

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 017 633**

51 Int. Cl.:

A61K 8/19 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/22 (2006.01)
A61K 8/24 (2006.01)
A61K 8/38 (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: **18.06.2021** **PCT/GB2021/051554**
87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2021** **WO21255474**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2021** **E 21737129 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025** **EP 4167922**

54 Título: **Tira o película para el blanqueamiento y la sensibilidad dentales**

30 Prioridad:

19.06.2020 GB 202009404

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.05.2025

73 Titular/es:

BSOLVE LIMITED (100.00%)
2 Bell Drive Hamilton International Technology
Park Blantyre
Glasgow G72 0FB, GB

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 017 633 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 para el blanqueamiento y la sensibilidad dentales

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una tira o película oralmente disoluble para el blanqueamiento dental y/o la sensibilidad dental. En particular, la presente invención se refiere a una tira o película delgada, disoluble en vía oral o sustancialmente disoluble, para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental, que comprende hidroxiapatita que puede estar en forma nano y/o no nano.

Antecedentes

- 10 Los dientes humanos presentan naturalmente una variedad de colores, que pueden verse influenciados por diversos factores, como la dieta y la medicación. Por ejemplo, varios alimentos, como las bayas, y bebidas, como el té y el vino tinto, contienen cromógenos que pueden manchar los dientes. El tabaco también puede oscurecer los dientes. Otras sustancias, como las frutas y bebidas ácidas, pueden promover la aparición de manchas al erosionar el esmalte dental, ablandar los dientes y facilitar la adhesión de los cromógenos. Por lo tanto, existe un deseo de blanquear los dientes para eliminar dichas manchas.

- 15 La hipersensibilidad dentinaria (DH) general resulta incómoda para quien la padece. Existen en el mercado pastas de dientes que se utilizan para el tratamiento y prevención de la hipersensibilidad dentinaria (DH). Sin embargo, estos productos presentan deficiencias con relación al tiempo de contacto con los dientes sensibles. También se aplican en un área general en lugar de en áreas específicas de preocupación en la boca y pueden requerir un uso prolongado antes de que el usuario note los beneficios.

- 20 El uso de pasta de dientes generalmente requiere el uso de un lavabo y un cepillo de dientes, lo que a veces puede resultar incómodo. Además, una pasta de blanqueamiento de dientes entrará en contacto con la mucosa oral y puede causar sensibilidad o dolor bucal.

- 25 La creación de una tira que contenga un ingrediente activo que pueda usarse para tratar la hipersensibilidad dentinaria (DH) puede usarse para resolver los problemas asociados con el tiempo de residencia (adaptar el tiempo de disolución) y tener un área de aplicación específica. Por ejemplo, un usuario puede colocar una tira en una zona afectada y reducir el contacto con la mucosa oral. Además, también se pueden incorporar otros ingredientes que refrescan el aliento y mejoran la salud bucal en general. Algunas tiras para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental se divulgan en los documentos WO 2006/009737, WO 2005/016298, US 2008/171000, US 2018/289606, y GB 2562800.

- 30 Es deseable tener los dientes blancos. Se sabe que ciertos agentes blanqueadores como el H_2O_2 y el peróxido de carbamida aumentan la incidencia o la gravedad de la hipersensibilidad dentinaria (DH). El tratamiento con pasta de dientes es incómodo y requiere que el usuario utilice dos productos separados.

- 35 El presente solicitante ha desarrollado una tira de película delgada que contiene H_2O_2 y un agente que reduce la gravedad de la hipersensibilidad dentinaria (DH). El consumidor tiene el beneficio de tener dientes más blancos, pero con un nivel de sensibilidad reducido.

Es un objeto de al menos un aspecto de la presente invención obviar o al menos mitigar uno o más de los problemas antes mencionados.

- 40 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una tira o película blanqueadora de dientes disoluble o sustancialmente disoluble que reduzca y/o minimice la gravedad de la hipersensibilidad dentinaria (DH).

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una tira o película blanqueadora de dientes disoluble o sustancialmente disoluble que pueda usarse para blanquear dientes con un nivel reducido de sensibilidad.

- 45 También se describe un método mejorado de blanqueamiento dental (que no se ajusta a las reivindicaciones), que reduce y/o minimiza la gravedad de la hipersensibilidad dentinaria (DH).

También se describe un método cosmético mejorado de blanqueamiento dental (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), que reduce y/o minimiza la gravedad de la hipersensibilidad dentinaria (DH).

Resumen de la invención

- 50 Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental que comprende:

1 - 20 % en peso de hidroxiapatita (HAP);

al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) en la que la cantidad de polímeros de PVP es mayor al 35 % en peso de la tira o película;

al menos uno o una combinación de policarbofilo(s), 1-5 % en peso de la tira o película; y

5 ácido ftalimido peroxicaproico (PAP) con una concentración de: 0.01 % en peso a 5 % en peso de la tira o película.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental que supera los problemas anteriores.

El % en peso en la presente solicitud puede definirse como el peso seco de la tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental.

10 Una característica preferida de la tira o película es que la tira o película evita la degradación de la hidroxiapatita (HAP) durante el uso y cuando se inserta en la boca de una persona.

La hidroxiapatita (HAP) puede estar en forma nano y/o no nano.

La hidroxiapatita (HAP) puede estar en forma nanocristalina.

La hidroxiapatita (HAP) puede estar en forma de pasta, como la pasta nanoXIM (marca comercial).

15 La hidroxiapatita (HAP) puede estar en forma de hidróxido trifosfato de pentacalcio, por ejemplo, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

En particular, la presente invención proporciona una tira o película delgada soluble que puede reducir/prevenir la hipersensibilidad dental (DH). La DH es un efecto secundario común del blanqueamiento dental con peróxido. Sin embargo, incorporando un ingrediente desensibilizante en una película fina junto con un agente blanqueador es posible prevenir este efecto indeseable.

20 La presente invención se refiere a la incorporación de una gama de ingredientes desensibilizantes en tiras o películas finas seleccionadas de cualquiera de los siguientes o de una combinación de estos: pasta de nanohidroxiapatita; polvo de hidroxiapatita (HAP); oxalato de potasio y/o Vitryxx™ vidrio bioactivo.

Este documento detalla un estudio interno de la eficacia del blanqueamiento de tiras que contienen (nominalmente) alrededor de 6 - 10 % en peso de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, alrededor de 6 % de peróxido de hidrógeno) y alrededor de 6 - 10 % en peso de pasta de nanohidroxiapatita (por ejemplo, alrededor de 6.5 % en peso de pasta de nanohidroxiapatita) o alrededor de 6 - 10 % en peso de oxalato de potasio (por ejemplo, alrededor de 6.5 % en peso de oxalato de potasio). Se utilizó la formulación estándar de peróxido de hidrógeno al 6% del solicitante para proporcionar un control positivo. Además, existen datos de estudios de blanqueamiento externos que esbozan la eficacia de una tira de peróxido de hidrógeno que contiene polvo HAP frente a un competidor que no contiene HAP.

30 La hidroxiapatita (HAP) puede estar en forma de nanohidroxiapatita (n-HAP) que tiene una alta carga de n-HAP.

También se describe una carga de n-HAP (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), que puede ser cualquiera de las siguientes: mayor que aproximadamente 10 % en peso; o mayor que aproximadamente 15 por ciento en peso; o mayor que aproximadamente 20 % en peso.

Además, la carga de n-HAP puede ser cualquiera de las siguientes: aproximadamente 5 - 20 % en peso; aproximadamente 10 - 20 % en peso; o aproximadamente 15 - 20 % en peso.

40 La hidroxiapatita (HAP) (por ejemplo, n-HAP) puede estar en forma de formulación en polvo. La formulación en polvo puede comprender HAP en las siguientes cantidades: aproximadamente 1-20 % en peso; aproximadamente 1-10 % en peso; aproximadamente 5-15 % en peso; aproximadamente 5-20 % en peso; aproximadamente 1-15 % en peso.

También se describen formulaciones de tiras (que no están de acuerdo con las reivindicaciones), que pueden comprender agentes blanqueadores tales como, por ejemplo, ácido ftalimidoperoxycaproico (PAP) y/o peróxido de hidrógeno y opcionalmente en combinación con uno o más polifosfatos tales como tripolifosfato de sodio o hexametáfosfato de sodio.

45 La tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental de la presente invención se puede colocar directamente sobre un área del diente afectada por hipersensibilidad dentinaria (DH).

La tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental de la presente invención también proporciona la ventaja de no requerir ningún equipo y ofrece una mayor comodidad. La fórmula también se puede modificar para incluir blanqueadores y otros activos para la salud bucal.

- 5 Además, la tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental de la presente invención se puede utilizar para proporcionar una dosis y un tiempo de disolución que se pueden modificar para adaptarse a las necesidades.

Una posible realización de la presente invención puede suministrar una dosis "alta" de activo antisensibilidad en una composición de rápida disolución.

Alternativamente, otra realización puede incluir una dosis "baja" administrada durante un período prolongado.

- 10 La tira o película soluble puede comprender peróxido de hidrógeno (es decir, H_2O_2) el intervalo de aproximadamente 6 - 20 % en peso o preferiblemente aproximadamente 6 - 10 % en peso. Alternativamente, se pueden utilizar otros agentes blanqueadores como el peróxido de urea.

- 15 Además, la tira o película soluble puede comprender cualquiera de una combinación de los siguientes: fosfosilicato de calcio y sodio, como Vitryxx™; oxalato de potasio; el aminoácido arginina y compuestos relacionados tales como bicarbonato de arginina; nitrato de potasio; y varias mezclas con inclusión opcional de una fuente de fluoruro o fuentes alternativas de iones de calcio, sodio, potasio y/o fosfato tales como fosfato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, silicato de calcio, citrato de calcio, monofluorofosfato de calcio, sulfato de calcio, trifosfato pentasódico, hexametáfosfato de sodio, metafosfato de sodio, monofluorofosfato de sodio, fosfato de sodio, polifosfato de sodio, trimetafosfato de sodio, pirofosfato disódico, pirofosfato tetrasódico, fosfato trisódico, fosfato de potasio, fosfato dipotásico, trifosfato pentapotásico, carbonato de potasio, citrato de potasio, fluoruro de potasio, silicato de potasio, fluorosilicato de potasio, metafosfato de potasio, monofluorofosfato de potasio, pirofosfato tetrapotásico, fosfato tripotásico.
- 20

- 25 También se describe una tira o película de blanqueamiento dental soluble o sustancialmente soluble (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), que comprende peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con la concentración de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) de: aproximadamente entre un 10 % en peso y un 30 % en peso de la tira o película; aproximadamente entre un 15 % en peso y un 30 % en peso de la tira o película; aproximadamente entre un 10 % en peso y un 20 % en peso de la tira o película; o aproximadamente entre un 10 % en peso y un 15 % en peso de la tira o película.

- 30 Las tiras o películas para blanqueamiento dental pueden comprender una gama de otros componentes, incluidos cualquiera de los siguientes o una combinación de ellos:

- uno o más polifosfatos,
- uno o más polímeros formadores de película solubles en agua;
- uno o más plastificantes; y/o
- uno o más emulsionantes.

- 35 La película o tira de la presente invención tiene un espesor que varía entre: de 50 μm a 500 μm .

También se describe una película o tira que puede tener un espesor que varía desde: aproximadamente 50 μm a aproximadamente 250 μm ; o aproximadamente 50 μm a aproximadamente 100 μm ; o aproximadamente 100 μm a aproximadamente 200 μm .

- 40 También se describe una película o tira (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), en la que el polímero formador de película soluble puede ser uno o más del grupo que comprende: polivinilpirrolidona; pululano; pectina; almidón; dextrina; quitosano; ácido algínico; sales de ácido algínico, óxidos de polialquileño y derivados de celulosa.

- 45 Los derivados de celulosa adecuados incluyen carboxialquilcelulosa o una sal de esta e hidroxialquilcelulosa o una sal de esta, en los que el grupo alquilo de la carboxialquilcelulosa o la hidroxialquilcelulosa se selecciona independientemente de C_{1-5} alquilo, preferiblemente metilo, etilo o propilo. Una hidroxialquilcelulosa preferida es la hidroxipropilcelulosa.

- 50 También se describe una película o tira (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), en la que preferiblemente, el polímero formador de película soluble en agua puede seleccionarse del grupo que comprende polivinilpirrolidona, pululano, pectina, almidón, carboxialquilcelulosa o una sal de la misma, hidroxialquilcelulosa o una sal de la misma, en donde el grupo alquilo se selecciona independientemente de C_{1-5} alquilo, ácido algínico, sal de ácido algínico, polialquilenglicol en el que el grupo alquileño tiene 2 o 3 átomos de carbono y copolímeros del mismo, ácido poliácrico o una sal del mismo y combinaciones de los mismos.

El polímero formador de película soluble en agua puede ser el polímero del complejo de peróxido de hidrógeno-polímero que puede formar el agente de aclarado dental. Por ejemplo, la polivinilpirrolidona puede estar presente en un complejo con peróxido de hidrógeno como agente de aclarado dental.

- 5 El uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en la película o tira (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), en una cantidad total de: aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 % en peso; aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 % en peso; aproximadamente 60 % a aproximadamente 95 % en peso; 50% a aproximadamente 80 % en peso; aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 % en peso.
- 10 Preferiblemente, el uno o más polímeros formadores de película pueden estar presentes en una cantidad total de 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 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 aproximadamente 65 % a aproximadamente 80 % en peso.
- 15 En una realización, el uno o más plastificantes se seleccionan del grupo que comprende un poliol tal como glicerol, polialquilenglicol, éter monometílico de polialquilenglicol, monosacárido, oligosacárido, sorbital y sorbitán, en el que los grupos alqueno se seleccionan independientemente de C₁₋₅ alqueno, preferiblemente metileno, etileno o propileno. Los polialquilenglicoles preferidos son uno o ambos de polietilenglicol y polipropilenglicol. Un éter monometílico de polialquilenglicol preferido es el éter monometílico de polietilenglicol. Un plastificante preferido es el glicerol.
- 20 El o los plastificantes pueden estar presentes en la película o tira en una cantidad total de entre aproximadamente 0.1 % y aproximadamente 15 % en peso. Preferiblemente, el o los plastificantes pueden estar presentes en una cantidad total de aproximadamente 1 % a aproximadamente 12 % en peso. Más preferiblemente, el o los plastificantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % en peso.
- 25 La película para blanqueamiento dental/hipersensibilidad dental puede comprender uno o más emulsionantes. En una realización, el uno o más emulsionantes pueden seleccionarse entre emulsionantes iónicos y emulsionantes no iónicos. En otra realización, el uno o más emulsionantes pueden seleccionarse del grupo que comprende un derivado de ácido graso, una lecitina y un polisorbato.
- 30 Preferiblemente, el emulsionante, tal como el emulsionante no iónico, puede seleccionarse 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.
- 35 Los emulsionantes más preferidos, tales como emulsionantes no iónicos, se seleccionan entre ácidos grasos, que pueden ser saturados o insaturados y un polisorbato. Más preferiblemente, el emulsionante, tal como el emulsionante no iónico, comprende 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 es un éster polietoxilado de sorbital, sorbitán e isosorbida.
- 40 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 sorbitán de ácidos grasos saturados.
El uno o más emulsionantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de aproximadamente 0.1 % a 10 % en peso. Preferiblemente, el uno o más emulsionantes están presentes en una cantidad total de aproximadamente 1 % a 5 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 2 % a 4 % en peso.
- 45 En una realización, la película para blanqueamiento dental puede comprender además agua. El agua puede estar presente en la película en una cantidad menor o igual a aproximadamente 15 % en peso, particularmente de aproximadamente 0.1 % a 15 % en peso. Normalmente, la película para blanqueamiento dental puede comprender además agua en una cantidad de aproximadamente 3 % a 12 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 5 % a 10 % en peso.
- 50 En una realización, la película para blanqueamiento dental puede comprender además uno o más componentes opcionales seleccionados del grupo que comprende colorante, agente gelificante, saborizante, edulcorante, acidulante, antioxidante, extensor de disolución y agente quelante.
El agente gelificante puede ser un agente adhesivo hidrocoloide.
- 55 Otros componentes de la película para blanqueamiento dental, como algunos tipos de polímeros formadores de película solubles en agua como la polivinilpirrolidona y ciertos polisacáridos como la hidroxipropilcelulosa, pueden presentar gelificación. A los efectos de la presente divulgación, cuando un agente gelificante está

presente como un componente adicional opcional de la película para blanqueamiento dental, este se considera por separado y además de cualquiera de los otros componentes que pueden exhibir un comportamiento gelificante.

- 5 El aromatizante puede seleccionarse del grupo que comprende mentol, menta y alcanosatos de alquilo, en el que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada y puede comprender de 1 a 8 átomos de carbono, y el grupo alcanosato puede comprender de 1 a 5 átomos de carbono.

El edulcorante puede seleccionarse de uno o más del grupo que comprende aspartamo, acesulfamo K, sucralosa, ciclamato, eritritol, manitol, sorbital, stevia y xilitol.

El acidulante puede ser ácido fosfórico.

- 10 El antioxidante puede ser uno o más seleccionados del grupo que comprende tocoferol (vitamina E), terc-butilhidroquinona (TBHQ), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado y ácido etilendiaminotetraacético o una sal de este.

- 15 La introducción de poliacarbófilos (por ejemplo, Noveon, marca comercial registrada) en cantidades bajas (por ejemplo, aproximadamente 1-5 % en peso o aproximadamente 2-3 % en peso) permite reducir la tasa de disolución de la composición y, por lo tanto, aumenta la eficacia del blanqueamiento.

El Noveon (marca comercial registrada) puede ser poliacarbofilo Noveon AA-1 USP con una viscosidad Brookfield de 2,000 – 12,000 (medida en Brookfield RVT, 20 rpm, neutralizado a pH 7.3 - 7.8).

El poliacarbofilo puede comprender la sal metálica del ácido poliacrílico reticulado con un glicol.

- 20 En realizaciones particulares, el poliacarbofilo 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 mPa.s para una solución de aproximadamente 0.2 %.

El poliacarbofilo puede estar en forma de sal metálica como el poliacarbofilo de calcio. El poliacarbofilo puede formarse como un polímero sintético de ácido poliacrílico reticulado con divinilglicol, con, por ejemplo, calcio como contraión.

- 25 El agente quelante puede ser ácido etilendiaminotetraacético o una sal de este. Los agentes quelantes se pueden utilizar para secuestrar iones de metales pesados, evitando así la degradación de los ácidos peroxycarboxílicos.

Se pueden seleccionar otros ingredientes por sus propiedades antimicrobianas o antibacterianas que mejoran la salud bucal en general, como el cloruro de cetilpiridinio o el acetato de zinc.

- 30 En otra realización, la película para blanqueamiento dental/hipersensibilidad dental puede ser de una sola capa.

En una realización adicional, la película para blanqueamiento dental/hipersensibilidad dental está libre de cualquier otra capa o capas tales como capas de barrera o sustratos de soporte.

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

Preferentemente, la película, que puede utilizarse sin un alineador dental, tiene una longitud de aproximadamente 50 a 70 mm, más preferentemente de aproximadamente 60 mm. Preferentemente, la película tiene una anchura de aproximadamente 10 a 20 mm, más preferentemente de aproximadamente 15 mm.

- 40 La película, que puede utilizarse sin un alineador dental, puede tener un peso en el intervalo de aproximadamente 60 a 250 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 a 200 mg, más preferiblemente aproximadamente 150 mg.

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

- 45 En un segundo aspecto, se proporciona un proceso para la fabricación de una tira o película para blanqueamiento dental/hipersensibilidad dental, comprendiendo el proceso al menos los pasos de:

- mezclar al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) en los que la cantidad de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) es mayor que aproximadamente el 35 % en peso de la película o tira; y

- 50 - 1- 20 % en peso de hidroxiapatita (HAP);

- al menos uno o una combinación de policarbófilos, 1-5 % en peso de la tira o película; y
 - Ácido ftálimido peroxicaproico (PAP) con una concentración de: 0.01 % en peso a 5 % en peso de la tira o película;
 - con agua para proporcionar un líquido para blanqueamiento dental acuoso;
- 5 - aplicar el líquido para blanqueamiento dental acuoso a un sustrato para proporcionar un sustrato que lleve el líquido para blanqueamiento dental acuoso;
- secar el líquido para blanqueamiento dental acuoso para proporcionar una película para blanqueamiento dental sobre el sustrato, teniendo dicha película un espesor de 50 μm a 500 μm .
- 10 También se describe un proceso (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), que puede comprender una fuente de un agente blanqueador de dientes tal como peróxido de hidrógeno.
- En una realización, el líquido para blanqueamiento dental acuoso/hipersensibilidad dental comprende más de aproximadamente 60 % en peso de agua (sobre la base del peso total del líquido para blanqueamiento dental/hipersensibilidad dental, que incluye el agua presente), preferiblemente de aproximadamente 70 % en peso a 85 % en peso de agua. De este modo, el líquido para blanqueamiento dental acuoso/hipersensibilidad dental puede comprender aproximadamente un 40 % en peso o menos de los componentes que forman la película para blanquear los dientes/hipersensibilidad dental, preferiblemente de aproximadamente un 15 % en peso a un 30 % en peso.
- 15 En una realización, el paso de secado comprende:
- 20 - secado del líquido para blanqueamiento dental acuoso/hipersensibilidad dental al aire a una temperatura inferior a aproximadamente 60 °C.
- En una realización adicional, el secado del líquido para blanqueamiento dental acuoso/hipersensibilidad dental en aire se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 40 °C a menos de 60 °C, preferiblemente de aproximadamente 40 °C a 55 °C.
- 25 En una realización adicional, el secado puede llevarse a cabo a una tasa en el intervalo de aproximadamente 0.2 a 2.0 m/min, preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 0.5 a 1.5 m/min, por ejemplo, pasando el líquido para blanqueamiento dental acuoso/hipersensibilidad dental sobre el sustrato a través de un secador, tal como un horno de secado, una corriente de aire caliente, etc.
- 30 En una realización adicional, el paso 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. El paso de secado puede llevarse 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, el paso de secado puede llevarse a cabo durante un período de aproximadamente 8 a 80 minutos, preferiblemente de aproximadamente 15 a 35 minutos y más preferiblemente de 20 a 25 minutos.
- 35 En otra realización, el paso de mezcla se puede llevar a cabo bajo alto esfuerzo cortante, por ejemplo, a una tasa de esfuerzo cortante de más de aproximadamente 500 s^{-1} , preferiblemente mayor a aproximadamente 1000 s^{-1} , hasta un máximo de unos 8000 s^{-1} . Preferiblemente, la tasa de corte está en un intervalo de aproximadamente 1000 s^{-1} hasta 4000 s^{-1} .
- 40 En una realización, el paso de mezcla comprende además mezclar uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que comprende colorante, agente gelificante, saborizante, edulcorante, acidulante, antioxidante y agente quelante.
- En un tercer aspecto, se proporciona una tira o película para blanqueamiento dental/hipersensibilidad dental que se puede obtener mediante el proceso del segundo aspecto y sus realizaciones.
- 45 También se describe en el presente documento un método de aclarado dental (que no está de acuerdo con las reivindicaciones), comprendiendo dicho método al menos el paso de:
- aplicar una película en tira para blanqueamiento dental según el primer, segundo o tercer aspecto a uno o más dientes de un sujeto.
- 50 El método (que no se ajusta a las reivindicaciones), puede ser un método cosmético, particularmente un método únicamente cosmético.

La película o tira se puede aplicar a la superficie frontal de uno o más dientes y/o sobre la superficie frontal de uno o más dientes, superficies masticatorias y posteriores de uno o más dientes.

Breve descripción de los dibujos

5 A continuación, se describirán realizaciones de la presente invención, sólo a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La figura 1 es una representación de los valores de luminosidad (L) en función del número de tratamiento para un intervalo de lotes probados;

La figura 2 es una tabla que muestra una gama de composiciones;

Las figuras 3A y 3B muestran las tablas 3A y 3B que muestran una gama de composiciones; y

10 La figura 4 muestra la tabla 4, que es un intervalo de datos adicionales para las composiciones mostradas en las tablas 3A y 3B.

Descripción detallada

15 La presente invención se refiere a una tira o película para blanqueamiento dental. La presente invención también se refiere a una tira o película delgada, disoluble por vía oral o sustancialmente disoluble, para el blanqueamiento dental y/o la sensibilidad dental que comprende hidroxiapatita (por ejemplo, nanoXIM). La hidroxiapatita puede estar en forma nano y/o no nano.

En particular, la presente invención se refiere a una tira o película para blanqueamiento dental disoluble o sustancialmente disoluble que contiene ácido ftalimidoperoxipropiónico (PAP).

20 La presente invención también se refiere a un proceso para la fabricación de una tira o película disoluble o sustancialmente disoluble para blanqueamiento dental/hipersensibilidad dental. También se describe en el presente documento un método de utilización de dicha tira o película (que no es de acuerdo con las reivindicaciones), para blanquear y/o aclarar los dientes. El método puede ser un método cosmético para blanquear y/o aclarar los dientes.

Plastificante

25 En la presente invención puede estar presente un plastificante en la película para blanqueamiento dental. Preferiblemente, el plastificante debe ser un plastificante fisiológicamente aceptable.

30 El uno o más plastificantes pueden seleccionarse del grupo que comprende un poliol tal como glicerol, polialquilenglicol en el que los grupos alquilo pueden seleccionarse independientemente de C₂₋₅ alquilo, éter monometílico de polialquilenglicol en el que los grupos alquilo se seleccionan independientemente entre C₂₋₅ alquilo, monosacárido, oligosacárido, sorbitol y sorbitán, preferiblemente etileno o propileno. Los polialquilenglicoles preferidos son uno o ambos de polietilenglicol y polipropilenglicol. Un éter monometílico de polialquilenglicol preferido es el éter monometílico de polietilenglicol.

35 El plastificante puede ser un plastificante hidrófilo, tal como uno o más del grupo que comprende un poliol tal como glicerol, polietilenglicol, monometiléter de polietilenglicol, propilenglicol, sorbitol y sorbitán. El plastificante preferido es el glicerol.

40 El o los plastificantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de entre aproximadamente 0.1 % y aproximadamente 15 % en peso. Preferiblemente, el o los plastificantes pueden estar presentes en una cantidad total de aproximadamente 1 % a aproximadamente 12 % en peso. Más preferiblemente, el o los plastificantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de aproximadamente 3 % a aproximadamente 10 % en peso o en un intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso.

Emulsionante

La película para blanqueamiento dental puede comprender uno o más emulsionantes. El o los emulsionantes pueden seleccionarse entre emulsionantes iónicos y/o emulsionantes no iónicos.

45 Preferiblemente, el emulsionante no iónico se selecciona 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.

50 Los polisorbatos son ésteres polietoxilados de sorbitol, 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 sorbitán de ácidos grasos saturados. Un emulsionante preferido es el sorbital, como el T80 suministrado por Azelis.

- El uno o más emulsionantes pueden estar presentes en la película en una cantidad total de aproximadamente 0.1 % a 10 % en peso seco de la película para blanqueamiento dental, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 2.0 a 2.5 % en peso.

Componentes opcionales

La película para blanqueamiento dental puede comprender además uno o más componentes opcionales seleccionados del grupo que comprende colorante, agente gelificante, saborizante, edulcorante, acidulante, antioxidante, agente antimicrobiano/bacteriano y quelante.

- El agente gelificante puede ser un hidrocoloide. Normalmente, el agente gelificante puede ser un hidrocoloide que también funciona como agente adhesivo. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "hidrocoloide" significa un polímero hidrófilo, que puede ser de cualquier origen, como vegetal, animal, microbiano o sintético, que contiene grupos hidrófobos y forma un gel en presencia de agua, es decir, un sistema heterogéneo con una red hidrocoloide sólida que contiene una fase acuosa líquida. El agente adhesivo hidrocoloide puede seleccionarse entre una goma natural, un ácido poliacrílico o un ácido polialquilacrílico en el que 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 puede seleccionarse entre ácido algínico y sus sales, agar, carragenina, tragacanto y gomas polisacáridas. Más preferiblemente, cuando el agente gelificante hidrocoloide es una goma natural, puede ser goma 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 basorina. El polímero de basorina puede ser un polímero de fucosa, xilosa, arabinosa, ácido galacturónico y ramnosa.

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 reticulados o no reticulados.

- Los ejemplos de agentes de reticulación incluyen éter alílico de pentaeritritol, éteres alílicos de sacarosa o éteres alílicos de propileno. Los polímeros reticulados de ácido acrílico se venden bajo el nombre comercial Carbopol® por Lubrizol Corporation.

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

El agente gelificante puede estar presente en un intervalo de aproximadamente 0.1 a 10 % en peso seco de la película para blanqueamiento dental.

- El aromatizante puede ser un aromatizante artificial o un aromatizante natural. El aromatizante puede seleccionarse del grupo que comprende mentol, menta y un alcanato de alquilo, en el que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada y puede comprender de 1 a 8 átomos de carbono, y el grupo alcanato puede comprender de 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 de 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].

- La menta es un saborizante común en las películas para para blanqueamiento dental. El saborizante de menta contiene mentol y otros componentes como mentona, mentofurano, cineol, pulegona y algunos ingredientes menores.

Preferiblemente, el agente aromatizante está presente en una proporción de aproximadamente 0.1 a 10 % en peso en peso seco de la película para blanqueamiento dental, más preferiblemente de aproximadamente 1 a 5 % en peso en peso seco de la película para blanqueamiento dental.

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

Preferiblemente, el edulcorante está presente en una proporción de aproximadamente 0.01 a 5 % en peso del peso seco de la película para blanqueamiento dental. Más preferiblemente, el acidulante está presente en una proporción de 0.05 a 0.5 % en peso del peso seco de la película para blanqueamiento dental.

- 5 El acidulante puede ser un acidulante inorgánico o un acidulante orgánico. El ácido fosfórico es un acidulante inorgánico preferido. Los acidificantes orgánicos preferidos son aquellos seleccionados 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 aproximadamente 0.1 a 5 % en peso del peso seco de la película para blanqueamiento dental. Más preferiblemente, el acidulante está presente en una proporción de aproximadamente 1.0 a 1.5 % en peso por peso seco de la película para blanqueamiento dental.

- 10 El antioxidante puede ser uno o más seleccionados entre tocoferol (vitamina E), terc-butilhidroquinona (TBHQ), hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado y ácido etilendiaminotetraacético o una sal de este. Un antioxidante preferido es el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

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

El agente quelante puede ser ácido etilendiaminotetraacético o una sal de este. Los agentes quelantes se pueden utilizar para secuestrar iones de metales pesados, evitando así la degradación de los ácidos peroxycarboxílicos.

- 20 El agente quelante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a 5 % en peso de la película para blanqueamiento dental seca.

También puede estar presente un conservante en la película para blanqueamiento dental. Los conservantes típicos pueden ser uno o más compuestos seleccionados 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 aproximadamente 0.01 a 5 % en peso del peso seco de la película para blanqueamiento dental. Más preferiblemente, el conservante está presente en una proporción de aproximadamente 0.05 a 0.5 % en peso por peso seco de la película para blanqueamiento dental.

- 30 Además, la tira o película soluble puede comprender cualquiera de una combinación de los siguientes: fosfosilicato de calcio y sodio, como Vitryxx™, oxalato de potasio; el aminoácido arginina y compuestos relacionados tales como bicarbonato de arginina; nitrato de potasio; y varias mezclas con inclusión opcional de una fuente de fluoruro o fuentes alternativas de iones de calcio, sodio, potasio y/o fosfato tales como fosfato de calcio, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, silicato de calcio, citrato de calcio, monofluorofosfato de calcio, sulfato de calcio, trifosfato pentasódico, hexametáfosfato de sodio, metafosfato de sodio, monofluorofosfato de sodio, fosfato de sodio, polifosfato de sodio, trimetafosfato de sodio, pirofosfato disódico, pirofosfato tetrasódico, fosfato trisódico, fosfato de potasio, fosfato dipotásico, trifosfato pentapotásico, carbonato de potasio, citrato de potasio, fluoruro de potasio, silicato de potasio, fluorosilicato de potasio, metafosfato de potasio, monofluorofosfato de potasio, pirofosfato tetrapotásico, fosfato tripotásico.

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

- 40 La película para blanqueamiento dental se prepara a partir de un líquido para blanqueamiento dental acuoso. El líquido para blanqueamiento dental acuoso es una mezcla de los componentes de la película para blanqueamiento dental con agua.

- 45 El agente de aclarado sin peróxido de hidrógeno y los componentes poliméricos formadores de película solubles en agua de la película para blanqueamiento dental se pueden mezclar con agua para proporcionar un líquido para blanqueamiento dental acuoso. El agua es típicamente agua potable. También se puede utilizar agua destilada o desionizada. Preferiblemente, los componentes se añaden al agua bajo cizallamiento.

- 50 El paso de mezcla puede comprender además la adición de uno o más componentes adicionales de la película acuosa para blanqueamiento dental. El uno o más componentes adicionales pueden seleccionarse de uno o más del grupo que comprende colorante, agente gelificante, aromatizante, edulcorante, acidulante, antioxidante y agente quelante.

Los parámetros de mezcla, como la fuerza de corte y la duración, dependerán de la escala del proceso de fabricación, así como del componente de la película para blanqueamiento dental que se va a mezclar. Esto a su vez afectará la elección del equipo que se empleará en el paso de mezcla.

Normalmente, el paso de mezcla se inicia añadiendo al agua cualquier polímero formador de película soluble en agua y plastificante junto con cualquier agente gelificante opcional, otros polímeros o gomas. Por lo general, en esta etapa también se añadirán cualquier acidificante y cualquier componente adicional opcional, como colorante, edulcorante u otros aditivos de bajo nivel. El polímero formador de película soluble en agua y cualquier otro componente polimérico o gomas se agregarán en un orden que evite una acumulación excesiva de viscosidad temprana, es decir, los polímeros o gomas que produzcan la acumulación de viscosidad más baja se agregarán primero. Normalmente, los sabores se mezclarán en las últimas etapas para evitar la degradación de los componentes térmicamente sensibles o la pérdida de componentes volátiles. A escala de laboratorio, el agente de aclarado sin peróxido de hidrógeno, como un ácido peroxycarboxílico, particularmente un complejo de PAP y polisacárido como la dextrina, se puede incorporar cerca del final de la mezcla para evitar la exposición innecesaria al calor que puede provocar degradación. A escala industrial, la acumulación de calor durante la mezcla se reduce significativamente, por lo que el agente de aclarado sin peróxido de hidrógeno se puede agregar en cualquier punto del paso de mezcla.

Por ejemplo, los componentes se pueden mezclar a una tasa de corte en el intervalo de 1,000 a 6,000 rpm. Para cantidades más pequeñas a escala de laboratorio, la tasa de corte puede estar en un intervalo de 2,000 a 6,000 rpm, preferiblemente en un intervalo de 3,000 a 4,000 rpm. Para cantidades mayores a escala industrial, la tasa de corte puede estar en un intervalo de entre 1,500 y 2,500 rpm, preferiblemente aproximadamente 2,000 rpm. El tiempo de mezcla para cantidades más pequeñas a escala de laboratorio puede estar en un intervalo de aproximadamente 5 a 20 minutos, preferiblemente de aproximadamente 5 a 10 minutos. Para cantidades mayores a escala industrial, el tiempo de mezcla puede estar en un intervalo de aproximadamente 10 a 20 minutos, preferiblemente aproximadamente 15 minutos.

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

Se puede utilizar un dispositivo de moldeo para aplicar el líquido para blanqueamiento dental acuoso al sustrato, como un colador, un esparcidor, una matriz o una 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 para controlar cuidadosamente la viscosidad del líquido.

El esparcidor distribuye el líquido para blanqueamiento dental acuoso de forma homogénea sobre un sustrato y controla el perfil de espesor de la película. El esparcidor normalmente tiene una ranura a través de la cual se vierte el líquido para blanqueamiento dental acuoso. La ranura está diseñada preferiblemente para garantizar que la presión hidrostática entre el centro y los bordes de la película vertida esté equilibrada. Preferiblemente, el líquido para blanqueamiento dental acuoso se mantiene a una temperatura constante para garantizar una viscosidad constante y, por lo tanto, una distribución homogénea del espesor de la película resultante.

Se pueden utilizar muchos materiales diferentes para el sustrato, como cobre, cobre revestido de plata, acero cromado, acero inoxidable, metal revestido con alcohol polivinílico o gelatina, papel como papel revestido de silicona o películas de polímero como polietileno, polipropileno, poliéster como tereftalato de polietileno (PET), particularmente PET siliconizado, películas de politetrafluoroetileno (PTFE). Preferiblemente, el sustrato comprende papel, papel recubierto con una capa desprendible tal como silicona, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE) o un poliéster tal como tereftalato de polietileno (PET), particularmente películas de PET siliconizadas.

A continuación, el líquido para blanqueamiento dental acuoso contenido en el sustrato se puede secar. Los métodos de secado ejemplares incluyen calentamiento indirecto, calentamiento por radiación y secado con corriente de aire.

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

Es posible secar ambas superficies del líquido para blanqueamiento dental acuoso sobre el sustrato. Esto se puede lograr haciendo girar la película para blanqueamiento dental alrededor de una serie de rodillos pulidos y dirigiendo corrientes 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. El agente de aclarado PAP se funde a temperaturas superiores a 75 °C y el producto químico se degrada con la evolución de dióxido de carbono a ϵ -ftalimido pentanol, de modo que la corriente de aire caliente debe tener una temperatura inferior a 60 °C. Preferiblemente, la corriente de alimentación de aire caliente puede tener una temperatura en el intervalo de desde mayor que la temperatura ambiente hasta 60 °C. Más preferiblemente, la corriente de aire caliente

puede tener una temperatura en el intervalo de desde 25 °C hasta 55 °C, aún más preferiblemente en el intervalo de desde 45 hasta 55 °C. El calentamiento puede llevarse a cabo en un calentador de cinta con una velocidad de cinta en el intervalo de desde 0.2 hasta 2.0 m/min, y preferiblemente a una velocidad en el intervalo de desde 0.5 hasta 1.5 m/min.

- 5 Alternativamente, se pueden utilizar rodillos calientes o calentadores radiativos como lámparas infrarrojas para secar el líquido acuoso y formar la película. Estos pueden calentar el líquido para blanqueamiento dental acuoso transportado sobre el sustrato a una temperatura en el intervalo de desde mayor que la ambiente hasta aproximadamente 60 °C, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 25 °C a 55 °C.
- 10 El paso de secado puede comprender el primer secado de una primera superficie del líquido para blanqueamiento dental acuoso transportado sobre el sustrato para proporcionar una primera película para blanqueamiento dental seca transportada sobre el sustrato. La primera superficie del líquido para blanqueamiento dental acuoso puede ser la superficie exterior del líquido opuesta a una segunda superficie adyacente al soporte. La primera película para blanqueamiento dental seca puede luego separarse del sustrato.
- 15 La segunda superficie de la primera película para blanqueamiento dental seca puede luego secarse por segunda vez para proporcionar una segunda película para blanqueamiento dental seca. El primer y segundo secado pueden realizarse independientemente como se explicó anteriormente.

- 20 De esta manera, se puede proporcionar una película para blanqueamiento dental que comprende menos de aproximadamente un 15 % de agua en peso seco de la película. El contenido de agua está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 3 a 12 % en peso seco de la película, más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 5 a 10 % en peso seco de la película e incluso más preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 5 a 7 % en peso seco de la película.

- 25 La película para blanqueamiento dental puede almacenarse en un embalaje estéril, como un paquete sellado. El paquete sellado puede ser hermético al agua y, más preferiblemente, hermético al agua y al aire. El paquete puede estar hecho de una lámina metálica, como papel de aluminio, o de una película de plástico recubierta con una capa metálica.

- La película para blanqueamiento dental que se obtiene mediante el método divulgado en el presente documento se puede utilizar en un método de aclarado dental. El método puede comprender al menos el paso de:

- 30 - aplicar la película para blanqueamiento dental, obtenida como se describe en el presente documento, a uno o más dientes de un sujeto.

El método puede ser un método cosmético. Preferiblemente el método es un método puramente cosmético. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "método exclusivamente cosmético" significa un método cosmético que no abarca el tratamiento o la prevención de una condición o indicación médica.

- 35 A continuación, se ilustrarán ciertos aspectos y realizaciones de la invención a modo de ejemplo y con referencia a las siguientes tablas.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1

Discos de hidroxiapatita (HA): pretratamiento

- 40 Los discos de HA se tratan antes de su uso en ensayos de blanqueamiento para que sean adecuados para su uso.

El tratamiento implica la formación de una capa de película en la superficie del sustrato de HA seguida de la exposición al caldo de tinción.

Formación de la capa de película

- 45 La saliva artificial se elaboró utilizando una versión modificada de WI-82-03-5 Rev 3, donde la cantidad de cada reactivo se redujo a la mitad para obtener un lote de saliva artificial de la mitad del tamaño (500 ml). Se añadió mucina gástrica porcina (PGM) (1.25 g) en 4 partes, mezclando con una barra agitadora magnética a 950 rpm durante aproximadamente 15 minutos después de cada adición y durante 90 minutos después de la adición final, para obtener una solución turbia y ligeramente amarilla de mezcla de PGM/saliva artificial (concentración de 2.5 g/l). Los discos de HA se pulieron por un lado usando papel de carburo de silicio de grano 240 y el color
- 50 del lado pulido se midió usando un colorímetro de acuerdo con WI-73-03-7 Rev 2. Cada disco se colocó con el lado pulido hacia arriba en una placa de Petri y se añadió a la placa una mezcla de PGM y saliva artificial. Los platos se cubrieron con una tapa y se colocaron en un horno durante la noche a unos 37 °C durante aproximadamente 18 horas. Luego se retiraron los discos y se secaron con una toalla de papel y se midió nuevamente el color antes de usarlos.

Receta y preparación del caldo colorante

Preparación del caldo de tinción: Se disolvió café Nescafé Gold Blend (marca registrada) (1 g) en agua hirviendo (100 ml) en un vaso de precipitados de 150 ml y se agitó con una barra agitadora magnética a 350 rpm durante 5 minutos.

- 5 Se añadió una sola bolsita de té Tetley a agua hirviendo (100 ml) en un vaso de precipitados de 150 ml y se agitó con una barra agitadora magnética a 350 rpm durante 5 minutos. Las soluciones de té y café se agregaron juntas en un vaso de precipitados de 500 ml.

- 10 Luego se añadió jugo de arándano concentrado (30 ml) y sorbato de potasio (0.5 g) a la solución de té/café. Luego se añadió PGM (0.75 g) al caldo de tinción en tres partes; después de cada adición, el caldo de tinción se agitó con una barra agitadora magnética a 950 rpm durante 15 minutos y durante 90 minutos después de la adición final.

- 15 Cada disco HA se colocó en su propia placa de Petri con el lado pulido hacia arriba. Se añadió el caldo de tinción a los platos hasta que cada disco estuvo completamente sumergido, teniendo cuidado de evitar verter el caldo directamente sobre la superficie de los discos. Las placas de Petri se cubrieron con tapas, se etiquetaron y se colocaron en el horno a unos 37 °C durante aproximadamente 72 horas.

Eficacia de las tiras para blanqueamiento dental

Los discos de HA teñidos se tratan utilizando el siguiente protocolo:

1. Una gota (usando una pipeta desechable) de temperatura ambiente. Mezcla de PGM/saliva artificial en la parte superior de cada disco.
- 20 2. Cuadrado de tira para blanqueamiento dental precortada colocada sobre el disco, cubriendo la superficie.
3. Una gota de mezcla de PGM/saliva artificial en la parte superior de la tira, extendiéndola con un pincel.
4. Después de 5 minutos, se agregó otra gota de mezcla de PGM/saliva artificial y se frotó la superficie de los discos con un pincel.
5. El paso 4 se repite después de 10, 15, 20 minutos.
- 25 6. Los discos se limpiaron con un pincel después de 25 minutos (sin gota de PGM/saliva artificial en esta etapa).
7. Después de 30 minutos, limpie los discos con una toalla de papel para eliminar el exceso de tira blanqueadora.
8. Cada disco se lava con 100 ml de agua y luego se seca con una toalla de papel.
9. Dejar que los discos se sequen al aire durante 1 hora antes de medir el color.

30 Medidas de color

El color se midió con un colorímetro (Minolta chroma meter CR-400) utilizando la escala de color Hunter L, a, b, donde el valor L indica el grado de luminosidad, siendo 0 completamente oscuro y 100 completamente claro.

El procedimiento anterior se repitió para proporcionar un total de 10 tratamientos.

Preparación de lotes

- 35 Lotes de desarrollo de aproximadamente 6 % H_2O_2 Tiras para blanqueamiento dental preparadas que contienen aproximadamente 6.5 % de pasta de nanohidroxiapatita (n-HAP) y aproximadamente 6.5 % de oxalato de potasio como se delinea en DEV04861 y DEV04852 (ver apéndice 1). La pasta de nanohidroxiapatita (n-HAP) puede ser NanoXIM (marca registrada). Estos lotes de desarrollo se probaron frente a una formulación estándar de peróxido al 6 % para proporcionar un control positivo comparativo. También se trataron dos discos sin tiras blanqueadoras para que actuaran como control negativo.
- 40

Tratamiento de disco

Se trataron dos discos con cada formulación enumerada anteriormente. La tabla 1 muestra qué discos fueron tratados con qué formulación. Cada formulación se analizó mediante titulación con $KMnO_4$.

Tabla 1: Resumen de los lotes analizados durante el ensayo de blanqueamiento

Número de lote	Ingrediente activo	H ₂ O ₂ resultado del ensayo	Discos tratados
DEV04861	6% H ₂ O ₂ + Pasta n-HAP al 6.5 %	4.95%	A + B
DEV04862	6% H ₂ O ₂ + 6.5% de oxalato de potasio	4.91%*	C + D
Control positivo (19080)	6% H ₂ O ₂	5.03%	E + F
Control negativo	N / A	N / A	G + H

**Nota: el oxalato de potasio también se titula mediante KMnO₄. El valor informado es el valor corregido para 6.5% de oxalato y, por lo tanto, debería ser el nivel exacto de H₂O₂.*

Se muestra el cambio en la luminosidad (valor L) a lo largo de 10 tratamientos para cada lote probado.

- 5 Como se puede observar, DEV04862 muestra la tasa inicial de blanqueamiento más rápida. Sin embargo, después de 10 tratamientos, los tres lotes de peróxido alcanzaron puntos finales similares (con una diferencia de ± 10 % entre sí).

- 10 El valor L promedio de los discos tratados con DEV04861 y DEV04862 fue inferior a los valores iniciales para ambas muestras de control. Un punto de partida más bajo puede explicar la alta tasa inicial de blanqueamiento observada para ambos lotes de desarrollo, ya que el efecto de blanqueamiento puede ser más profundo en muestras más oscuras. Después de tres tratamientos, las tasas de blanqueamiento de ambas muestras de desarrollo están en línea con el control positivo, por lo tanto, la adición de n-HAP y oxalato de potasio no tuvo impacto en la eficacia de blanqueamiento de las películas probadas.

- 15 La incorporación de ingredientes desensibilizadores de los dientes en una película para blanqueamiento dental con peróxido de hidrógeno no ha tenido ningún impacto en la eficacia del blanqueamiento en comparación con una película de peróxido de hidrógeno estándar.

- 20 Ambos lotes de desarrollo tuvieron un rendimiento significativamente mejor que el control negativo. De los dos lotes de desarrollo probados, DEV04862 (oxalato de potasio) mostró una mayor tasa de blanqueamiento durante los primeros 4 tratamientos en comparación con el lote de control. Sin embargo, después de 10 tratamientos el nivel de rendimiento fue comparable al del lote de control. DEV04861 (n-HAP) tuvo un rendimiento mucho mejor en comparación con el lote de control durante todo el estudio.

Ejemplo de referencia 2

- 25 El solicitante ha llevado a cabo recientemente un trabajo de desarrollo sobre una nueva película delgada soluble que puede reducir/prevenir la hipersensibilidad dental (DH). La DH es un efecto secundario común del blanqueamiento dental con peróxido. Sin embargo, al incorporar un ingrediente desensibilizante en una película fina junto con un agente blanqueador, es posible prevenir este efecto indeseable.

- El solicitante ha examinado la incorporación de tres posibles ingredientes desensibilizadores en películas delgadas con y sin presencia de agentes blanqueadores. Los tres agentes desensibilizantes examinados son: pasta de nanohidroxiapatita (n-HAP); Vitryxx™ vidrio bioactivo y oxalato de potasio.

- 30 Hidroxiapatita

- 35 El n-HAP o Polvo HAP se puede incorporar en productos para el cuidado bucal, como pastas de dientes y enjuagues bucales, para tratar la sensibilidad dental o promover la remineralización. El trabajo de desarrollo se llevó a cabo utilizando la formulación estándar de blanqueamiento dental de peróxido de hidrógeno al 6% del solicitante como punto de partida; sin embargo, el agente blanqueador, peroxidona, un complejo de polivinilpirrolidona-peróxido de hidrógeno, fue reemplazado por polivinilpirrolidona pura (PVP). En las formulaciones iniciales se utilizó xilitol en lugar de sucralosa, ya que el xilitol promueve la mineralización al aumentar el flujo de saliva y también tiene propiedades antimicrobianas. A continuación, se detalla la información sobre los lotes producidos:

- 40 DEV04835 y DEV04837 fueron ambos intentos de incorporar aproximadamente un 6.5 % de pasta n-HAP (por ejemplo, pasta nanoXIM, suministrada por Fluidinova); sin embargo, al agregar la pasta n-HAP, la viscosidad del líquido de moldeo aumentó significativamente, hasta el punto de que el líquido de moldeo no pudo procesarse más.

DEV04838 redujo el nivel de pectina para compensar el n-HAP, sin embargo, el líquido de moldeo aún era demasiado espeso para procesar.

DEV04842 reemplazó la pectina con pululano, sin embargo, el líquido de moldeo no se espesó con la adición de la pasta n-HAP, lo que implica que la combinación de pectina y n-HAP causó específicamente el espesamiento del líquido de moldeo. Como no se produjo ningún espesamiento, el líquido de moldeo era demasiado fino para su uso.

- 5 DEV04844 dosificó aproximadamente un 10% de pectina en la formulación utilizada para DEV04842, espesando así la formulación lo suficiente para permitir que se produzca una película. Las películas eran de buena calidad y contenían aproximadamente un 6.5% de pasta n-HAP.

Como DEV04844 produjo con éxito una película de alta calidad, esta formulación se utilizó como base en un intento de incorporar peróxido de hidrógeno.

- 10 DEV04848 reemplazó el PVP con peróxido al mismo nivel que la formulación estándar de peróxido al 6 %. Las tiras producidas a partir de DEV04848 se analizaron con un 4.6 % de peróxido, lo que está dentro del límite especificado en la especificación del producto terminado con un 6 % de peróxido del solicitante.

- 15 DEV04849 se basó en una formulación de peróxido al 10 % aproximadamente y la pasta n-HAP se aumentó a aproximadamente el 10 % para proporcionar una tira de alta protección y resistencia. No había pululano presente en esta película debido al alto nivel de peróxido necesario para alcanzar aproximadamente el 10 % de peróxido en la película terminada.

- 20 DEV04855 fue un intento de incorporar aproximadamente un 6.5 % de pasta n-HAP en la formulación de blanqueamiento dental sin peróxido del solicitante. La formulación no se espesó al agregar la pasta n-HAP, lo que nuevamente implica que las propiedades espesantes del n-HAP son más impactantes cuando se usa junto con una película a base de pectina. Las muestras se produjeron y conservaron con éxito.

Vitryxx™ Vidrio bioactivo y oxalato de potasio

Además del n-HAP, se examinaron otros dos ingredientes potenciales para reducir los efectos sensibilizantes del peróxido: Vitryxx™ Vidrio bioactivo y oxalato de potasio. Se ha demostrado que tanto los oxalatos de potasio como los vidrios bioactivos (por ejemplo, los fosfosilicatos de calcio y sodio (CSPS)) reducen la DH.

- 25 DEV04851 y DEV04852 incorporaron aproximadamente el 6.5 % de Vitryxx™ vidrio bioactivo y oxalato de potasio, respectivamente, en lugar de n-HAP en una formulación basada en DEV04848. Ambas formulaciones produjeron con éxito una película de alta calidad. Sin embargo, como ninguno de los ingredientes activos provocó ningún espesamiento del líquido de moldeo, es posible que se requiera un mayor desarrollo. Los posibles próximos pasos incluyen aumentar el nivel de pectina a un nivel cercano a DEV04835/DEV04837 o
- 30 aumentar el contenido de sólidos del líquido de moldeo.

Como ninguno de los ingredientes impidió la formación de una película en las formulaciones intentadas, ambos se consideran compatibles con la formulación de peróxido de hidrógeno al 6 % y, por lo tanto, también deberían ser opciones viables para el peróxido al 10 %.

Intervalo de contenido de las formulaciones

- 35 El intervalo de contenido para cada una de las formulaciones para el desarrollo de la sensibilidad dental se presenta en la tabla 2. Esto se muestra en la figura 2.

La tabla 2 muestra el peso seco (% en peso) de los ingredientes utilizados en la preparación de películas para la sensibilidad dental.

- 40 El solicitante ha desarrollado una fina película soluble que contiene tanto un agente blanqueador como un agente desensibilizante que tiene el potencial de limitar cualquier sensibilidad dental que pueda ser causada por un régimen de blanqueamiento.

- 45 Hasta la fecha se han empleado con éxito tres posibles agentes desensibilizadores: nanohidroxiapatita, Vitryxx™ vidrio bioactivo y oxalato de potasio. Estos se han combinado con aproximadamente 6 - 10 % en peso (por ejemplo, 6 % en peso y 10 % en peso) de peróxido de hidrógeno, así como con el sistema de blanqueamiento dental sin peróxido (perácido) del solicitante.

De las formulaciones probadas hasta la fecha, DEV04848, DEV04849, DEV04851, DEV04852 y DEV04855 han sido las más exitosas y sirven como una sólida prueba de concepto para la incorporación de agentes desensibilizantes en películas delgadas para blanquear los dientes.

Ejemplo de referencia 3

- 50 Lo que sigue se relaciona con otros experimentos relacionados con la preparación de blanqueadores dentales (PAP y H₂O₂) y formulaciones para la sensibilidad dental que utilizan HAP que no está en forma nanométrica.

Los ejemplos de los ejemplos de referencia 1 y 2 anteriores se relacionan con el uso de un material de hidroxiapatita (n-HAP) que tenía dimensiones en la nanoescala. El n-HAP utilizado se proporcionó en una dispersión acuosa.

En el ejemplo 3, se analizan las formulaciones DEV04942 - DEV04944 que no están en forma nanométrica.

- 5 En las figuras 3A y 3B, las tablas 3A y 3B deben unirse para mostrar todos los ingredientes de cada uno de los productos de desarrollo.

Además, en la figura 4 hay una representación de los datos de las composiciones que se muestran en las tablas 3A y 3B.

DEV04942-DEV04944

- 10 Las formulaciones DEV04942 - DEV04944 se utilizaron para evaluar el nivel de n-HAP que podría incorporarse en una formulación que combinara tres formadores de película principales (por ejemplo, PVP, pectina y pululano).

- 15 La carga máxima de n-HAP incluida en la formulación fue de aproximadamente 20.7 % en peso y la más baja fue de aproximadamente 6.5 % en peso. El ejercicio demostró que existe un límite a la dosis de hidroxiapatita que se puede lograr si se utiliza una dispersión diluida (por ejemplo, 11 % en peso de hidroxiapatita) como fuente de hidroxiapatita (3).

Tabla 5: Dosis teórica de n-HAP en formulaciones de desarrollo.

Identificación de la formulación	Peso seco de n-HAP (% en peso)	Dosis de n-HAP mg/tira ¹
DEV04942	6.5	0.7
DEV04943	20.7	2.2
DEV04944	12.7	1.3
1. Dosis de n-HAP en cada tira basada en una tira teórica que pesa 100 mg con un contenido de agua del 5 % en peso. La dispersión de n-HAP tiene una concentración de aproximadamente 11 % en peso de n-HAP.		

- 20 Un peso seco de aproximadamente 21 % en peso solo proporciona una dosis teórica de aproximadamente 2 mg de n-HAP en cada tira. El requisito de utilizar cargas relativamente grandes de pasta n-HAP en las formulaciones, junto con el estado regulatorio poco claro de los cosméticos que contienen nanopartículas, hizo que el solicitante reevaluara el uso de la pasta de dispersión de n-HAP y se centrara en el polvo de HA.

DEV04947, DEV04951 y DEV04952

- 25 Estas formulaciones fueron ampliamente análogas a DEV04942-DEV04944, pero el n-HAP se intercambió por polvo HAP (por ejemplo, aproximadamente 90 % en peso de HAP activo). Se incluyeron tres niveles diferentes de HAP en las formulaciones y la dosis de HAP en cada formulación se divulga en la tabla 6.

Tabla 6: Dosis teórica de HAP en formulaciones de desarrollo.

Identificación de la formulación	Peso seco de HAP (% en peso)	Dosis de HAP mg/tira ¹
DEV04947	3.7	3.2
DEV04951	1.1	0.9
DEV04952	5.3	4.5
1. Dosis de n-HAP en cada tira basada en una tira teórica de 100 mg con un contenido de agua del 5%. El polvo de HAP tiene una concentración de aproximadamente 90 % en peso de HAP.		

- 30 El uso de un mayor contenido activo de Polvo HAP permitió agregar una carga reducida de HAP a la formulación. Esto permite añadir una mayor carga de HAP a la formulación.

DEV05052 y DEV05053

Estas formulaciones tenían como objetivo investigar la adición de polvo HAP a la tira para blanqueamiento dental sin peróxido del solicitante que contenía PAP y una combinación de polifosfatos.

- 5 DEV05052 incluía aproximadamente un 5 % de polvo HAP y se descubrió que la película seca resultante era extremadamente quebradiza. DEV05053 incluyó aproximadamente un 5 % adicional de pectina a la formulación de DEV05052, pero esta inclusión de pectina no tuvo ningún efecto en el tratamiento de la fragilidad de la película vertida.

Estos lotes indicaron que incluir una fuente concentrada (90 % en peso) de HAP en la formulación de PAP con polifosfatos del solicitante puede no ser un proceso simple.

Desarrollo de producción Lote 20036

- 10 Este lote de ampliación de desarrollo se basó en el lote de desarrollo DEV04952. Se preparó y recubrió un único lote de 30 kg. La fuente de HAP fue Polvo HAP y se recolectaron aproximadamente 30 metros de material en rollo y se procesaron en tiras.

DEV05061, DEV05066 y DEV05068

- 15 Como se descubrió que la inclusión de Polvo HAP (por ejemplo, aproximadamente el 5 % en peso) causaba fragilidad en las tiras de PAP con polifosfatos (DEV05052/3), se decidió incluir los ingredientes activos de las tiras de PAP con polifosfatos en la formulación DEV04952/20036. Los niveles de polvo HAP añadido a las tres formulaciones se establecieron en aproximadamente 5.3 % en peso.

- 20 La principal diferencia entre las formulaciones estuvo definida por el nivel de glicerol. Se encontró que una carga de aproximadamente el 5 % de glicerol proporcionaba una película recubierta (DEV05061) que no era de la calidad requerida (se observó un secado desigual). Se aumentó el nivel de glicerol al 7 y 10 % en peso (DEV05068 y DEV05066 respectivamente) y se descubrió que proporcionaba películas con una apariencia satisfactoria.

Las formulaciones aquí descritas indican que es posible preparar una tira para blanqueamiento dental PAP con polifosfatos que también contiene un agente desensibilizante (HAP).

- 25 DEV05067 y DEV05069

Para superar la fragilidad observada en DEV05052/3, se aumentó el nivel de glicerol al 7 % en peso (DEV05069) y al 10 % en peso (DEV05067).

El aumento de glicerol aquí actuó para resolver la fragilidad observada en DEV05052/3 y se encontró que las tiras resultantes con el aumento de glicerol eran de calidad aceptable.

- 30 DEV05010/21012

Se añadió polvo HAP (por ejemplo, aproximadamente 3 % en peso) a la formulación de peróxido de hidrógeno del solicitante para tiras blanqueadoras. No se encontraron problemas durante la preparación del lote de desarrollo.

- 35 Se amplió la fórmula y un único lote de 30 kg proporcionó aproximadamente 100 metros de material en rollo para su posterior procesamiento en tiras.

Estos avances demostraron la capacidad de incluir polvo HAP en las tiras blanqueadoras de dientes con peróxido de hidrógeno.

DEV05081 y DEV05082

- 40 Estas formulaciones tenían como objetivo investigar el límite superior de la carga de polvo HAP que podía incorporarse fácilmente al PAP con formulaciones de polifosfatos.

Ambas formulaciones pudieron contener aproximadamente 10.6 % en peso de peso seco de polvo HAP y es posible contener hasta 20 % en peso con modificaciones adicionales a la formulación si se desea.

Pruebas in vitro

- 45 Se encargaron dos pruebas externas in vitro con respecto a este trabajo. El primero fue un estudio de blanqueamiento para investigar si la inclusión de hidroxiapatita tenía algún efecto en la eficacia del blanqueamiento. Se descubrió que las tiras DEV05010 que contenían aproximadamente 3 % en peso de polvo HAP demostraron una eficacia blanqueadora comparable a la de los productos de blanqueamiento dental con peróxido de hidrógeno líderes en el mercado que no contienen HAP.

De hecho, la tira que contenía HAP actuó más rápido que los competidores líderes del mercado después de uno, tres y siete tratamientos. Se encontró que los productos de la competencia eran igualmente eficaces cuando el número de tratamiento era 10 y 14 (tabla 7).

5 Tabla 7: Número de tonos R20 más blancos para las tiras de peróxido de hidrógeno que contienen HAP del solicitante (no de acuerdo con las reivindicaciones) y los competidores de peróxido de hidrógeno líderes en el mercado.

Variable	Tratamiento	norte	Significar	San Dev	Mínimo	Mediana	Máximo
1. ^a Solicitud	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO CLÁSICO	6	3.17	0.95	2.08	3.18	4.53
	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO VIVO	6	2.97	0.69	1.79	3.09	3.74
	DEV05010	6	4.33	1.18	2.42	4.60	5.44
3. ^a Solicitud	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO CLÁSICO	6	4.34	0.59	3.61	4.50	4.96
	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO VIVO	6	4.75	1.23	2.98	4.73	6.23
	DEV05010	6	5.81	1.75	2.92	6.16	7.32
7. ^a Solicitud	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO CLÁSICO	6	5.88	0.67	5.01	6.01	6.69
	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO VIVO	6	5.76	1.41	3.71	5.57	7.57
	DEV05010	6	6.09	1.48	3.75	5.96	8.07
10. ^a Solicitud	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO CLÁSICO	6	7.07	0.65	6.08	7.00	7.94
	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO VIVO	6	6.58	1.32	4.70	6.36	8.13
	DEV05010	6	6.37	1.69	3.40	6.65	8.05
14. ^a Solicitud	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO CLÁSICO	6	7.00	0.68	6.12	6.89	7.99
	Crest 3D TIRAS BLANCAS BLANCO VIVO	6	6.68	1.46	4.50	6.73	8.27
	DEV05010	6	6.36	1.69	3.32	6.76	8.30

10 El segundo estudio in vitro evaluó si una prueba de conductancia hidráulica podía diferenciar entre la capacidad de dos tiras blanqueadoras para ocluir los túbulos dentinarios, cuyas formulaciones difieren solo por la presencia o ausencia de hidroxiapatita. Estos resultados se muestran a continuación en la tabla 8.

Tratamiento

Tabla 8: Códigos de formulación de tiras blanqueadoras

Grupo de tratamiento	Formulación de la tira blanqueadora
----------------------	-------------------------------------

A	21019B Blanqueamiento dental al 8%
B	21021B Blanqueamiento con hidroxiapatita al 8 %

Método

Se cortaron discos de dentina de porciones coronales de molares humanos, no restauradas y libres de caries. Todos los cortes se realizaron de forma plana perpendicular al eje longitudinal de cada diente, utilizando una sierra de hilo de diamante (espesor aproximado: 550 µm). Se utilizaron tres discos que cumplían con los criterios de referencia para cada grupo de tratamiento (n = 3).

Los discos se sonicaron durante 5 minutos en agua desionizada; se enjuagaron durante 30 segundos con agua desionizada; se grabaron durante 2 minutos en ácido cítrico al 10 % (p/p); se enjuagaron durante 30 segundos con agua desionizada y se secaron con papel absorbente. Los discos grabados se almacenaron juntos en agua desionizada.

Se seleccionó un disco al azar y se aseguró dentro de una celda microfluídica, teniendo cuidado de eliminar cualquier burbuja de aire o residuo. Se utilizó un controlador de presión digital para forzar la solución de perfusión (*Earle's Balanced Salt Solution*), a través de un sensor de flujo digital, a través del disco, bajo una presión constante de 100 mbar. El caudal medio se midió durante 5 minutos y se registró mediante la exportación directa de datos a Microsoft Excel. Se consideró aceptable un caudal medio de fluido comprendido en el intervalo de 4 y 15 µl/min para una medición de referencia. Cada individuo que cumplía con los criterios de flujo de referencia fue asignado aleatoriamente a un grupo de tratamiento y sometido al siguiente régimen de tratamiento.

La celda de flujo se llenó con saliva artificial, cuyos reactivos se enumeran en la tabla 9.

Tabla 9: Reactivos de saliva artificial

Ingrediente	Masa molecular relativa	Concentración
Cloruro de potasio	74.54	30 mM
Cloruro de sodio	58.44	13 mM
Ortofosfato de potasio dihidrógeno	136.09	10 mM
Cloruro de calcio dihidrato	147.02	3 mM
Mucina estomacal porcina tipo II (M2378 Sigma)	N/A	0.22 % p/p
Azida sódica como conservante	N/A	0.02 % p/p

Se dobló suavemente una tira blanqueadora, se sumergió completamente en la celda llena y se dejó reposar durante 30 minutos. Posteriormente la saliva y los restos de la tira se eliminaron de la celda con agua desionizada. Como anteriormente, se registró una medición del caudal medio de 5 minutos después de la aplicación y se calculó la capacidad de los productos de prueba para ocluir los túbulos dentinarios.

Se midió el caudal (µl/min) para cada uno de los 3 discos por tratamiento, a través de:

- Referencia
- Postaplicación de la tira blanqueadora

Para cada uno de los 3 discos por tratamiento, el porcentaje de reducción del caudal en cada punto temporal se calculó de la siguiente manera:

$$\% \text{ Reducción del Caudal} = \frac{(\text{Referencia} - \text{Punto temporal posterior a la aplicación})}{\text{Referencia}} \times 100$$

Resultados

La reducción porcentual media del flujo microfluídico dentinario para cada formulación de tira blanqueadora se presenta en la tabla 10.

Tabla 10: Reducción porcentual media del caudal

Punto de tiempo	Tratamiento	Reducción media del caudal microfluídico (%)	Desviación estándar
Postaplicación	21019B	37.58	2.44
	21021B	45.97	5.32

- 5 Ambas formulaciones de tiras blanqueadoras provocaron una reducción en el caudal de la solución de perfusión a través de los túbulos dentinarios. Los datos indican que los componentes de ambas fórmulas provocan cierta oclusión mecánica cuando se liberan de las tiras blanqueadoras.

- 10 La tira blanqueadora 21021B, impregnada con hidroxiapatita, logró un mayor porcentaje medio de reducción del flujo microfluídico (46 %), en comparación con la 21019B no impregnada (38 %). Los datos respaldan la teoría de que la inclusión de hidroxiapatita en una formulación ayuda al producto de prueba a ocluir los túbulos dentinarios.

Por lo tanto, el presente solicitante ha considerado que es posible tener

- Formulaciones de n-HAP que contienen una mayor carga de n-HAP (por ejemplo, hasta aproximadamente un 20.7 % en peso)
- 15 - Formulaciones en Polvo HAP en un intervalo de aproximadamente 1.1 a 10.6 % en peso
- Formulaciones en polvo HAP que contienen agentes blanqueadores (por ejemplo, PAP/H₂O₂ + P3)

REIVINDICACIONES

1. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o aumentar la sensibilidad dental que comprende:
1-20 % en peso de hidroxiapatita (HAP);
al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) en el que la cantidad de polímeros de PVP es mayor al 35 % en peso de la tira o película;
al menos uno o una combinación de policarbofilo(s), 1-5 % en peso de la tira o película; y
ácido ftálimido peroxicaprico (PAP) con una concentración de: 0.01 % en peso a 5 % en peso de la tira o película;
en el que la tira o película tiene un espesor que varía entre 50 µm y 500 µm.
2. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o mejorar la sensibilidad de los dientes según la reivindicación 1, en la que la película o tira es soluble o sustancialmente soluble en una cavidad bucal.
3. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad de hidroxiapatita (HAP) varía entre cualquiera de los siguientes: 1 % en peso a 15 % en peso de la tira o película; 1 % en peso a 10 % en peso de la tira o película; o 5 % en peso a 10 % en peso de la tira o película.
4. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la tira o película para blanqueamiento dental comprende peróxido de hidrógeno (H₂O₂) con la concentración de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) 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 20 % en peso de la tira o película; o 10 % en peso a 15 % en peso de la tira o película.
5. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que el ácido ftálimido peroxicaprico (PAP) tiene una concentración de: 0.02 % en peso a 2 % en peso de la tira o película; 0.03 % en peso a 1.5 % en peso de la tira o película; o 0.05 % en peso a 1.1 % en peso de la tira o película.
6. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, que comprende además uno o más polifosfatos.
7. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que las tiras o películas para blanqueamiento dental pueden comprender una gama de otros componentes que incluyen cualquiera de los siguientes o una combinación de ellos:
 - uno o más polímeros formadores de película solubles en agua;
 - uno o más plastificantes;
 - uno o más emulsionantes;
 - una fuente de flúor; y/o
 - una o más fuentes de iones de calcio, sodio, potasio y/o fosfato.
8. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la película o tira tiene un espesor que varía entre: 50 µm a 250 µm; 50 µm a 100 µm; o 100 µm a 200 µm.
9. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que un polímero soluble formador de película es uno o más del grupo que comprende: pululano; pectina; almidón; dextrina; quitosano; ácido algínico; sales de ácido algínico y derivados de celulosa.
10. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la hidroxiapatita (HAP) está en forma de una forma nanocristalina, una pasta o una formulación en polvo.
11. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la hidroxiapatita (HAP) está en forma de trifosfato de hidróxido de pentacalcio, por ejemplo, Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂.
12. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la hidroxiapatita (HAP) está en forma de nanohidroxiapatita (n-HAP) que tiene una alta carga

de n-HAP de cualquiera de los siguientes: más del 10 % en peso; más del 15 por ciento en peso; o hasta el 20 % en peso.

- 5 13. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la hidroxiapatita (HAP) está en forma de nanohidroxiapatita (n-HAP) que tiene una alta carga de n-HAP de cualquiera de los siguientes: 5 - 20 % en peso; 10 - 20 % en peso; o 15 - 20 % en peso.
14. Una tira o película para blanqueamiento dental y/o sensibilidad dental según cualquier reivindicación anterior, en la que la hidroxiapatita (HAP) está en forma de una formulación en polvo y la formulación comprende HAP en las siguientes cantidades: 1 - 20 % en peso; 1-10 % en peso; 5-15 % en peso; 5-20 % en peso; 1-15 % en peso.
- 10 15. Un proceso para la fabricación de una tira o película para blanqueamiento dental, comprendiendo el proceso al menos los pasos de:
 - mezclar al menos uno o una combinación de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) en la que la cantidad de polímeros de polivinilpirrolidona (PVP) es mayor que 35 % en peso de la tira o película;
 - 1-20 % en peso de hidroxiapatita (HAP);
- 15 - al menos uno o una combinación de policarbofilo(s), 1-5 % en peso de la tira o película; y
 - ácido ftalimido peroxicaproico (PAP) con una concentración de: 0.01 % en peso a 5 % en peso de la tira o película;
 - con agua para proporcionar un líquido para blanqueamiento dental acuoso;
- 20 - aplicar el líquido para blanqueamiento dental acuoso a un sustrato para proporcionar un sustrato que lleve el líquido para blanqueamiento dental acuoso;
- secar el líquido para blanqueamiento dental acuoso para proporcionar una película para blanqueamiento dental sobre el sustrato, teniendo dicha película un espesor de 50 µm a 500 µm.

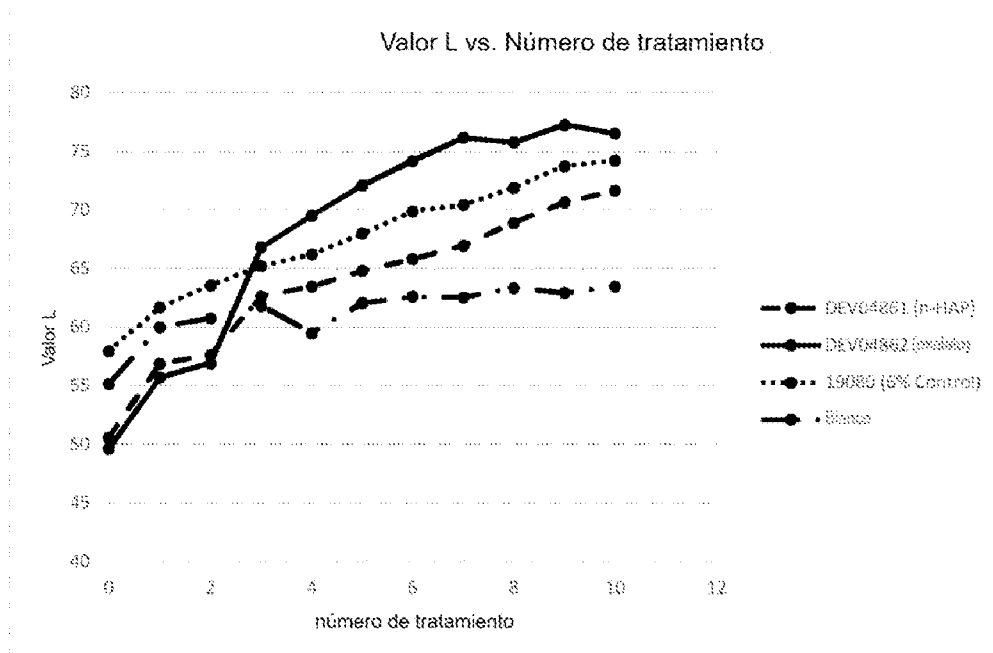


Figura 1 - Valores de luminosidad (L) vs número de tratamiento para cada uno de los lotes analizados.

Lista de ingredientes																			
ID	formadores de películas					plastifican-tes	Tensioactivo, emulsionante	Sabor/Oloro			Conservante		Agente desensibilizante			Agente blanqueador		TOTAL	
	Kollidon 30F (PVP)	Pectina	Pulvulone	MFC LM	Bianose 7F			Glicerol	Polisorbato 80	Menta	Xilitol	Sucralosa	Sorbato de potasio	Butilhidroxitolueno	pasta n-HAP (11%)	Vibryx™ Vistro bioactivo	Oxalato de potasio		Peroxidona (% final objetivo de H2O2 en la tira)
DEVO 4835 /37	38.02	35.01				20.40	2.11	4.27	0.21				6.50				Acido fosfórico	100	
DEVO 4838	35.00	30.00				27.44	3.58	7.17	0.35				6.50					100	
DEVO 4842	35.00		30.00			17.44	6.56	7.17	0.35				6.50					100	
DEVO 4844	30.00	10.00	35.00			11.32	1.30	4.55	0.22				6.50					100	
DEVO 4845		10.00	35.00			4.48	0.91	1.84	0.09				6.50		41.18 (6%)			100	
DEVO 4848		10.00	25.00			10.60	2.15	4.36	0.21				6.50		41.18 (6%)			100	
DEVO 4849		5.00				3.60	0.62	1.26	0.06				10.00		50.00 (100%)			100	
DEVO 4851		10.00	20.00			10.60	2.15	4.36	0.21					6.50	41.18 (6%)			100	
DEVO 4852		10.00	25.00			10.60	2.15	4.36	0.21						6.50			100	
DEVO 4855	37.50			28.17	5.48	3.94	2.17	4.39		0.09	0.13	0.05	6.50				10.10	1.31	100

Figura 2 - Tabla 2

ID	Lista de ingredientes (peso seco %)									
	Formadores de películas					Plastificantes	Tensioactivo / Emulsionante	Sabor/gusto		
	Kolidon/Luviskol (PVP)	Pectina	Pululano	HPC LM	Bianose 7F	Glicerol	Polisorbato 80	Menta	Xilitol	Sucralosa
DEV04942	30.0	10.0	35.0			11.3	2.3	4.7	0.2	
DEV04943	25.5	8.5	29.7			9.6	2.0	3.9	0.2	
DEV04944	28.0	9.3	32.7			10.6	2.1	4.3	0.2	
DEV04947	30.0	10.0	35.0			13.0	2.7	5.4		0.3
DEV04951	34.3	11.4	40.0			5.0	2.7	5.4		0.3
DEV04952	32.6	10.9	38.0			5.0	2.7	5.4		0.3
DEV05052	37.6			24.1	4.7	3.3	2.2	4.4		0.1
DEV05053	34.6	5.0		22.1	4.7	3.3	2.2	4.4		0.1
DEV05061	26.0	8.6	30.3			5.0	2.1	5.4		0.3
DEV05066	24.0	8.0	28.0			10.0	2.0	5.4		0.3
DEV05067	34.1			21.8	4.3	10.0	1.7	4.4		0.1
DEV05068	25.2	8.4	29.4			7.0	2.1	5.4		0.3
DEV05069	35.8			22.9	4.5	7.0	1.8	4.4		0.1
DEV05010 /21012		6.0				5.0	0.6	3.0		0.4
20036	32.6	10.9	38.0			5.0	2.7	5.4		0.3
DEV05081	23.1	7.7	27.0			7.0	1.9	5.4		0.3
DEV05082	32.8			20.9	4.1	7.0	1.6	4.4		0.1
21019B		9.0				7.5	0.6	3.0		0.4
21021B		7.4				6.1	0.6	3.0		0.4

Figura 3A - Tabla 3A

Lista de ingredientes (peso seco %)										
ID	Conservante		Agente Desensibilizante		Agente blanqueador		Agente activador	Agente quelante	Extensor de disolución	TOTAL
	Sorbato de Potasio	Butilhidroxi- tolueno	pasta n-HAP (11%)	Polvo HAP	Peroxydone	Eureco HC-P11	Ácido Fosfónico	SHMP/STPP	Noveon AA-1	
DEV04942			6.5							100.0
DEV04943			20.7							100.0
DEV04944			12.7							100.0
DEV04947				3.7						100.0
DEV04951				1.1						100.0
DEV04952				5.3						100.0
DEV05052	0.1	0.1		5.0		10.1	1.3	7.0		100.0
DEV05053	0.1	0.1		5.0		10.1	1.3	7.0		100.0
DEV05061				5.3		10.1		7.0		100.0
DEV05066				5.3		10.1		7.0		100.0
DEV05067	0.1	0.1		5.0		10.1	1.3	7.0		100.0
DEV05068				5.3		10.1		7.0		100.0
DEV05069	0.1	0.1		5.0		10.1	1.3	7.0		100.0
DEV05010 /21012				3.0	71.0			7.0	4.0	100.0
20036				5.3						100.0
DEV05081				10.6		10.1		7.0		100.0
DEV05082	0.1	0.1		10.6		10.1	1.2	7.0		100.0
20019B					68.5			7.0	4.0	100.0
20021B				3.0	68.5			7.0	4.0	100.0

Figura 3B - Tabla 3B

<u>ID</u>	<u>Peso seco de una tira de 100 mg con un contenido de humedad del 5 % (mg)</u>	<u>HAP activo (%)</u>	<u>Carga de peso seco de HAP (%)</u>	<u>HAP en tira (mg)</u>
DEV04942	95	11%	6.50%	0.7
DEV04943	95	11%	20.70%	2.2
DEV04944	95	11%	12.70%	1.3
DEV04947	95	90%	3.70%	3.2
DEV04951	95	90%	1.10%	0.9
DEV04952	95	90%	5.30%	4.5
DEV05052	95	90%	5.00%	4.3
DEV05053	95	90%	5.00%	4.3
DEV05061	95	90%	5.30%	4.5
DEV05066	95	90%	5.30%	4.5
DEV05067	95	90%	5.00%	4.3
DEV05068	95	90%	5.30%	4.5
DEV05069	95	90%	5.00%	4.3
DEV05010/21012	95	90%	3.00%	2.6
20036	95	90%	5.30%	4.5
DEV05081	95	90%	10.60%	9.1
DEV05082	95	90%	10.60%	9.1

Figura 4 - Tabla 4