49		109.3	00:02:45
DEV05002.2	98.1	10.46		93.0	00:02:37
DEV05002.3	123.4	10.64		106.2	00:02:50
DEV05002.4	108.7	10.36		105.0	00:02:51
DEV05002.5	90.0	10.98		97.6	00:01:42
Promedio	107.8	10.59		102.2	00:02:33

Las muestras que incluyen Noveon tienen un tiempo de disolución más prolongado que DEV04969 que no contiene Noveon. La tira Noveon de disolución más larga (DEV05001) contiene 4% en peso de Noveon y 5.9% en peso de pectina. Una reducción en contenido de pectina del 5.9 a 2.9% en peso produce una ligera reducción en el tiempo de disolución cuando el porcentaje de Noveon se mantiene constante en 4.0% en peso.

También se puede observar que todas las muestras que contienen Noveon tienen porcentajes relativamente altos de peróxido de hidrógeno. Estas muestras demuestran que es posible preparar una muestra de blanqueamiento en disolución que contenga fosfatos, hidroxiapatita y que tenga un tiempo de disolución extendido.

DEV05010

La formulación aquí reduce ligeramente el porcentaje de peroxydone (73 a 71% en peso) y el sabor fue reducido a 3% en peso. Luego fue aumentada la carga de pectina a 6% para con suerte conservar el largo tiempo de disolución observado en la muestra DEV05001. La Tabla 10 muestra que DEV05010 mantiene la dosis alta de peróxido de hidrógeno.

Tabla 10: Resultados de ensayo de H₂O₂ para muestra de desarrollo (DEV05010).

ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (%) en tira
DEV05010.1	110.0	9.99
DEV05010.2	130.3	10.10
DEV05010.3	99.5	10.58
DEV05010.4	112.4	10.12
DEV05010.5	118.9	10.07
Promedio	114.2	10.17

Las muestras de desarrollo fabricadas con 10% en peso de H₂O₂ con fosfatos se llevaron luego a la fabricación piloto.

Lote 21011

- 5 Este lote fue basado en DEV04939 pero con una carga de sabor ligeramente alterada. La carga de sabor de lote 21011 fue establecida en 3.0% en peso y el nivel de pectina fue reducido a 11.0% en peso. Fue preparado y recubierto un único lote de 30 kg. No se encontraron problemas durante la fabricación. La información de caracterización de las tiras del lote 21011 se presenta en la Tabla 11 y Tabla 12.

Tabla 11: Resultados de ensayo de H₂O₂ de tiras de lote 21011.

ID de muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (%) en tira
21011.1	125.4	9.73
21011.2	122.8	9.75
21011.3	124.3	9.72
21011.4	122.5	9.73
21011.5	122.8	9.72
21011.6	121.0	9.70
21011.7	121.0	9.71
21011.8	124.0	9.78
21011.9	121.1	9.68
21011.10	123.6	9.80
Promedio	122.9	9.73

- 10 Tabla 12: Tiempo de disolución de tiras de lote 21011.

Muestra	Peso (mg)	Tiempo de disolución
21011.1	124.3	00:01:58
21011.2	124.0	00:02:11
21011.3	123.2	00:02:34
Promedio	123.8	00:02:14

Lote 21012

Este lote fue basado en DEV05010. Fue preparado y recubierto un único lote de 30 kg. No se encontraron problemas durante la fabricación. La información de caracterización de las tiras de lote 21012 se presenta en la Tabla 13 y Tabla 14.

Tabla 13: Resultados de ensayo de H₂O₂ de tiras de lote 21012.

Muestra	Peso (mg)	H ₂ O ₂ (%) en tira
21012.1	126.0	8.67
21012.2	123.8	8.67
21012.3	124.7	8.70
21012.4	127.4	8.75
21012.5	128.6	8.72
21012.6	128.8	8.69
21012.7	128.6	8.68
21012.8	127.4	8.61
21012.9	129.4	8.69
21012.10	126.8	8.75
Promedio	127.2	8.69

5

Tabla 14: Tiempo de disolución de tiras de lote 21012.

Muestra	Peso (mg)	Tiempo de disolución
21012.1	126.8	00:05:17
21012.2	126.4	00:04:31
21012.3	125.1	00:04:10
Promedio	126.1	00:04:39

Comparación de 21011 y 21012 y conclusiones

Se puede observar que el lote 21011 tiene un ensayo de H₂O₂ mayor que el lote 21012, pero el tiempo de disolución es aproximadamente la mitad del tiempo de disolución de 21012. También cabe señalar que el lote 21012 contiene hidroxipatita y Noveon. Tanto el lote 21011 como 21012 contienen la mezcla de fosfatos que mejoran la eficacia de blanqueamiento. Estos lotes indican que es posible fabricar comercialmente tiras blanqueadoras disolubles que contengan ingredientes adicionales que puedan extender el tiempo de disolución, mejorar eficacia, y proporcionar alivio de la hipersensibilidad dental (DH).

15 Discusión sobre tiempos de disolución

El tiempo de disolución de las tiras blanqueadoras de dientes disolubles es subjetivo y hay varios factores que pueden afectar el tiempo de disolución en la cavidad bucal tal como volumen de saliva en la boca y tiempo desde la última ingestión de comida o bebida. Fueron tomadas muestras de varias tiras a los voluntarios. Fue pedido a cada voluntario que registrara el tiempo requerido para que cada tira se disolviera. Es difícil comparar los tiempos de disolución entre voluntarios. Fue calculado el tiempo promedio que tardaron en disolverse todas las tiras para cada usuario. También fue calculado el promedio de los tiempos de disolución promedio para proporcionar un tiempo de disolución promedio indicativo para las tiras. Este promedio de promedios fue usado para luego comparar con el tiempo de disolución individual de cada tira. Las tablas 15 y 16 a continuación muestran los resultados.

Tabla 15: Tiempos de disolución

25

	Tiempo de disolución (Minutos:Segundos)			
Muestra	V1	V2	V3	Promedio
DEV04938	8:19	13:40	14:26	12:08
DEV04939	8:12	10:45	10:03	9:40
DEV04965	17:21	17:30	9:58	14:56
DEV04966	20:31	26:20	12:30	19:47
DEV04970	7:14	12:30	12:48	10:51
DEV05000	19:55	16:20	15:46	17:20
21011	8:55	23:20	14:01	15:25
21012	27:15	36:40	18:17	27:24
MÁX	27:15	36:40	18:17	
MÍN	7:14	10:45	9:58	
Promedio de Usuarios	14:43	19:38	13:29	15:57

Tabla 16 - Composiciones de Tiras

Número de desarrollo	Peso seco de ingrediente (ppm)										Total (%)
	Pectina	Peroxydona K-90	Glicerol	Menta	Polisorbato 80	Sucralosa	Noveon AA1	Hidroxiapatita	SHMP	STPP	
DEV04938	12.9	80.0	5.0	1.1	0.6	0.4					100.0
DEV04939	12.9	72.9	5.0	1.1	0.6	0.4			3.5	3.5	100.0
DEV04965	10.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4	2.0		3.5	3.5	100.0
DEV04966	8.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4	4.0		3.5	3.5	100.0
DEV04970	9.9	71.0	5.0	1.1	0.6	0.4		5.0	3.5	3.5	100.0
DEV05000	5.9	73.0	5.0	1.1	0.6	0.4	4.0	3.0	3.5	3.5	100.0
21011	11.0	73.0	5.0	3.0	0.6	0.4			3.5	3.5	100.0
21012	6.0	71.0	5.0	3.0	0.6	0.4	4.0	3.0	3.5	3.5	100.0

A partir de los datos disponibles se hacen las siguientes conclusiones:

- 5
 - El tiempo promedio de disolución para cada usuario fue 15 minutos 57 segundos (15:57).
 - Tres tiras tuvieron un tiempo de disolución que fue mayor que el promedio.
 - Todas las tres tiras (DEV04966, DEV05000 y 21012) con un tiempo de disolución superior que el promedio contenían Noveon AA-1.
 - Dos de las tiras (DEV05000 y 21012) contenían tanto Noveon AA-1 como hidroxiapatita.
- 10
 - Todas las tiras que contenían Noveon AA-1 tuvieron tiempos de disolución promedio más prolongados o comparables que las tiras que no lo contenían.
 - El tiempo de disolución promedio más largo 27 minutos 24 segundos (27:24) fue registrado para 21012 que incluía tanto Noveon AA-1 como hidroxiapatita.
- 15
 - Las muestras que se formularon para tener fosfatos (DEV04939) y fosfatos con hidroxiapatita (DEV04970) tuvieron el tiempo de disolución más rápido. La introducción de Noveon a fosfatos y fosfatos con sistemas de hidroxiapatita devolvió la disolución a tiempos de disolución superiores al promedio.
 - Se sugiere que se debe considerar un tiempo de disolución de entre 20 - 25 minutos como extendido.

Ejemplo 9: Estudio de blanqueamiento *in vitro* de tira que se disuelve de peróxido de hidrógeno a 10%

Para evaluar la efectividad de blanqueamiento de la tira que se disuelve de peróxido de hidrógeno a 10% fue llevado a cabo un estudio de blanqueamiento *in vitro*.

Esquema de estudio

5 Esta prueba fue llevada a cabo usando bloques de esmalte bovino que fueron establecidos en cubetas usando resina de polimetilacrilato. Las superficies de las muestras de esmalte fueron pulidas y grabadas ligeramente con el fin de facilitar la absorción de manchas. Luego las muestras entraron y salieron en ciclo de un caldo de manchas hasta que el color de las muestras de esmalte alcanzó el extremo más oscuro de la VITA® Bleachedguide.

10 Los parámetros de color (L^* , a^* , b^*) de las muestras de esmalte manchadas fueron medidos usando un espectrofotómetro Konica Minolta CM-700d calibrado. Para el estudio fueron seleccionadas muestras de esmalte manchado con valores L^* en el rango inferior del rango de tonos de VITA® Bleachedguide, y se asignaron seis muestras a cada grupo de tratamiento.

Cada muestra manchada fue sometida a aplicaciones de 28 x 30 minutos del tratamiento asignado, con inmersiones de 30 minutos en saliva artificial entre tratamientos.

15 Fue usado un espectrofotómetro CM-700d calibrado para medir el color posterior a tratamiento (L^* , a^* , b^*) de las muestras de esmalte después de la 1°, 3°, 7°, 10°, 14° y 28° aplicación de tratamiento.

20 Delta E es una medida del cambio total, representando los valores más grandes de delta E un blanqueamiento aumentado de las superficies de esmalte manchadas. Antes de este estudio, fue calculado el número de unidades delta E requeridas para moverse entre los tonos de la VITA Bleachedguide. Estos datos fueron usados en este estudio para convertir el cambio de color total logrado por cada tratamiento (Delta E). El color (L^* , a^* , b^*) de cada tono de diente fue medido en cuatro orientaciones y fueron calculados los valores medios de color. El color del espécimen más oscuro fue usado como un punto de referencia para los cálculos de delta E. Los Delta E para todos los tonos de diente fueron calculados de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\Delta E = \sqrt{(\Delta L^*)^2 + (\Delta a^*)^2 + (\Delta b^*)^2}$$

Preparación de muestra

25 Fueron conformados bloques de esmalte bovino con un abrasador dental luego se colocaron en cubetas con resina de polimetacrilato. Las superficies de esmalte fueron pulidas con papel de carburo de silicio de grano 600 con el fin de mantener una superficie de esmalte estandarizada.

Los bloques fueron grabados usando el siguiente procedimiento de grabado para facilitar la absorción de manchas.

- Los bloques fueron sumergidos en HCl a 1% durante 1 minuto y enjuagados.
- 30 • Los bloques fueron sumergidos en carbonato de sodio saturado durante 30 segundos y enjuagados.
- Los bloques fueron sumergidos y agitados suavemente en ácido fítico a 1% durante 1 minuto.
- Los bloques fueron retirados y secados con toques suaves con paño absorbente antes de enjuagar con agua desionizada durante aproximadamente 5 minutos.
- Los bloques luego fueron almacenados con esmalte boca abajo sobre un paño humedecido.

35 Fue preparada saliva artificial de acuerdo con la receta siguiente en la Tabla 17.

Tabla 17: Recetas para saliva artificial

Ingrediente	Peso molecular	Concentración
Cloruro de potasio	74.54	30 mM
Cloruro de sodio	58.44	13 mM
Dihidrógeno ortofosfato de potasio	136.09	10 mM
Dihidrato de cloruro de calcio	147.02	3 mM

Mucina de estómago porcino tipo II (M2378 Sigma)	NA	0.22% p/p
Azida de sodio como conservante	NA	0.02% p/p

Fue preparada una solución de tinción que contenía caldo triptona de soja (TSB), té instantáneo, café instantáneo, mucina tipo II, cloruro férrico, vino tinto y agua desionizada. Luego fueron seguidas las siguientes instrucciones para teñir las muestras:

- 5
 - El caldo fue vertido en el canal del equipo de tinción y colocado en una incubadora a 50°C.
 - Los bloques de esmalte fueron unidos a los cables del equipo de tinción.
 - Los bloques fueron rotados continuamente dentro y fuera del caldo de tinción a una velocidad de aproximadamente 1 rpm de tal manera que todos los bloques quedaran completamente sumergidos en el punto más bajo de rotación.
 - Algunos de los bloques fueron retirados periódicamente para medir el progreso de absorción de manchas (L*).
- 10
 - Todos los bloques fueron retirados una vez que la tinción había llegado al extremo más oscuro de la VITA® Bleachedguide.

Tratamientos

- 15

Fue estudiado un lote de tiras que se disuelven con peróxido de hidrógeno a 10% (Lote 20029) en comparación con un lote de Crest 3D Whitestrips (Lote 0050V436) que son tiras removibles, que no se disuelven. La Tabla 18 a continuación muestra los Grupos.

Tabla 18: Grupos y comparación de tiras

Grupo	Producto/Tiempo de tratamiento
1	Lote: 20029 EXP 2022/09
2	Crest 3D WHITESTRIPS™ (L) 0050V436

La formulación de 10% en peso de peróxido de Hidrógeno lote 20029 se detalla en la Tabla 19 a continuación.

Tabla 19: Formulación de peróxido de Hidrógeno a 10% Lote 20029

Ingrediente	Peso seco (% en peso)
Peroxydone K-90	77.4% en peso
Pectina	10.0% en peso
Glicerol	5.0% en peso
Noveon AA-1	2.0% en peso
Menta	3.5% en peso
Polisorbato 80	0.6% en peso
Estevia	1.5% en peso
Agua	N/A

20

Tratamiento de producto

A cada muestra fueron aplicadas veintiocho aplicaciones del tratamiento asignado (Tabla 19) con inmersiones de 30 minutos en saliva artificial entre cada tratamiento. Las muestras fueron sumergidas en agua desionizada durante la noche.

Fue seguido el siguiente procedimiento de tratamiento para todas las tiras blanqueadoras:

- 5
 - Cada tira blanqueadora fue cortada en secciones de aproximadamente 1 cm².
 - La superficie de esmalte de cada muestra fue cubierta con una gota de saliva artificial.
 - La tira blanqueadora fue aplicada a la superficie de esmalte húmeda del bloque y dejada en su lugar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se coloca una gota de saliva artificial en la parte posterior de la tira blanqueadora cada cinco minutos con el fin de mantener hidratación.
- 10
 - Después de que habían transcurrido 30 minutos, las muestras fueron enjuagadas con abundantes cantidades de agua desionizada y limpiadas suavemente con un paño para retirar cualquier residuo de tira blanqueadora.
 - Las muestras fueron luego sumergidas en saliva artificial para asegurar que cada muestra permaneciera completamente hidratada.
- 15
 - El proceso fue repetido hasta el final de cada jornada laboral. Las muestras fueron almacenadas durante la noche en agua desionizada antes de retratamiento a la jornada laboral siguiente. Este proceso fue continuado hasta que fueron realizados 28 tratamientos.

Evaluaciones de eficacia

- 20
 - El color de cada bloque (L*, a*, b*) fue medido en la línea base y después de la 1º, 3º, 7º, 10º, 14º y 28º aplicación del tratamiento. El color fue medido en cuatro orientaciones usando un cromámetro Konica Minolta CM-700d calibrado, que generó un valor de color medio a partir de cuatro mediciones de color.

Resultados

El cambio medio de ΔE después de cada una de la aplicación de tratamiento se muestra en la Tabla 20 a continuación.

Tabla 20: Cambios medios posteriores a tratamiento en ΔE

Tratamiento	Tratamiento	ΔE	Desviación Estándar
1º	Crest 3D Whitestrips	4.89	1.10
	Tira 20029	2.66	1.01
3º	Crest 3D Whitestrips	9.80	1.00
	Tira 20029	5.20	0.89
7º	Crest 3D Whitestrips	14.95	1.03
	Tira 20029	9.09	1.37
10º	Crest 3D Whitestrips	17.59	0.87
	Tira 20029	11.02	1.52
14º	Crest 3D Whitestrips	19.79	0.92
	Tira 20029	13.44	1.53
28º	Crest 3D Whitestrips	23.13	1.09
	Tira 20029	17.70	1.73

25 Evaluación de resultados

La instrucción de uso del producto que no se disuelve Crest Whitestrips (Marca Comercial Registrada) son que el producto se use una vez por día durante 10 días. Las tiras de peróxido de hidrógeno a 10% en peso que se disuelven de esta invención están previstas para hasta uso dos veces al día por hasta 14 días. Cuando se compara después de

tratamientos de 7 y 14 días de acuerdo con estos regímenes definidos, se puede ver que el blanqueamiento del esmalte es estadísticamente equivalente.

Los resultados se muestran en las Figuras 1 a 3.

5 La Figura 1 muestra tiras que se disuelven a 10% en peso del Lote 20029 de acuerdo con la presente invención frente a Crest (Marca Comercial Registrada) después de 7 días de tratamiento.

La Figura 2 muestra tiras que se disuelven a 10% en peso del Lote 20029 de acuerdo con la presente invención frente a Crest (Marca Comercial Registrada) después de 14 días de tratamiento.

La Figura 3 muestra tiras que se disuelven a 10% en peso del Lote 20029 de acuerdo con la presente invención después de 14 días frente a Crest (Marca Comercial Registrada) después de 10 días de tratamiento.

10

REIVINDICACIONES

1. Una tira o película blanqueadora de dientes que comprende:
al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP), en donde la cantidad de los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) es mayor que 55% en peso de la película o tira;
- 5 una cantidad de al menos 10% en peso de peróxido de hidrógeno (H_2O_2); y
al menos uno o una combinación de policarbófilos.
2. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la polivinilpirrolidona (PVP) se consigue a partir de un complejo de PVP y peróxido de hidrógeno.
- 10 3. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la polivinilpirrolidona (PVP) tiene un peso molecular de: 200,000 - 5,000,000 Dáltones; 500,000 - 10,000,000 Dáltones; 500,000 - 5,000,000 Dáltones; 1,000,000 - 1,700,000 Dáltones o 1,000,000 - 1,500,000 Dáltones.
4. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la película o tira es disoluble o sustancialmente disoluble en una cavidad bucal.
- 15 5. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la tira o película blanqueadora de dientes comprende peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de: 10% en peso a 30% en peso de la tira o película; 15% en peso a 30% en peso de la tira o película; 10% en peso a 25% en peso de la tira o película; 10% en peso a 20% en peso de la tira o película; o 10% en peso a 15% en peso de la tira o película.
- 20 6. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la cantidad de polivinilpirrolidona (PVP) oscila desde cualquiera de los siguientes: más de 60% en peso de la tira o película; 55% en peso a 99% en peso de la tira o película; 60% en peso a 99% en peso de la tira o película; 75% en peso a 95% en peso de la tira o película; 80% en peso a 90% en peso de la tira o película; 75% en peso a 95% en peso de la tira o película; 75% en peso a 90% en peso de la tira o película; o 75% en peso a 85% en peso de la tira o película.
- 25 7. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la tira o película blanqueadora de dientes comprende la sal de calcio de ácido poliacrílico reticulado con divinilglicol que tiene una viscosidad de entre 2,000-12,000 cP para una solución a 0.2%.
8. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el policarbófilo comprende la sal de metal de ácido poliacrílico reticulado con un glicol.
- 30 9. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el policarbófilo comprende la sal de calcio de ácido poliacrílico reticulado con divinilglicol que tiene una viscosidad entre 2,000 - 12,000 cP para una solución a 0.2%.
10. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) forman un complejo unido por hidrógeno, soluble en agua de polímero lineal o sustancialmente lineal de n-vinilpirrolidona (PVP) con un peso molecular de: 100,000 - 10,000,000 Dáltones; 200,000 - 5,000,000 Dáltones; 500,000 - 10,000,000 Dáltones; 500,000 - 5,000,000 Dáltones; o 1,000,000 - 1,500,000 Dáltones.
- 35 11. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) está formado en complejo con la n-vinilpirrolidona en una mezcla de relaciones moleculares de 1:1 a 1:2 para proporcionar una concentración de peróxido de hidrógeno de cualquiera de los siguientes: 10 - 50% en peso; 10 - 40% en peso; 15 - 40% en peso; 20 - 40% en peso; 15 - 30% en peso; 15 - 25% en peso; 10 - 30% en peso; o 16 - 20% en peso.
- 40 12. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la tira o película blanqueadora de dientes puede comprender un rango de otros componentes que incluyen uno cualquiera de o combinación de los siguientes:
- 45 - uno o más polifosfatos;
- una o más hidroxiapatitas;
- uno o más polímeros formadores de película solubles en agua;
- uno o más plastificantes; y/o
- uno o más emulsionantes.

13. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la película o tira tiene un espesor que oscila desde: 50 µm a 500 µm; 50 µm a 250 µm; 50 µm a 100 µm; o 100 µm a 200 µm.
- 5 14. Una tira o película blanqueadora de dientes de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el polímero formador de película soluble es uno o más del grupo que comprende: pululano; pectina; almidón; dextrina; quitosano; ácido algínico; sales de ácido algínico y/o derivados de celulosa.
15. Un proceso para la fabricación de una tira o película blanqueadora dental, comprendiendo el proceso al menos las etapas de:
 - 10 - mezclar al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) en donde la cantidad de los polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) es mayor que 55% en peso de la película o tira; y
 - una cantidad de al menos 10% en peso de peróxido de hidrógeno (H₂O₂); y
 - al menos uno o una combinación de poliacarbófilos;
 - con agua para proporcionar un líquido blanqueador dental acuoso;
 - 15 - aplicar el líquido blanqueador dental acuoso a un sustrato para proporcionar un sustrato que porte el líquido blanqueador dental acuoso;
 - secar el líquido blanqueador dental acuoso para proporcionar una película blanqueadora dental sobre el sustrato, teniendo dicha película un espesor desde 50 µm a 500 µm.

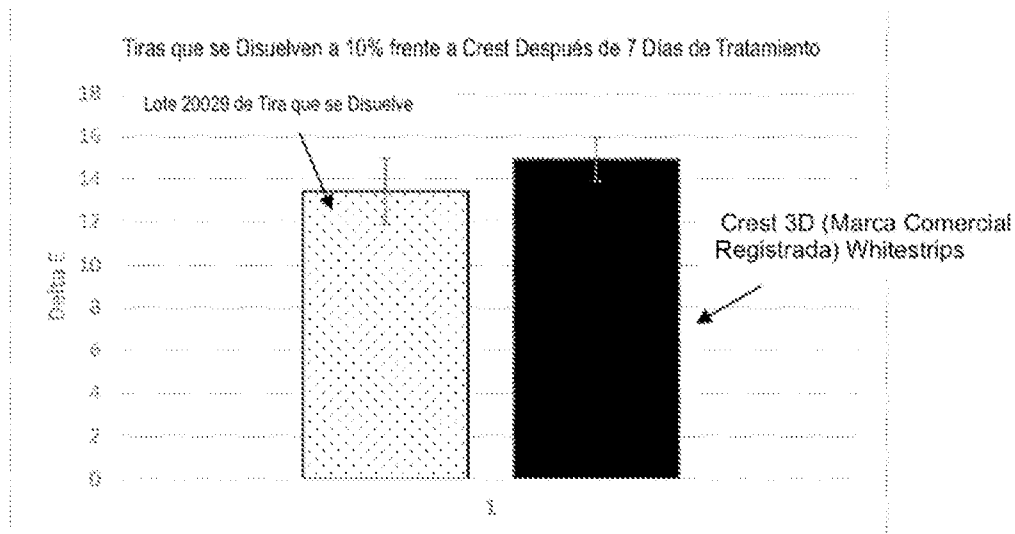


Figura 1

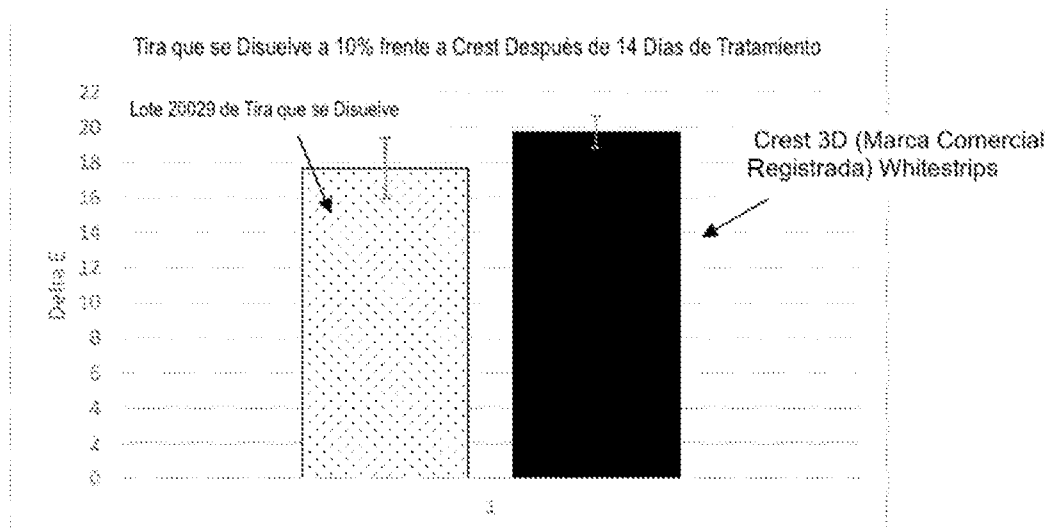


Figura 2

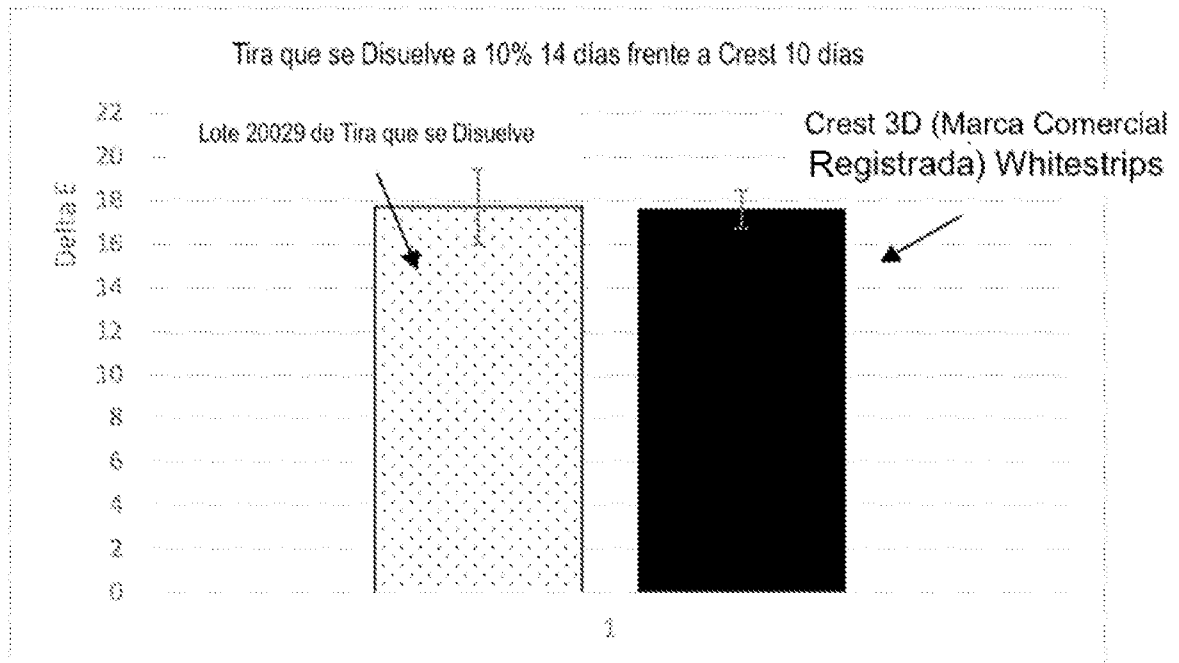


Figura 3