

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 394 644**

(51) Int. Cl.:

A61K 8/02 (2006.01)
A61K 8/22 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 8/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2004 E 04783729 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **14.06.2006 EP 1667667**

(54) Título: **Composiciones de hidrogel con un elemento de soporte erosionable**

(30) Prioridad:

12.09.2003 US 661103

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

04.02.2013

(73) Titular/es:

CORIUM INTERNATIONAL, INC. (50.0%)
235 Constitution Drive
Menlo Park, CA 94025 , US y
**A.V. TOPCHIEV INSTITUTE OF PETROCHEMICAL
SYNTHESIS (50.0%)**

(72) Inventor/es:

SINGH, PARMINDER;
FAASSE, ADRIAN;
CLEARY, GARY, W.;
MUDUMBA, SRI;
FELDSTEIN, MIKHAIL y
BAIRAMOV, DANIR, F.

(74) Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 394 644 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

Composiciones de hidrogel con un elemento de soporte erosionable

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere en general a composiciones de hidrogel. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones de hidrogel útiles como apósticos de heridas y para administrar una amplia variedad de agentes activos a tejido mucoso tal como la boca, incluyendo blanqueantes dentales.

10

Antecedentes de la técnica

La alteración del color de los dientes se produce ampliamente en la sociedad, y se estima que se produce en dos de cada tres adultos. La alteración del color de los dientes se considera un defecto o fallo estético, y puede tener consecuencias negativas en la vida de una persona afectada al provocar timidez e incluso inhibición de la sonrisa. La alteración del color de los dientes puede ser particularmente alarmante o problemática en situaciones y profesiones en las que mostrar unos dientes limpios y blandos es esencial.

15

Un diente está compuesto por una capa de dentina interna y una capa de esmalte duro externa que es ligeramente porosa. La capa externa es la capa protectora del diente. El color natural del diente es de opaco a blanco translúcido o ligeramente blanquecino. Las manchas de los dientes surgen como resultado de la exposición a compuestos tales como taninos y otros compuestos polifenólicos de los dientes. Estos compuestos quedan atrapados o unidos en la capa proteínica de la superficie de los dientes, y pueden penetrar en el esmalte e incluso la dentina. En ocasiones, las manchas pueden surgir de fuentes dentro de los dientes, tales como tetraciclina, que puede depositarse en los dientes si se administra a un individuo cuando es joven.

20

Las manchas de la superficie pueden eliminarse habitualmente mediante la limpieza mecánica de los dientes. Sin embargo, el esmalte o la dentina con el color alterado no pueden someterse a métodos mecánicos de limpieza de dientes, y se requieren métodos químicos, que pueden penetrar en la estructura de los dientes, para eliminar las manchas. Los tratamientos más eficaces para la alteración del color de los dientes son composiciones que contienen un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, que puede reaccionar con las moléculas de cromógeno responsables de la alteración del color, y volverlas o bien incoloras o bien solubles en agua, o ambas.

25

En consecuencia, las composiciones de blanqueamiento dental se encuentran en general en dos categorías: (1) geles, pastas o líquidos, incluyendo pastas de dientes que se agitan mecánicamente en la superficie de los dientes manchados con el fin de efectuar la eliminación de las manchas de los dientes a través de erosión abrasiva de las manchas de superficie; y (2) geles, pastas o líquidos que logran un efecto de decoloración de los dientes mediante un proceso químico mientras están en contacto con la superficie manchada de los dientes durante un periodo especificado, tras el que se retira la formulación. En algunos casos, un proceso químico auxiliar, que puede ser oxidativo o enzimático, complementa el proceso mecánico.

30

Algunas composiciones dentales tales como dentífricos, pastas de dientes, geles y polvos contienen agentes blanqueadores que liberan peróxido de hidrógeno u oxígeno activo. Tales agentes blanqueadores incluyen peróxidos, percarbonatos y perboratos de los metales alcalinos o alcalinotérreos o compuestos complejos que contienen peróxido de hidrógeno. Además, se sabe que sales de peróxidos de los metales alcalinos o alcalinotérreos son útiles en el blanqueamiento de dientes.

35

De los muchos peróxidos disponibles para el formulador de composiciones de blanqueamiento dental, el peróxido de hidrógeno (y sus aductos o complejos de asociación, tales como peróxido de carbamida y percarbonato de sodio) se ha utilizado casi exclusivamente. La química del peróxido de hidrógeno se conoce bien, aunque la naturaleza específica de sus interacciones con cromógenos dentales apenas se entiende. Se cree que el peróxido de hidrógeno destruye los cromógenos dentales oxidando enlaces carbono-carbono, carbono-oxígeno y carbono-nitrógeno insaturados que se encuentran en las moléculas de manchado, volviéndolas por tanto incoloras o solubles.

40

50 Una clase relacionada de compuestos, los peroxyácidos, se ha utilizado en detergentes de lavandería para blanquear eficazmente ropas, debido principalmente a su estabilidad en disolución y sus capacidades de unión específica a determinados tipos de moléculas de manchado. Se han utilizado varios peroxyácidos estables, sólidos, incluyendo ácido diperoxidodecanoico y la sal de magnesio del ácido monoperoxifálico. Otros peroxyácidos, tales como ácido peroxyacético, están disponibles como disoluciones que contienen una distribución en equilibrio de ácido acético, peróxido de hidrógeno, ácido peroxyacético y agua. Alternativamente, se formula un donador de peróxido tal como perborato de sodio o percarbonato de sodio junto con un precursor de peroxyácido. Tras el contacto con agua, el donador de peróxido libera peróxido de hidrógeno que entonces reacciona con el precursor de peroxyácido para formar el peroxyácido real. Los ejemplos de peroxyácidos creados *in situ* incluyen ácido peroxyacético (a partir de peróxido de hidrógeno y tetraacetilendiamina) y ácido peroxyacético (a partir de peróxido de hidrógeno y sulfonato de nonanoiloxibenceno).

- Los peroxiáridos también se han utilizado en composiciones para el cuidado bucal para blanquear dientes manchados. La patente estadounidense n.º 5.279.816 concedida a Church *et al.* describe un método de blanqueamiento de dientes que comprende la aplicación de una composición que contiene ácido peroxiacético que tiene un pH ácido. El documento EP 545.594 A1 concedido a Church *et al.* describe el uso de ácido peroxiacético en la preparación de una composición para blanquear dientes. El ácido peroxiacético puede estar presente en la composición, o alternativamente, puede generarse *in situ* combinando una fuente de peróxido con un precursor de ácido peroxiacético durante su uso. Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.302.375 concedida a Viscio describe una composición que genera ácido peroxiacético dentro de un vehículo *in situ* combinando agua, ácido acetilsalicílico y un percarbonato de metal alcalino soluble en agua.
- El agente de blanqueamiento dental más comúnmente utilizado es el peróxido de carbamida ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2\text{H}_2\text{O}_2$), también denominado urea-peróxido de hidrógeno, peróxido de hidrógeno-carbamida y perhidrol-urea. El peróxido de carbamida se había utilizado por dentistas durante varias décadas como antiséptico oral, y un efecto secundario observado fue la decoloración de los dientes con un tiempo de contacto prolongado. Están disponibles composiciones publicitarias de peróxido de carbamida al 10% como GLY-OXIDE® por Marion Laboratories y PROXIGEL® por Reed y Carnrick, que son composiciones de baja viscosidad que deben mantenerse en una bandeja o recipiente similar con el fin de proporcionar contacto con los dientes. Está disponible un gel blanqueador que puede mantener una bandeja dental de ajuste cómodo en posición durante un periodo de tiempo prolongado con el nombre comercial OPALESCENCE® de Ultradent Products, Inc., en South Jordan, Utah.
- Con el fin de que tales composiciones permanezcan en su sitio, las composiciones deben ser un líquido viscoso o un gel. El uso de bandejas dentales también requiere que la bandeja esté adaptada para lograr comodidad y ajuste de modo que la bandeja no ejerza presión o provoque irritación en los dientes o encías de la persona. Tales composiciones de blanqueamiento deben formularse necesariamente de modo que sean lo suficientemente pegajosas y viscosas como para resistir la dilución por la saliva.
- En un método de blanqueamiento de los dientes de un individuo, un dentista construirá una bandeja de blanqueamiento dental hecha a medida para el paciente a partir de una impresión realizada de la dentadura del paciente y prescribirá el uso de un gel oxidante que se dispensa en la bandeja de blanqueamiento y se lleva intermitentemente durante un periodo de desde aproximadamente 2 semanas hasta aproximadamente 6 meses, dependiendo de la gravedad de las manchas de los dientes. Estas composiciones oxidantes, habitualmente envasadas en pequeños tubos o jeringuillas de plástico, se dispensan directamente por el paciente en la bandeja de blanqueamiento de dientes hecha a medida, mantenida en su sitio en la boca durante tiempos de contacto de más de aproximadamente 60 minutos, y algunas veces tanto como de 8 a 12 horas. La lenta velocidad de blanqueamiento es en gran parte la consecuencia de la misma naturaleza de las formulaciones que se desarrollan para mantener la estabilidad de la composición oxidante.
- Por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6.368.576 concedida a Jensen describe composiciones de blanqueamiento dental que se utilizan preferiblemente con una bandeja de modo que la composición se mantiene en posición adyacente a las superficies de los dientes de la persona que va a tratarse. Estas composiciones se describen como un material de matriz pegajoso formado combinando una cantidad suficiente de un agente adherente, tal como carboxipolimetileno, con un disolvente, tal como glicerina, polietilenglicol o agua.
- En otro ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.718.886 concedida a Pellico describe una composición de blanqueamiento dental en forma de una composición de gel que contiene peróxido de carbamida dispersado en un portador gelatinoso anhídrico, que incluye un poliol, un espesante y goma xantana.
- Aún otro ejemplo se describe en la patente estadounidense n.º 6.419.905 concedida a Hernandez, que describe el uso de composiciones que contienen peróxido de carbamida (0,3-60%), xilitol (0,5-50%), una sal de potasio (0,001-10%) y una sal de flúor (0,15-3%), formuladas en un gel que contiene entre el 0,5 y el 6% en peso de un agente gelificante apropiado.
- Se describe una composición de blanqueamiento dental que se adhiere a los dientes en las patentes estadounidenses n.ºs 5.989.569 y 6.045.811 concedidas a Dirksing. Según estas patentes, el gel contiene el 30-85% de glicerina o polietilenglicol, el 10-22% de complejo de urea/peróxido de hidrógeno, el 0-12% de carboxipolimetileno, el 0-1% de hidróxido de sodio, el 0-100% de trietanolamina (TEA), el 0-40% de agua, el 0-1% de aroma, el 0-15% de citrato de sodio y el 0-5% de ácido etilendiaminotetraacético. El gel preferido según Dirksing tiene una viscosidad de entre 200 y 1.000.000 cps a bajas velocidades de cizalladura (inferior a uno 1/segundos), y es suficientemente adhesivo como para obviar la necesidad de una bandeja.
- El documento US 2003/0152528 da a conocer una composición que comprende un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, una mezcla de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno al polímero hidrófilo y un agente de blanqueamiento, preferiblemente un peróxido. La composición encuentra utilidad como composición de blanqueamiento dental.
- Las composiciones de decoloración dental disponibles actualmente tienen una desventaja significativa porque

provocan sensibilización dental en más del 50% de los pacientes. La sensibilidad dental puede resultar del movimiento del fluido a través de los túbulos dentinarios, que se siente por las terminaciones nerviosas del diente, debido a la presencia de glicerina, propileneglicol y polietileneglicol en estas composiciones. Esto puede dar como resultado cantidades variables de sensibilidad dental tras la exposición de los dientes a calor, frío, sustancias demasiado dulces y otros agentes causantes.

5 La exposición prolongada de los dientes a composiciones de blanqueamiento, tal como se pone en práctica en la actualidad, tiene varios efectos adversos además del de la sensibilidad dental. Estos efectos adversos incluyen la lixiviación del calcio de la capa de esmalte a un pH inferior a 5,5; la penetración en la dentina y el esmalte intactos 10 de los agentes de decoloración y el riesgo de daño al tejido de la pulpa; y la dilución de las composiciones de decoloración con saliva dando como resultado la lixiviación de la bandeja dental y la posterior ingestión por el usuario.

15 Algunas composiciones oxidantes (que tienen generalmente concentraciones de oxidantes relativamente altas) se aplican directamente a la superficie de los dientes de un paciente en un entorno de clínica dental bajo la supervisión de un dentista o higienista dental. Teóricamente, tales estrategias de blanqueamiento dental producen resultados más rápidos y mejor satisfacción global del paciente. Sin embargo, debido a la alta concentración de agentes oxidantes contenida en estas denominadas composiciones "en clínica", pueden ser peligrosas para el paciente y profesional sanitario si no se manejan con cuidado. En primer lugar, los tejidos blandos del paciente (las encías, los 20 labios y otras superficies mucosas) deben aislarse de la posible exposición al agente oxidante mediante el uso de una lámina de caucho perforada (conocida como dique de goma), de modo que sólo sobresalgan los dientes. Alternativamente, el tejido blando puede aislarse de los oxidantes que van a utilizarse en el proceso de blanqueamiento cubriendo el tejido blando con una composición polimerizable a la que se le da forma para 25 conformarse al contorno de las encías y posteriormente se cura mediante exposición a una fuente de luz de alta intensidad. Una vez que el tejido blando se ha aislado y protegido, el profesional sanitario puede aplicar el agente oxidante directamente sobre las superficies manchadas de los dientes durante un periodo de tiempo especificado o hasta que se haya producido un cambio suficiente en el color de los dientes. Resultados típicos obtenidos a través del uso de un blanqueante de dientes "en clínica" oscilan entre aproximadamente 2 y 3 tonos (tal como se mide con la guía de tonos de VITA ("VITA Shade Guide"), VITA Zahnfarbk).

30 35 La gama de tonos de dientes en la guía de tonos de VITA varía desde muy claro (B1) hasta muy oscuro (C4). Un total de 16 tonos de dientes constituyen la gama completa de colores entre estos dos extremos en una escala de brillo. La satisfacción de paciente con un procedimiento de blanqueamiento dental aumenta con el número de cambios de tono de dientes logrado, con un cambio mínimo generalmente aceptado deseable de aproximadamente 4 a 5 tonos de VITA.

40 Es deseable, con respecto a los productos para el cuidado dental para blanqueamiento dental, proporcionar productos para el cuidado dental que utilicen un hidrogel adhesivo que incluya un agente de blanqueamiento para eliminar manchas de los dientes de un individuo. Además, hay una constante necesidad del desarrollo de productos para proporcionar un apósito protector para superficies mucosas o para proporcionar administración de agentes activos, por ejemplo administración transmucosa de agentes a tejido mucoso, superficie de dientes, encías, membranas mucosas y otro tejido bucal. Se desean composiciones que no requieran el uso de bandejas dentales 45 para proporcionar contacto entre el agente activo y los dientes u otra superficie bucal. Tales productos provocarían idealmente sensibilidad dental mínima o no la provocarían, minimizarían o eliminarían el escape del agente activo que da como resultado ingestión por el usuario o que da como resultado daño o irritación a las enzimas o membranas mucosas de la boca, proporcionarían mayor duración de uso, disolución sostenida del agente activo, eficacia mejorada y se tolerarían bien por los pacientes. También sería deseable proporcionar un producto para el cuidado dental que sea una composición sólida y autoadhesiva pero que no se pegue a los dedos del usuario o que sea un material no sólido (por ejemplo, líquido o gel) y que forme una película cuando se seque. Finalmente, los 50 productos para el cuidado dental actuales requieren que el sistema se lleve durante un periodo de tiempo especificado, por ejemplo, 30 minutos, antes de retirarse por el usuario. Es deseable desarrollar productos que puedan autoerosionarse tras haberse liberado el agente activo o haberse logrado el efecto cosmético o terapéutico deseado, puesto que tales sistemas mejorarían el cumplimiento del paciente. La presente invención aborda estas necesidades.

55 **Descripción de la invención**

Un aspecto de la invención se refiere a un producto que comprende:

60 65 (a) un hidrogel que comprende:
 (i) un polímero hinchable en agua, insoluble en agua,
 (ii) una mezcla de un polímero hidrófilo con un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo, y

(iii) un agente activo opcional; y

(b) un elemento de soporte, estando comprendido el elemento de soporte por una composición de polímero que comprende una composición de polímero hinchable en agua, insoluble en agua;

5 en el que el hidrogel se erosiona en de 1 segundo a 24 horas en un entorno húmedo y el elemento de soporte se erosiona en un entorno húmedo a una velocidad más lenta que el hidrogel.

10 Puede incluirse un agente activo tal como un agente de blanqueamiento dental. El producto comprende un elemento de soporte que se erosiona en un entorno húmedo a una velocidad más lenta que el hidrogel. El hidrogel puede ser sólido y el elemento de soporte puede unirse al elemento de soporte antes de su uso. El hidrogel también puede ser un material no sólido y se une al elemento de soporte durante su uso.

15 En una realización preferida, el polímero hinchable en agua, insoluble en agua es un éster de celulosa, o un polímero de acrilato; el polímero hidrófilo es una poli(N-vinil-lactama), poli(N-vinilamida), poli(N-alquilacrilamida) o un copolímero y mezclas de las mismas; y el oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo es un alcohol polihidroxilado, polialquilenglicol o un polialquilenglicol terminado en carboxilo. Un agente activo preferido es un agente de blanqueamiento tal como un peróxido.

20 El producto comprende opcionalmente un plastificante de bajo peso molecular, y también puede comprender al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en cargas, conservantes, reguladores del pH, ablandadores, espesantes, colorantes (por ejemplo, pigmentos, tintes, partículas de refracción, etc.), aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes, aromas), estabilizantes, tensioactivos, agentes de rugosidad y agentes antipegajosidad.

25 En un método preferido de uso del producto, el producto es una composición de blanqueamiento dental y se aplica a los dientes que necesitan blanqueamiento, y entonces se retira cuando se ha logrado el grado de blanqueamiento. En determinadas realizaciones, la composición de blanqueamiento dental es translúcida, y la composición se retira cuando el usuario está satisfecho con el grado de blanqueamiento logrado.

30 Aún otra realización de la invención se refiere a un producto que comprende un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, una mezcla de un polímero hidrófilo con un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo, y un agente activo. En una realización, el agente activo se selecciona del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroínicos y combinaciones de los mismos. El producto comprende además un elemento de soporte que se erosiona a una velocidad más lenta que el hidrogel.

35 También se describe un método para preparar una película de hidrogel adecuada para su incorporación en una composición transmucosa o para el cuidado bucal. Este método comprende preparar una disolución o un gel de un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, un polímero hidrófilo y un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo, en un disolvente; depositar una capa de la disolución sobre un sustrato para proporcionar un recubrimiento sobre el mismo; y calentar el sustrato recubierto hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 horas, proporcionando de ese modo una película de hidrogel sobre el sustrato.

40 45 En otro método de formación de un producto de la invención, el método comprende el procesamiento en estado fundido a través de una prensa extrusora de una mezcla de un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, un polímero hidrófilo y un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo, para formar una composición extrudida; en el que la composición se extruye como una película de grosor deseado sobre un sustrato adecuado. El sustrato puede ser un elemento de soporte erosionable o la composición puede posteriormente prensarse sobre o laminarse para dar un elemento de soporte erosionable. El método comprende además cargar la película de hidrogel con un agente activo tal como un agente de blanqueamiento, proporcionando de ese modo una composición de blanqueamiento dental. Según otra realización de la invención, el producto se utiliza como una preparación combinada para su uso en el blanqueamiento de dientes; en el que el hidrogel se aplica a los dientes, y posteriormente se aplica el elemento de soporte al hidrogel.

50 55 Las composiciones y productos adhesivos de la invención proporcionan un cierto número de ventajas significativas con respecto a la técnica anterior. En particular, las presentes composiciones y productos proporcionan una o más de las siguientes ventajas sobre la técnica:

60 (1) proporcionan facilidad de manipulación;

(2) se modifican fácilmente durante la fabricación de modo que pueden controlarse y optimizarse propiedades tales como adhesión, absorción, translucidez e hinchamiento;

65 (3) pueden formularse de modo que la pegajosidad aumenta o disminuye en presencia de humedad de modo que la

composición no es pegajosa hasta que se humedece;

(4) minimizan el escape del agente activo, cuando se incluye, de la composición sobre una superficie mucosa (por ejemplo, a la boca del usuario);

5 (5) pueden fabricarse en forma translúcida, permitiendo al usuario observar el grado de blanqueamiento sin retirar la composición de hidrogel de los dientes o la superficie mucosa;

10 (6) minimizan el daño a las encías o membranas mucosas en la boca;

10 (7) pueden llevarse de manera cómoda y discreta;

15 (8) se retiran fácilmente de los dientes o superficie mucosa, y sin dejar residuos;

15 (9) son susceptibles de duración de uso o acción prolongada;

20 (10) pueden proporcionar liberación sostenida y controlada de agente activos;

20 (11) pueden formularse para que se erosionen tras un tiempo predeterminado; y

25 (12) pueden formularse para administrar agente activos unidireccionalmente, por ejemplo, sólo hacia el tejido mucoso, o bidireccionalmente, por ejemplo, hacia la superficie mucosa así como hacia la cavidad bucal, y las tasas relativas de administración hacia la superficie mucosa y la cavidad bucal se controlan seleccionando un elemento de soporte que tiene una permeabilidad predeterminada.

25 **Modos para llevar a cabo la invención**

I. DEFINICIONES Y NOMENCLATURA

30 Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que a menos que se indique lo contrario, esta invención no se limita a procesos de fabricación o materiales de hidrogel específicos, ya que tales pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares sólo, y no pretende ser limitativa. Debe indicarse que, tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un polímero hidrófilo" incluye no sólo un único polímero hidrófilo sino también una combinación o mezcla de dos o más polímeros hidrófilos diferentes, la referencia "un plastificante" incluye una combinación o mezcla de dos o más plastificantes diferentes así como un único plastificante, y similares.

40 Al describir y reivindicar la presente invención, se utilizará la siguiente terminología según las definiciones expuestas a continuación.

45 Las definiciones de polímeros "hidrófobos" e "hidrófilos" se basan en la cantidad de vapor de agua absorbida por los polímeros a una humedad relativa del 100%. Según esta clasificación, los polímeros hidrófobos absorben sólo hasta el 1% en peso de agua a una humedad relativa ("hr") del 100%, mientras que los polímeros moderadamente hidrófilos absorben el 1-10% en peso de agua, los polímeros hidrófilos pueden absorber más del 10% en peso de agua y los polímeros higroscópicos absorben más del 20% en peso de agua. Un polímero "hinchable en agua" es uno que absorbe una cantidad de agua mayor de al menos el 25% en peso de su propio peso, y preferiblemente al menos el 50% en peso de su propio peso, tras la inmersión en un medio acuoso.

50 El término "reticulado" en el presente documento se refiere a una composición que contiene reticulaciones intramoleculares y/o intermoleculares, ya surjan a través de enlaces covalentes o no covalentes. Enlaces "no covalentes" incluye tanto enlaces de hidrógeno como enlaces electrostáticos (iónicos).

55 El término "polímero" incluye estructuras de polímero lineales y ramificadas, y también abarca polímeros reticulados así como copolímeros (que pueden estar o no reticulados), incluyendo por tanto copolímeros de bloque, copolímeros alternantes, copolímeros al azar y similares. Los compuestos denominados en el presente documento "oligómeros" son polímeros que tienen un peso molecular por debajo de aproximadamente 1000 Da, preferiblemente por debajo de aproximadamente 800 Da.

60 El término "hidrogel" se utiliza en el sentido convencional para referirse a matrices poliméricas hinchables en agua que pueden absorber una cantidad sustancial de agua para formar geles elásticos, en el que "matrices" son redes tridimensionales de macromoléculas mantenidas juntas mediante reticulaciones covalentes o no covalentes. Tras su colocación en un entorno acuoso, los hidrogeles secos se hinchan hasta la magnitud permitida por el grado de reticulación. Los hidrogeles también son erosionables.

- El término “se erosiona” como en “el hidrogel se erosiona” o “erosionable” como en “un elemento de soporte erosionable” pretende incluir los procesos de erosión, disolución, disagregación y degradación, así como incluir los materiales a los que a menudo se hace referencia como bioerosionables o biodegradables. Independientemente del mecanismo mediante el que el hidrogel y el elemento de soporte se disipen en un entorno húmedo, los componentes del elemento de soporte se seleccionan preferiblemente para que el elemento de soporte “se erosione” a una velocidad más lenta que los componentes del hidrogel.
- 5 Los términos “agente activo”, “agente farmacológicamente activo” y “fármaco” se utilizan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a un compuesto o material químico que induce un efecto fisiológico, farmacológico deseado, e incluyen agentes que son terapéuticamente eficaces, profilácticamente eficaces o cosmeceúticamente eficaces. Los términos también abarcan derivados y análogos farmacéuticamente aceptables, farmacológicamente activos de los agentes activos específicamente mencionados en el presente documento, incluyendo, pero sin limitarse a, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, complejos de inclusión, análogos y similares. Cuando se utilizan los términos “agente activo”, “agente farmacológicamente activo” y “fármaco”, debe entenderse que se incluyen tanto el agente activo *per se* así como sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, complejos de inclusión, análogos, etc. farmacéuticamente aceptables, farmacológicamente activos.
- 10 15 20 El término “composición de blanqueamiento dental” se refiere a una composición que contiene un hidrogel, tal como se define en el presente documento, y un agente de blanqueamiento.
- El término “agente de blanqueamiento” se refiere normalmente a un agente oxidante tal como un peróxido o clorito, tal como se tratará en mayor detalle a continuación. En algunos casos, el agente de blanqueamiento puede ser una enzima u otros medios catalíticos para eliminar una mancha de los dientes. El agente de blanqueamiento puede incluir uno o más agentes de blanqueamiento, tensioactivos, agentes antiplaca, agentes antisarro y agentes abrasivos adicionales. El agente de blanqueamiento puede tener beneficios terapéuticos adicionales.
- 25 30 35 40 45 50 El término “cantidad eficaz” o “una cantidad cosmeceúticamente eficaz” de un agente cosmeceúticamente activo quiere decir una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente cosmeceúticamente activo para proporcionar el efecto cosmético deseado. El término “cantidad eficaz” o “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un fármaco o agente farmacológicamente activo pretende significar una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad que es “eficaz” variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agentes o agentes activos particulares y similares. Por tanto, no siempre es posible especificar una “cantidad eficaz” exacta. Sin embargo, un experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual utilizando experimentación de rutina. Además, la cantidad “eficaz” exacta de un agente activo incorporado en una composición o forma farmacéutica de la invención no es crítica, siempre que la concentración esté dentro de un intervalo suficiente para permitir una fácil aplicación de la formulación de modo que se administre una cantidad del agente activo que está dentro de un intervalo terapéuticamente eficaz.
- 40 45 50 El término “superficie” como en superficie de la “cavidad bucal” o “superficie corporal” pretende incluir superficies corporales mucosas (por ejemplo, sublingual, bucal, vaginal, rectal, uretral), así como superficies en y alrededor de la cavidad bucal (por ejemplo, dientes, labios, encías, membranas mucosas). Estas superficies están ubicadas normalmente en lo que se denomina en el presente documento como un entorno “húmedo”.
- 55 60 65 Los términos “pegajosidad” y “pegajoso” son cualitativos. Sin embargo, los términos “sustancialmente no pegajoso” “ligeramente pegajoso” y “pegajoso”, tal como se utilizan en el presente documento, pueden cuantificarse utilizando los valores obtenidos en un método de determinación de la pegajosidad PKI o TRBT, tal como sigue. Por “sustancialmente no pegajoso” quiere decirse una composición de hidrogel que tiene un valor de pegajosidad que es inferior a aproximadamente 25 g·cm/s, por “ligeramente pegajoso” quiere decirse una composición de hidrogel que tiene un valor de pegajosidad en el intervalo de aproximadamente 25 g·cm/s a aproximadamente 100 g·cm/s, y por “pegajoso” quiere decirse una composición de hidrogel que tiene un valor de pegajosidad de al menos 100 g·cm/s.
- 60 65 El término “insoluble en agua” se refiere a un compuesto o una composición cuya solubilidad en agua es inferior al 5% en peso, preferiblemente inferior al 3% en peso, más preferiblemente inferior al 1% en peso (medida en agua a 20°C).
- 65 El término “translúcido” se utiliza en el presente documento significando un material que puede transmitir la luz de modo que los objetos o imágenes pueden observarse a través del material. Materiales translúcidos en el presente

documento pueden ser o no "transparentes", lo que significa que el material es ópticamente diáfano. El término "translúcido" indica que un material no es "opaco", en cuyo caso no pueden observarse objetos e imágenes a través del material.

5 II. COMPOSICIONES DE HIDROGEL

El producto de la invención es un hidrogel de una única fase compuesto por un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, y una mezcla de un polímero hidrófilo con un oligómero complementario, y un agente activo opcional tal como un agente de blanqueamiento. Tanto el polímero hinchable en agua, insoluble en agua como el oligómero pueden unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo.

10 El producto también incluye un elemento de soporte compuesto por una composición de polímero que se erosiona en el entorno húmedo a una velocidad más lenta que el hidrogel.

15 El polímero hinchable en agua, insoluble en agua, es decir, un polímero que puede hincharse cuando se sumerge en un líquido acuoso pero que es insoluble en agua dentro de un intervalo de pH seleccionado (generalmente inferior a pH 5,5), es un éster de celulosa, ácido algínico o un polímero de acrilato. El término "polímero de acrilato" pretende incluir polímeros y copolímeros de acrilato y a base de acrilato, y es un polímero de ácido acrílico o éster de ácido acrílico. El polímero se hincha generalmente en al menos el 25% en peso, y preferiblemente en al menos el 50% en peso de su propio peso cuando se sumerge en agua o disolución acuosa. En algunas realizaciones que utilizan determinados polímero hidrófilos, la composición puede hincharse tanto como el 1400% en peso de su peso seco.

20 En una realización, el producto es una composición de blanqueamiento dental, en la que el agente de blanqueamiento funciona blanqueando la superficie de los dientes a la que se aplica la composición. Sin embargo, el agente de blanqueamiento puede tener otras utilidades, por ejemplo como agente terapéutico u otro tipo de agente cosmecéutico, por ejemplo, para aclarar la piel. Por tanto, los productos descritos en el presente documento pueden encontrar utilidad como composiciones farmacéuticas que van a aplicarse a una superficie corporal (por ejemplo, dientes, uñas, piel, mucosa, etc.) para el tratamiento de un estado patológico. Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno tiene también propiedades antibióticas y anti-acné, además de ser un agente de blanqueamiento. Por tanto, la 25 invención también contempla tratar una infección o el acné aplicando una composición de la invención que contiene peróxido de hidrógeno a una superficie corporal. Otros estados patológicos incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, infecciones fúngicas, acné, heridas, aclaramiento de la piel y así sucesivamente. Además, pueden 30 incorporarse varios agente activos en el producto de la invención para tratar una variedad de enfermedades que afectan a la cavidad bucal.

35 A. POLÍMEROS HINCHABLES EN AGUA, INSOLUBLES EN AGUA

40 Para composiciones sólidas, el polímero hinchable en agua, insoluble en agua representa aproximadamente el 1-20% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 6-12% en peso de la composición; el polímero hidrófilo representa aproximadamente el 20-80% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 40-60% en peso de la composición; el oligómero complementario representa aproximadamente el 10-50% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 15-35% en peso de la composición; y el agente activo, cuando está presente, representa 45 aproximadamente el 0,1-60% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 1-30% en peso de la composición. De manera óptima, el oligómero complementario representa aproximadamente el 10-80% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 20-50% en peso de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario.

50 Para composiciones no sólidas, el polímero hinchable en agua, insoluble en agua representa aproximadamente el 0,1-20% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 2-6% en peso de la composición; el polímero hidrófilo representa aproximadamente el 1-40% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 4-10% en peso de la composición; el oligómero complementario representa aproximadamente el 0,1-20% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 0,5-10% en peso de la composición; y el agente activo, cuando está presente, representa 55 aproximadamente el 0,1-60% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 1-40% en peso de la composición. De manera óptima, el oligómero complementario representa aproximadamente el 1-85% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 5-50% en peso de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario.

55 El perfil de adhesión puede adaptarse basándose en el tipo de polímero, la razón de composición y el grado de agua en la mezcla. El polímero hinchable en agua, insoluble en agua se selecciona de modo que proporcione el perfil de adhesión deseado con respecto a la hidratación. Es decir, cuando el polímero hinchable en agua, insoluble en agua es un éster de celulosa, la composición es generalmente pegajosa antes del contacto con el agua (por ejemplo, con una superficie húmeda) pero pierde gradualmente la pegajosidad a medida que la composición absorbe humedad. Cuando el polímero hinchable en agua, insoluble en agua es un polímero o copolímero de acrilato, se proporciona una composición que generalmente es sustancialmente no pegajosa antes del contacto con el agua, pero se vuelve pegajosa tras el contacto con una superficie húmeda.

65 El polímero hinchable en agua, insoluble en agua puede presentar al menos algún grado de hinchamiento cuando se sumerge en un líquido acuoso pero es insoluble en agua. El polímero hidrófilo puede funcionar ayudando a

solubilizar el polímero insoluble en agua. El polímero puede estar compuesto por un éster de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa, acetato-propionato de celulosa (CAP), acetato-butirato de celulosa (CAB), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), propionato-butirato de celulosa (CPB), diacetato de celulosa (CDA), triacetato de celulosa (CTA) o similares. Estos ésteres de celulosa se describen en las patentes estadounidenses n.ºs 1.698.049, 1.683.347, 1.880.808, 1.880.560, 1.984.147, 2.129.052 y 3.617.201, y pueden prepararse utilizando técnicas conocidas en la técnica u obtenerse comercialmente. Los ésteres de celulosa disponibles comercialmente adecuados en el presente documento incluyen CA 320, CA 398, CAB 381, CAB 551, CAB 553, CAP 482, CAP 504, todos disponibles de Eastman Chemical Company, Kingsport, Tenn. Tales ésteres de celulosa tienen normalmente un peso molecular promedio en número de entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 75.000.

Generalmente, el éster de celulosa comprende una mezcla de unidades de monómero de celulosa y éster de celulosa; por ejemplo, el acetato-butirato de celulosa disponible comercialmente contiene unidades de monómero de acetato de celulosa así como unidades de monómero de butirato de celulosa y unidades de monómero de celulosa no esterificada, mientras que el acetato-propionato de celulosa contiene unidades de monómero tales como propionato de celulosa. Ésteres de celulosa preferidos en el presente documento son composiciones de acetato-propionato de celulosa y composiciones de acetato-butirato de celulosa que tienen el contenido en butirilo, propionilo, acetilo y celulosa no esterificada (OH) indicado a continuación:

| | | Acetilo (%) | OH (%) | PM (g/mol) | T _g (ºC) | T _m (ºC) |
|--------------------------------|----------------------------|-------------|---------|---------------|---------------------|---------------------|
| Acetato-butirato de celulosa | 17 - 52% de butirato | 2,0-29,5 | 1,1-4,8 | 12.000-70.000 | 96-141 | 130-240 |
| Acetato-propionato de celulosa | 42,5 - 47,7% de propionato | 0,6-1,5 | 1,7-5,0 | 15.000-75.000 | 142-159 | 188-210 |

También se indican el peso molecular, la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m) preferidos. Además, los polímeros celulósicos adecuados tienen normalmente una viscosidad inherente (I.V.) de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3,0 decilitros/gramo, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 decilitros/gramo, tal como se mide a una temperatura de 25ºC para una muestra de 0,5 gramos en 100 ml de una disolución 60/40 en peso de fenol/tetracloroetano. Cuando se prepara utilizando una técnica de colada de disolvente, el polímero hinchable en agua, insoluble en agua debe seleccionarse para proporcionar una mayor fuerza cohesiva y por tanto facilitar la formación de la película (generalmente, por ejemplo, el acetato-propionato de celulosa tiende a mejorar la fuerza cohesiva en un mayor grado que el acetato-butirato de celulosa).

Otros polímeros hinchables en agua preferidos son polímeros de acrilato, generalmente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo y/u otros monómeros de vinilo. Polímeros de acrilato adecuados son los copolímeros disponibles con el nombre comercial "Eudragit" de Rohm Pharma (Alemania). Los copolímeros E, L, S, RL, RS y NE de la serie Eudragit® están disponibles solubilizados en un disolvente orgánico, en una dispersión acuosa o como un polvo seco. Polímeros de acrilato preferidos son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo, tales como los polímeros de las series Eudragit L y Eudragit S. Se prefieren particularmente copolímeros tales como Eudragit L 30D-55 y Eudragit L 100-55 (este último copolímero es una forma secada por pulverización de Eudragit L 30D-55 que puede reconstituirse con agua). El peso molecular del copolímero Eudragit L 30D-55 y Eudragit L 100-55 es de aproximadamente 135.000 Da, con una razón de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster de aproximadamente 1:1. El copolímero Eudragit L 100-55 es generalmente insoluble en fluidos acuosos que tienen un pH inferior a 5,5. Otro copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo particularmente adecuado es Eudragit S-100, que difiere de Eudragit L 30D-55 en que la razón de grupos carboxilo libres con respecto a grupos éster es de aproximadamente 1:2. Eudragit S-100 es insoluble a pH inferior a 5,5, pero a diferencia de Eudragit L 30D-55, es escasamente soluble en fluidos acuosos que tienen un pH en el intervalo de 5,5 a 7,0. Este copolímero es soluble a pH 7,0 y superior. También puede utilizarse Eudragit L 100, que tiene un perfil de solubilidad dependiente del pH entre el de Eudragit L 30D-55 y Eudragit S-100, en la medida en que es insoluble a un pH inferior a 6,0. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden sustituirse Eudragit L 30D-55, L 100-55, L 100 y S 100 por otros polímeros aceptables que tienen características de solubilidad dependiente del pH similares. Otros polímeros de acrilato adecuados son los copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo disponibles con el nombre comercial "Kollicoat" de BASF AG (Alemania). Por ejemplo, Kollicoat MAE tiene la misma estructura molecular que Eudragit L 100-55.

Cuando el polímero hinchable en agua es un polímero de ácido acrílico o acrilato, se proporciona un hidrogel que puede secarse de manera reversible, es decir, tras la eliminación del agua y cualquier otro disolvente, el hidrogel secado puede reconstituirse a su estado original mediante la adición de agua. Además, los hidrogeles hidrófilos preparados con un polímero hinchable en agua de ácido acrílico/acrilato generalmente son sustancialmente no pegajoso antes del contacto con el agua, pero se vuelven pegajosos tras el contacto con una superficie húmeda, tal como se encuentra en el interior de la boca, tal como sobre la superficie de los dientes. Esta propiedad de ser no pegajoso antes del contacto con el agua permite colocarlos o recolocarlos sobre una superficie elegida antes, o a medida que el hidrogel se vuelve pegajoso. Una vez hidratado, el hidrogel se vuelve pegajoso y se adhiere a la

superficie de los dientes o la superficie mucosa.

Además, las composiciones que contienen acrilato pueden proporcionar generalmente hinchamiento en el intervalo de aproximadamente el 400% al 1500% tras la inmersión de la composición de hidrogel en agua u otro líquido acuoso, a un pH de menos de 5,5, aunque la razón del polímero de acrilato con respecto a la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario puede seleccionarse de manera que la tasa y el grado de hinchamiento en un entorno acuoso tiene una dependencia del pH predeterminada. Esta característica también proporciona la incorporación retroactiva de agentes de blanqueamiento u otros agentes activos, tal como la carga de la composición con peróxido, peroxiácidos, cloritos, estabilizantes, agentes aromatizantes, etc.

En cambio, la incorporación de un éster de celulosa como polímero hinchable en agua hace que el hidrogel se vuelva pegajoso antes de su aplicación a una superficie húmeda, pero no pegajoso tras la absorción de agua. Se apreciará que una composición de este tipo puede ser deseable cuando se desea una disminución de la pegajosidad para la retirada final del producto de los dientes.

Otro polímero adecuado, hinchable en agua e insoluble en agua, es ácido algínico, que es insoluble en agua a valores de pH inferiores a 5,5, pero puede absorber agua e hincharse.

B. POLÍMEROS HIDRÓFILOS

El segundo componente de la composición hidrogel es una mezcla de un polímero hidrófilo con un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo. La referencia a esto como una "mezcla" pretende significar que la interacción del polímero hidrófilo y el oligómero dominan las propiedades del hidrogel. Sin embargo, la adición del polímero hinchable en agua, insoluble en agua sirve para adaptar las propiedades de esta mezcla de modo que se obtenga un hidrogel de una única fase con las características deseadas. Tal adaptación puede lograrse mediante la selección de un polímero hinchable en agua, insoluble en agua particular, o la inclusión de una determinada cantidad de polímero, o incluso mediante la programación de la adición del polímero a los otros componentes (polímero hidrófilo, oligómero complementario, agente activo, etc.) durante la fabricación.

El polímero hidrófilo es generalmente un polímero de peso molecular relativamente alto, y el oligómero complementario es generalmente un polímero de peso molecular inferior. Para composiciones sólidas, el polímero hinchable en agua, insoluble en agua representa aproximadamente el 1-20% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 6-12% en peso de la composición; el polímero hidrófilo representa aproximadamente el 20-80% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 40-60% en peso de la composición; el oligómero complementario representa aproximadamente el 10-50% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 15-35% en peso de la composición; y el agente de blanqueamiento representa aproximadamente el 0,1-6 0% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 1-30% en peso de la composición. De manera óptima, el oligómero complementario representa aproximadamente el 10-80% en peso, preferiblemente de manera aproximada el 20-50% en peso de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario.

Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen unidades de repetición derivadas de un monómero de N-vinil-lactama, un monómero de carboxivinilo, un monómero de éster vinílico, un éster de un monómero de carboxivinilo, un monómero de vinilamida y/o un monómero de hidroxivinilo. Tales polímeros incluyen, a modo de ejemplo, poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinilacrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), polímeros de ácido acrílico y metacrílico sustituidos y no sustituidos (por ejemplo, polí(ácidos acrílicos) y polí(ácidos metacrílicos), polí(alcohol vinílico) (PVA), polivinilamina, copolímeros de los mismos y copolímeros de otros tipos de monómeros hidrófilos (por ejemplo acetato de vinilo).

Polí(N-vinil-lactamas) útiles en el presente documento son preferiblemente copolímeros u homopolímeros no reticulados de unidades de monómero de N-vinil-lactama, representando las unidades de monómero de N-vinil-lactama la mayoría de las unidades monoméricas totales de un copolímero de poli(N-vinil-lactamas). Se preparan poli(N-vinil-lactamas) preferidas para su uso conjuntamente con la invención mediante polimerización de uno o más de los siguientes monómeros de N-vinil-lactama: N-vinil-2-pirrolidona; N-vinil-2-valerolactama; y N-vinil-2-caprolactama. Los ejemplos no limitativos de comónmeros distintos de N-vinil-lactama útiles con unidades monoméricas de N-vinil-lactama incluyen N,N-dimetilacrilamida, ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilamida, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico o su sal, y acetato de vinilo.

Las poli(N-alquilacrilamidas) incluyen, a modo de ejemplo, poli(metacrilamida) y poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM).

Se forman normalmente polímeros de monómeros de carboxivinilo a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido isocrotónico, ácido itacónico y anhídrido, un ácido 1,2-dicarboxílico tal como ácido maleico o ácido fumárico, anhídrido maleico o mezclas de los mismos, con polímeros hidrófilos preferidos dentro de esta clase incluyendo poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico), siendo el más preferido poli(ácido acrílico).

Polímero hidrófilos preferidos en el presente documento son los siguientes: poli(N-vinil-lactamas), particularmente polivinilpirrolidona (PVP) y polivinilcaprolactama (PVCap); poli(N-vinilacetamidas), particularmente poliacetamida *per se*; polímeros de monómeros de carboxivinilo, particularmente poli(ácido acrílico) y poli(ácido metacrílico); y copolímeros y mezclas de los mismos. Se prefieren particularmente PVP y PVCap.

- 5 El peso molecular del polímero hidrófilo no es crítico; sin embargo, el peso molecular promedio en número del polímero hidrófilo está generalmente en el intervalo de aproximadamente 100.000 a 2.000.000, más normalmente en el intervalo de aproximadamente 500.000 a 1.500.000. El oligómero es "complementario" a los polímeros hidrófilos porque puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos, a los mismos. Preferiblemente, el oligómero complementario está terminado con grupos hidroxilo, grupos amino o carboxilo. El oligómero tiene normalmente una temperatura de transición vítreo T_g en el intervalo de aproximadamente -100°C a aproximadamente -30°C y una temperatura de fusión T_m inferior a aproximadamente 20°C. El oligómero también puede ser amorfó. La diferencia entre los valores de T_g del polímero hidrófilo y el oligómero es preferiblemente mayor de aproximadamente 50°C, más preferiblemente mayor de aproximadamente 100°C y lo más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 150°C a aproximadamente 300°C. El polímero hidrófilo y el oligómero complementario deben ser compatibles, es decir, deben poder formar una mezcla homogénea.
- 10
- 15

C. OLIGÓMERO COMPLEMENTARIO

- 20 Tal como se indicó anteriormente, el oligómero complementario puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo. El oligómero complementario también puede unirse covalentemente al polímero hidrófilo. Además, el oligómero complementario puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hinchable en agua, insoluble en agua.
- 25 Generalmente, el oligómero complementario tendrá un peso molecular en el intervalo de desde aproximadamente 45 hasta aproximadamente 800, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 45 a aproximadamente 600. El oligómero complementario es preferiblemente un polialquilenglicol de bajo peso molecular (peso molecular de 200-600) tal como polietilenglicol 400, que también puede servir como plastificante de bajo peso molecular. Alternativamente, puede incorporarse un compuesto diferente como plastificante de bajo peso molecular adicional, en cuyo caso puede utilizarse cualquiera de los plastificantes de bajo peso molecular descritos a continuación. En una realización de la invención, el oligómero complementario es un plastificante oligomérico o de bajo peso molecular complementario que contiene al menos dos grupos funcionales por molécula que pueden unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo.
- 30
- 35 En algunos casos, el oligómero complementario también puede servir como plastificante de bajo peso molecular. Alternativamente, puede incorporarse un compuesto diferente como plastificante de bajo peso molecular adicional y, si se incluye, estaría presente como aproximadamente del 30 al 35% en peso de la composición.
- 40 Los ejemplos de oligómeros complementarios adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes polihidroxilados de bajo peso molecular (por ejemplo glicerol o sorbitol), alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos tales como etilenglicol y propilenglicol, éter alcoholes (por ejemplo, glicol éteres), diácidos carbónicos, alcanoídeos desde butanodiol hasta octanodiol, incluyendo derivados terminados en carboxilo y terminados en amino de polialquilenglicoles. Se prefieren en el presente documento polialquilenglicoles, opcionalmente terminados en carboxilo, y polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 200 a 600 es un oligómero complementario óptimo.
- 45

50 Se apreciará a partir de lo anterior que un único compuesto, por ejemplo, un polialquilenglicol de bajo peso molecular tal como polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 200 a 600, puede servir como tanto oligómero complementario como plastificante de bajo peso molecular.

55 Tal como se comenta en la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0037977 concedida a Feldstein *et al.*, la razón del polímero hidrófilo con respecto al oligómero complementario en la mezcla mencionada anteriormente afecta a tanto la fuerza adhesiva como la fuerza cohesiva. Tal como se explica en solicitud de patente mencionada anteriormente, el oligómero complementario disminuye la transición vítreo de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario en un mayor grado que el pronosticado por la ecuación de Fox, que se proporciona mediante la ecuación (1)

$$(1) \quad \frac{1}{T_{g \text{ pronosticada}}} = \frac{W_{pol}}{T_{g_{pol}}} + \frac{W_{pl}}{T_{g_{pl}}}$$

60 en la que $T_{g \text{ pronosticada}}$ es la temperatura de transición vítreo pronosticada de la mezcla de polímero hidrófilo/oligómero complementario, w_{pol} es la fracción en peso del polímero hidrófilo en la mezcla, w_{pl} es la fracción en peso del oligómero complementario en la mezcla, $T_{g_{pol}}$ es la temperatura de transición vítreo del polímero hidrófilo, y $T_{g_{pl}}$ es la temperatura de transición vítreo del oligómero complementario. Como también se explica en

esa solicitud de patente, puede prepararse una composición adhesiva que tiene fuerza adhesiva y cohesiva optimizada a partir de un polímero hidrófilo con un oligómero complementario seleccionando los componentes y sus cantidades relativas para proporcionar una desviación predeterminada con respecto a T_g pronosticada. Generalmente, para maximizar la adhesión, la desviación predeterminada con respecto a T_g pronosticada será la desviación negativa máxima, mientras que para minimizar la adhesión, se minimiza cualquier desviación negativa con respecto a T_g pronosticada.

Puesto que el oligómero complementario puede actuar por sí mismo como plastificante, generalmente no es necesario incorporar un plastificante añadido. Sin embargo, la inclusión de un plastificante de bajo peso molecular adicional en la composición es opcional y, en algunos casos, puede ser ventajosa. Los plastificantes de bajo peso molecular adecuados incluyen: ftalatos de dialquilo, ftalatos de dicicloalquilo, ftalatos de diarilo y ftalatos de alquilarilo mixtos, representados por ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dipropilo, ftalato de di(2-ethylhexilo), ftalato de diisopropilo, ftalato de diamilo y ftalato de dicapriilo; fosfatos de alquilo y arilo tales como fosfato de tributilo, fosfato de trioctilo, fosfato de tricresilo y fosfato de trifenilo; citrato de alquilo y ésteres de citrato tales como citrato de trimetilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltrietilo y citrato de trihexilo; adipatos de dialquilo tales como adipato de dioctilo (DOA); también denominado adipato de bis(2-ethylhexilo), adipato de dietilo, adipato de di(2-metiletilo) y adipato de dihexilo; tartratos de dialquilo tales como tartrato de dietilo y tartrato de dibutilo; sebacatos de dialquilo tales como sebacato de dietilo, sebacato de dipropilo y sebacato de dinonilo; succinatos de dialquilo tales como succinato de dietilo y succinato de dibutilo; glicolatos de alquilo, glicerolatos de alquilo, ésteres de glicol y ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol, triacetato de glicerol (triacetina), monolactato-diacetato de glicerol, glicolato de metiftalilétilo, glicolato de butiftalilbutilo, diacetato de etilenglicol, dibutirato de etilenglicol, diacetato de trietylenglicol, dibutirato de trietylenglicol y dipropionato de trietylenglicol; y mezclas de los mismos. Plastificantes de bajo peso molecular preferidos para la fase hidrófila continua son citrato de trietilo, citrato de tributilo, ftalato de dietilo y adipato de dioctilo, siendo el más preferido adipato de dioctilo.

Las propiedades de la composición de la invención se controlan fácilmente ajustando uno o más parámetros durante la fabricación. Por ejemplo, la fuerza adhesiva de la composición puede controlarse durante la fabricación con el fin de aumentar, disminuir o eliminar la adhesión. Esto puede lograrse variando el tipo y/o la cantidad de diferentes componentes, o cambiando el modo de fabricación. Además, con respecto al proceso de fabricación, composiciones preparadas utilizando un proceso de extrusión en estado fundido convencional son generalmente, aunque no necesariamente, algo menos pegajosas que composiciones preparadas utilizando una técnica de colada en disolución. Además, el grado hasta el que la composición de hidrogel se hinchará tras el contacto con el agua puede variarse seleccionando diferentes polímeros hinchables en agua y, en las composiciones que contienen una fase hidrófila continua, ajustando la razón del polímero hinchable en agua, insoluble en agua con respecto a la mezcla de polímero hidrófilo/plastificante complementario. El aspecto de estas composiciones puede variar desde diáfano, transparente hasta de translúcido a opaco. Además, determinadas composiciones pueden volverse translúcidas cambiando las cantidades relativas de los componentes en la fase hidrófila (por ejemplo, disminuyendo la cantidad del éster de celulosa), o cambiando el método de fabricación (se obtienen hidrogeles translúcidos más fácilmente utilizando colada en disolución que extrusión en estado fundido). De esta manera, la composición translúcida permite al usuario observar el proceso terapéutico o cosmético (por ejemplo, de blanqueamiento) mientras está produciéndose y determinar cuándo se ha obtenido el efecto deseado, por ejemplo cuándo se han blanqueado suficientemente los dientes.

D. AGENTES ACTIVOS

El producto también puede incluir cualquier agente farmacéuticamente activo útil en el tratamiento de estados fisiológicos que afectan a los dientes, y tejido circundante, así como otros tejidos mucosos. El agente activo puede ser cualquier sustancia que puede liberarse desde el producto para tratar un estado fisiológico no deseado. Los estados fisiológicos no deseados que afectan a los dientes o tejido circundante que pueden tratarse con el presente dispositivo incluyen: halitosis; infecciones periodontales y bucales; lesiones periodontales; caries dental; gingivitis; y otras enfermedades periodontales. El agente activo puede estar presente en el hidrogel y/o el elemento de soporte. Además, varios agentes pueden incorporarse en el producto de la invención. Por ejemplo, el hidrogel puede contener un agente de blanqueamiento dental que se libera sobre una superficie dental, mientras que el elemento de soporte puede cargarse con un agente activo diferente tal como un aerosol bucal, que se libera en la cavidad bucal.

Tales agentes estarían presentes en una cantidad cosmecéutica o terapéuticamente eficaz. Éstos incluyen, a modo de ejemplo y sin limitación, agentes adrenérgicos, esteroides adrenocorticales, supresores adrenocorticales, disuasivos de alcohol, antagonistas de aldosterona, aminoácidos, desintoxicantes de amoniaco, agentes anabólicos, agentes analépticos, agentes analgésicos, agentes androgénicos, agentes anestésicos, compuestos anorexígenos, agentes anoréxicos, antagonistas, activadores de la hipófisis anterior y supresores de la hipófisis anterior, agentes antihelmínticos, agentes antiacné, agentes antiadrenérgicos, agentes antialérgicos, agentes antiamebianos, agentes antiandrógenos, agentes antianémicos, agentes antianginosos, agentes contra la ansiedad, agentes antiartríticos, agentes antiasmáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antibacterianos, agentes anticolelitásicos, agentes anticoletígenos, agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, agentes anticoccidiales, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, antidiuréticos, antídotos, agentes antidiscinéticos, agentes antieméticos, agentes antiepilepticos, agentes antiestrógenos, agentes antifibrinolíticos, agentes

- antifúngicos, agentes contra el glaucoma, agentes antihemofílicos, factor antihemofílico, agentes antihemorrágicos, agentes antihistamínicos, agentes antihiperlipídicos, agentes antihiperlipoproteinémicos, antihipertensivos, antihipotensivos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes antikeratinizantes, agentes antipalúdicos, agentes antimicrobianos, agentes antimigráñosos, agentes antimitóticos, agentes antimicóticos, agentes para eliminar las náuseas, agentes antineoplásicos, agentes de potenciación complementarios contra el cáncer, agentes antineutropénicos, agentes antiobsesivos, agentes antiparasitarios, fármacos antiparkinsonianos, agentes antineumocísticos, agentes antiproliferativos, fármacos contra la hipertrrofia de próstata, agentes antiprotozoarios, antipruríticos, agentes antipsoriásicos, antipsicóticos, agentes antirreumáticos, agentes antiesquistosómicos, agentes antiseborreicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusivos, agentes antilcerosos, agentes antiulceróticos, agentes antivirales, inhibidores del apetito, agentes de terapia de la hiperplasia de próstata benigna, reguladores de la glucemia, inhibidores de la resorción ósea, broncodilatadores, inhibidores de la anhidrasa carbónica, depresores cardíacos, cardioprotectores, agentes cardiotónicos, agentes cardiovasculares, agentes coleréticos, agentes colinérgicos, agonistas colinérgicos, desactivadores de la colinesterasa, agentes coccidiostáticos, potenciadores de la cognición y mejoradores de la cognición, depresores, adyuvantes de diagnóstico, diuréticos, agentes dopaminérgicos, ectoparasitarios, agentes eméticos, inhibidores de enzimas, estrógenos, agentes fibrinolíticos, eliminadores de radicales libres de oxígeno, agentes de motilidad gastrointestinal, glucocorticoides, principios estimulantes de las gónadas, estimulantes del crecimiento capilar, agentes hemostáticos, antagonistas de los receptores de histamina H₂, hormonas, agentes hipocolesterolémicos, agentes hipoglucémicos, agentes hipolipídicos, agentes hipotensivos, inhibidores de la HMGCoA reductasa, agentes inmunizantes, inmunomoduladores, inmunorreguladores, inmunoestimulantes, inmunosupresores, complementos para la terapia de la impotencia, inhibidores, agentes queratolíticos, agonistas de LHRH, tratamientos de trastornos hepáticos, agentes de luteolínsina, potenciadores de la memoria, mejoradores de las facultades mentales, reguladores del estado de ánimo, mucolíticos, agentes protectores de la mucosa, agentes midriáticos, descongestivos nasales, agentes neurolépticos, agentes de bloqueo neuromuscular, agentes neuroprotectores, antagonistas de NMDA, derivados de esteroides no hormonales, agentes oxíticos, activadores del plasminógeno, antagonistas del factor activador de plaquetas, inhibidores de la agregación plaquetaria, tratamientos tras un accidente cerebrovascular y tras un traumatismo craneal, potenciadores, progestinas, prostaglandinas, inhibidores del crecimiento prostático, agentes de protiotropina, agentes psicotrópicos, agentes radiactivos, reguladores, relajantes, agentes de reparto, escabicas, agentes esclerosantes, sedantes, agentes sedantes-hipnóticos, antagonistas selectivos de la adenosina A₁, antagonistas de la serotonina, inhibidores de la serotonina, antagonistas de los receptores de serotonina, esteroides, estimulantes, supresores, sinérgicos, hormonas tiroideas, inhibidores tiroideos, agentes tiromiméticos, tranquilizantes, agentes para angina inestable, agentes uricosúricos, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes vulnerarios, agentes para la cicatrización de heridas, inhibidores de la xantina oxidasa y similares.
- 35 En una realización, la composición de hidrogel descrita anteriormente contiene un agente de blanqueamiento y actúa de ese modo como un sistema de administración cuando se aplica a los dientes. La liberación de agentes de blanqueamiento "cargados" en las presentes composiciones de hidrogel implica normalmente tanto absorción de agua como desorción del agente mediante un mecanismo de difusión controlado por hinchamiento. Las 40 composiciones de hidrogel que contienen agente de blanqueamiento pueden emplearse de manera similar a la de las formulaciones farmacéuticas tópicas, por ejemplo.
- 45 Los agentes de blanqueamiento dental adecuados incluyen peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos, y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de magnesio, peróxido de carbamida, y mezclas de los mismos. Peróxidos preferidos son peróxido de hidrógeno y de carbamida. Otros peróxidos adecuados incluyen peróxidos orgánicos, incluyendo pero sin limitarse a peróxidos de dialquilo tales como peróxido de t-butilo y 2,2 bis(t-butilperoxi)propano, peróxidos de diacilo tales como peróxido de benzoílo y peróxido de acetilo, perésteres tales como perbenzoato de t-butilo y per-2-ethylhexanoato de t-butilo, perdicarbonatos tales como peroxidicarbonato de dicetilo y peroxidicarbonato 50 de diciclohexilo, peróxidos de cetona tales como peróxido de ciclohexanona y peróxido de metiletilcetona, e hidroperóxidos tales como hidroperóxido de cumeno e hidroperóxido de terc-butilo. El agente de blanqueamiento es preferiblemente un peróxido, tal como peróxido de hidrógeno o peróxido de carbamida, y lo más preferiblemente es peróxido de hidrógeno.
- 55 Los cloritos metálicos adecuados incluyen clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito de sodio y clorito de potasio; hipoclorito y dióxido de cloro. El clorito preferido es clorito de sodio.
- 60 En otra realización, el agente farmacéuticamente activo puede ser, por ejemplo, un analgésico/antiinflamatorio no esteroideo; agentes antiinflamatorios esteroideos; anestésicos locales; bactericidas/desinfectantes; antibióticos; antifúngicos; agentes de desensibilización dental; agentes anticaries de fluoruro; agentes antisarro; enzimas que inhiben la formación de placa, sarro o caries dental; agentes abrasivos tales como pirofosfatos; quelantes de metales tal como la sal de tetrasodio del ácido etilendiaminotetraacético; antioxidantes tales como hidroxianisol butilado; hidroxitolueno butilado; complementos nutricionales para la administración local en los dientes y tejido circundante; etcétera.
- 65 Los agentes analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos adecuados incluyen paracetamol; salicilato de metilo;

salicilato de monoglicol; aspirina; ácido mefenámico; ácido flufenámico; indometacina; diclofenaco; alclofenaco; diclofenaco sódico; ibuprofeno; flurbiprofeno; fentizaco; bufexamaco; piroxicam; fenilbutazona; oxifenbutazona; clofezona; pentazocina; mepirizol; y clorhidrato de tiaramida.

5 Los agentes antiinflamatorios esteroideos adecuados incluyen hidrocortisona; prednisolona; dexametasona; acetónido de triamcinolona; acetónido de fluocinolona; acetato de hidrocortisona; acetato de prednisolona; metilprednisolona; acetato de dexametasona; betametasona; valerato de betametasona; flumetasona; flourometolona; budesonida; y dipropionato de beclometasona.

10 Los anestésicos locales adecuados incluyen clorhidrato de dibucaína; dibucaína; clorhidrato de lidocaína; lidocaína; benzocaína; clorhidrato de éster 2-(dietilamino)etílico del ácido p-butilaminobenzoico; clorhidrato de procaína; clorhidrato de tetracaína; clorhidrato de cloroprocaína; clorhidrato de oxiprocaína; mepivacaína; clorhidrato de cocaína; y clorhidrato de piperocaína.

15 Los bactericidas/desinfectantes adecuados incluyen timerosol; fenol; timol; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; clorhexidina; yoduro de povidona; cloruro de 31-cetilpiridinio; eugenol y bromuro de trimetilamonio.

Los antibióticos adecuados incluyen penicilina; meticilina; oxacilina; cefalotina; cefaloridina; eritromicina; lincomicina; tetraciclina; clortetraciclina; oxitetraciclina; metaciclina; cloranfenicol; kanamicina; estreptomicina; gentamicina; 20 bacitracina; y cicloserina. Los fármacos antifúngicos adecuados incluyen anfotericina; clotrimazol; nitrato de econazol; fluconazol; griseofulvina; itraconazol; ketoconazol; miconazol; nistatina; clorhidrato de terbinafina; ácido undecenoico; y undecenoato de zinc.

25 Los agentes de desensibilización dental adecuados incluyen nitrato de potasio y cloruro de estroncio. Los agentes anticaries de fluoruro adecuados incluyen fluoruro de sodio, fluoruro de potasio y fluoruro de amonio.

Agentes de blanqueamiento adicionales incluyen agentes antisarro, incluyendo fosfatos tales como pirofosfatos, polifosfatos, polifosfonatos (por ejemplo, etano-1-hidroxi-1,1-difosfonato, 1-azacicloheptano-1,1-difosfonato y alquildifosfonatos lineales), y sales de los mismos; ácidos carboxílicos lineales; y citrato de sodio y zinc; y mezclas 30 de los mismos. Sales de pirofosfato preferidas son las sales de pirofosfato de di-metal alcalino, sales de pirofosfato de tetra-metal alcalino; y las formas hidratadas y no hidratadas de dihidrogenopirofosfato de disodio ($Na_2H_2P_2O_7$), pirofosfato de tetrasodio ($Na_4P_2O_7$) y pirofosfato de tetrapotasio ($K_4P_2O_7$). Las sales de pirofosfato se describen con más detalle en Kirk & Othmer, Encyclopedia of Clinical Technology, tercera edición, volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982). Opcionalmente, los agentes de blanqueamiento también pueden incluir agentes de disolución del sarro tales como betáinas, óxidos de amina y compuestos cuaternarios, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 6.315.991 concedida a Zofchak.

40 Los agentes enzimáticos que actuarían para inhibir la formación de placa, sarro o caries dental también serían útiles en las composiciones. Los agentes enzimáticos pueden almacenarse junto con el agente de blanqueamiento, o pueden situarse en una capa diferente dentro de un sistema de múltiples capas tal como se describe en el presente documento. Las enzimas adecuadas incluyen: proteasas que descomponen las proteínas salivales que se absorben sobre la superficie dental y forman la película, o primera capa de placa; lipasas que destruyen bacterias lisando proteínas y lípidos que forman el componente estructural de las paredes y membranas de las células bacterianas; 45 dextranasas, glucanohidrolasas, endoglicosidasas y mucinasas que descomponen la estructura esquelética bacteriana que forma una matriz para la adhesión bacteriana a los dientes; y amilasas que impiden el desarrollo de sarro descomponiendo el complejo de hidrato de carbono-proteína que se une a calcio. Las enzimas preferidas incluyen cualquiera de las proteasas; dextranasas; glucanohidrolasas; endoglicosidasas; amilasas; mutanasas; lipasas; mucinasas disponibles comercialmente; y mezclas compatibles de las mismas. En algunas realizaciones, puede utilizarse un agente de blanqueamiento enzimático.

50 Opcionalmente, un agente de blanqueamiento enzimático es una peroxidasa de manera que se genera peróxido *in situ*. Cuando se incorpora un agente antiplaca o de blanqueamiento enzimático en la composición, la composición debe ser tal que la enzima se mantenga en su forma activa, por ejemplo, el pH debe ser aproximadamente neutro, y el peróxido puede omitirse o estar contenido en una capa independiente.

55 Los complementos nutricionales adecuados para la administración local a los dientes y tejido circundante incluyen vitaminas (por ejemplo, vitaminas C y D, tiamina, riboflavina, pantotenato de calcio, niacina, ácido fólico, nicotinamida, piridoxina, cianocobalamina, ácido para-aminobenzoico y bioflavonoides); y minerales (por ejemplo, calcio, fósforo, fluoruro, zinc, manganeso y potasio); y mezclas de los mismos. Se dan a conocer vitaminas y minerales útiles en la presente invención en Drug Facts and Comparisons (servicio de información sobre fármacos en hojas sueltas), Wolters Kluer Company, St. Louis, Mo., 1997, págs. 3-17.

60 El producto también puede incluir cualquier agente cosméticamente activo. Tal como se utiliza en el presente documento, un “agente cosméticamente activo” incluye cualquier sustancia que puede liberarse desde el producto para efectuar un cambio deseado en el aspecto de los dientes o tejido circundante, o que confiere una característica socialmente deseable al usuario, tal como aliento fresco. Por ejemplo, un agente cosméticamente activo puede ser

un aerosol bucal o un agente que efectúa el blanqueamiento o la decoloración de los dientes. Reconociendo que en algunas culturas o en determinados segmentos de la sociedad occidental, la coloración de los dientes puede ser significativa o deseable, el agente cosméticamente activo también puede ser cualquier agente que confiere un color o tono a los dientes.

- 5 Pueden incluirse agentes de blanqueamiento adicionales en el producto. Por ejemplo, también pueden estar presentes tensioactivos tales como detergentes, y funcionarán junto con los agentes de blanqueamiento descritos anteriormente para proporcionar un aspecto más brillante a los dientes.
- 10 En cualquiera de estas realizaciones, una composición de blanqueamiento dental de la invención incluye preferiblemente un peróxido para blanquear los dientes, y también puede incluir aditivos convencionales tales como cargas, conservantes, reguladores del pH, ablandadores, espesantes, colorantes, pigmentos, tintes, partículas de refracción, estabilizadores, agentes de endurecimiento, agentes farmacéuticos, agentes aromatizantes o aerosoles bucales y mejoradores de la permeación. En aquellas realizaciones en las que va a reducirse o eliminarse la adhesión, también pueden utilizarse agentes antipegajosidad convencionales. Estos aditivos, y las cantidades de los mismos, se seleccionan de tal manera que no interfieran significativamente con las propiedades físicas y químicas deseadas de la composición de blanqueamiento dental, o interfieran con la administración del agente de blanqueamiento dental, pueden incluirse en la composición. Tales componentes adicionales incluyen compuestos colorantes; aditivos alimentarios, aromatizantes, edulcorantes y conservantes.
- 15

20 E. OTROS COMPONENTES

Puede incluirse cualquier aditivo alimentario o aromatizante natural o sintético, tal como los descritos en Chemicals Used in Food Processing, n.º de pub. 1274, National Academy of Sciences, páginas 63-258, en los productos de la invención. Los aromatizantes adecuados incluyen gaulteria, menta piperita, hierbabuena, mentol, aromas frutales, vainilla, canela, especias, aceites aromatizantes y oleoresinas, tal como se conoce en la técnica, así como combinaciones de los mismos. La cantidad de aromatizante empleado es normalmente una cuestión de preferencias, sometida a factores tales como el tipo de aroma, el aroma individual y la intensidad deseada. Preferiblemente, el producto comprende desde aproximadamente el 0,1 hasta el 5% en peso de aromatizante.

30 Los edulcorantes útiles en la presente invención incluyen sacarosa, fructosa, aspartamo, xilitol y sacarina. Preferiblemente, el producto comprende edulcorantes en una cantidad de desde aproximadamente el 0,001 hasta el 5,0% en peso.

35 El sustrato adecuado puede ser translúcido de modo que la composición es discreta cuando se lleva puesta. Sin embargo, el sustrato o la composición puede colorearse opcionalmente, de modo que la composición se vea fácilmente cuando se lleva puesta. Preferiblemente, si se desea coloración, el color estará presente en el sustrato. Por ejemplo, el sustrato puede colorearse con colores brillantes o vibrantes que un consumidor puede encontrar agradables. El sustrato puede comprender, por tanto, un compuesto de coloreado, tal como, por ejemplo, un tinte, pigmento o sustancia que puede conferir color cuando se añade al material que forma el sustrato.

40 Por ejemplo, los compuestos de coloreado del tipo utilizado comúnmente con un alimento, fármacos, o cosméticos en relación con el cuerpo humano, especialmente aditivos de color permitidos para su uso en alimentos que se clasifican como "certificable" o "exentos de certificación," pueden utilizarse para dar color al sustrato. Los compuestos de coloreado utilizados para dar color al sustrato pueden derivarse de fuentes naturales tales como plantas, minerales o animales, o pueden ser homólogos artificiales de derivados naturales.

45 Los compuestos de coloreado certificados en la actualidad según la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos para su uso en alimentos y fármacos ingeridos incluyen tintes tales como rojo FD&C n.º 3 (sal de sodio de tetrayodofluoresceína); rojo para alimentos 17 (sal de disodio del ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil)azo]-2-naftalenosulgónico); amarillo para alimentos 13 (sal de sodio de una mezcla de los ácidos mono y disulfónico de quinoftalona o 2-(2-quinolil)indanodiona); amarillo FD&C n.º 5 (sal de sodio del ácido 4-p-sulfafenilazo-1-p-sulfofenil-5-hidroxipirazol-3-carboxílico); amarillo FD&C n.º 6 (sal de sodio de p-sulfofenilazo-B-naftol-6-monosulfonato); verde FD&C n.º 3 (sal de disodio de 4-[(4-(N-etyl-p-sulfobencilamino)-fenil)-(4-hidroxi-2-sulfoniofenil)-metilen]-[1-(N-etyl-N-p-sulfobencil)-3,5-ciclohexadienimina]); verde FD&C n.º 1 (sal de disodio de anhidrita del ácido dibencildietildiaminotifenilcarbinol-trisulfónico); azul FD&C n.º 2 (sal de sodio del ácido disulfónico de indigotina); rojo FD&C n.º 40; naranja B; y rojo cítrico n.º 2; y combinaciones de los mismos en diversas proporciones.

50 60 Los compuestos de coloreado exentos de la certificación de la FDA incluyen extracto de anato; beta-apo-8'-carotenol; betacaroteno; remolacha en polvo; cantaxantina; color caramelo; aceite de zanahoria; extracto de cochinilla (carmín); harina de semilla de algodón tostada, parcialmente desgrasada, cocida; gluconato ferroso; zumo de frutas; extracto de color de uva; extracto de piel de uva (enocianina); pimentón; oleoresina de pimentón; riboflavina; azafrán; cúrcuma; oleoresina de cúrcuma; zumo de hortalizas; y combinaciones de los mismos en diversas proporciones.

La forma del compuesto de coloreado para su uso en el producto incluye preferiblemente aditivos en forma de tinte, pero también puede incluir formas de laca que son compatibles con el material que comprende el sustrato. Pueden utilizarse tintes solubles en agua, proporcionados en forma de polvos, gránulos, líquidos u otras formas para fines especiales, según el presente método. Preferiblemente, la "laca", o forma insoluble en agua del tinte, se utiliza para colorear el sustrato. Por ejemplo, si va a utilizarse una suspensión de un compuesto de coloreado, puede emplearse un aditivo en forma de laca. Las lacas de tinte insolubles en agua adecuadas preparadas mediante extensión de sales de calcio o aluminio de tintes FD&C sobre alúmina incluyen laca de verde FD&C n.º 1, laca de azul FD&C n.º 2, laca de FD&C R&D n.º 30 y laca de amarillo FD&C n.º 15.

- 5 10 Otros compuestos de coloreado adecuados incluyen pigmentos inorgánicos insolubles en agua, no tóxicos tales como dióxido de titanio; verdes de óxido de cromo; rosas y azules ultramarinos; y óxidos férricos. Tales pigmentos tienen preferiblemente un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 250 a aproximadamente 500 micrómetros.
- 15 20 La concentración el compuesto de coloreado en el sustrato es preferiblemente de desde aproximadamente el 0,05 hasta el 10% en peso, y es más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,1 hasta el 5% en peso.

Puede estar presente más de un compuesto de coloreado en el sustrato, de modo que se confieren múltiples colores al mismo. Estos múltiples colores pueden tener un patrón en franjas, puntos, espirales, o cualquier otro diseño que un consumidor pueda encontrar agradable. El compuesto de coloreado también puede utilizarse con otras sustancias de mejora del aspecto tales como partículas de purpurina.

25 30 También pueden incorporarse ventajosamente cargas absorbentes para controlar el grado de hidratación cuando el adhesivo está sobre la superficie del diente. Tales cargas pueden incluir celulosa microcrystalina, talco, lactosa, caolín, manitol, sílice coloidal, alúmina, óxido de zinc, óxido de titanio oxide, silicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, almidón hidrófobo, sulfato de calcio, estearato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dihidratado, arcillas tales como laponita, materiales de algodón y papel tejidos y no tejidos. Otras cargas adecuadas son inertes, es decir, sustancialmente no adsorbentes, e incluyen, por ejemplo, polietilenos, polipropilenos, copolímeros de poliuretano-políésteramida, poliésteres y copolímeros de poliéster, nailon y rayón. Una carga preferida es sílice coloidal, por ejemplo, Cab-O-Sil® (Cabot Corporation, Boston, MA).

- 35 40 Los conservantes incluyen, a modo de ejemplo, p-cloro-m-cresol, alcohol feniletílico, alcohol fenoxietílico, clorobutanol, éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico, éster propílico del ácido 4-hidroxibenzoico, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, diacetato o gluconato de clorohecidina, etanol y propilenglicol.
- 45 Los compuestos útiles como reguladores del pH incluyen, pero no se limitan a, tampones glicerol, tampones citrato, tampones borato, tampones fosfato o tampones ácido cítrico-fosfato también pueden incluirse de modo que se garantice que el pH de la composición de hidrogel es compatible con el del entorno de la boca y no se lixiviarnán minerales de la superficie de los dientes. Con el fin de optimizar el blanqueamiento sin desmineralización de los dientes, pueden incluirse sales de calcio y/o fluoruro en la composición.

50 55 Los ablandadores adecuados incluyen ésteres del ácido cítrico, tales como citrato de trietilo o citrato de acetiltrietilo, ésteres del ácido tartárico tales como tartrato de dibutilo, ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol y triacetato de glicerol; ésteres del ácido ftálico, tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dietilo; y/o tensioactivos hidrófilos, preferiblemente tensioactivos no iónicos hidrófilos, tales como, por ejemplo, ésteres parciales de ácidos grasos de azúcares, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, éteres de alcoholes grasos de polietilenglicol y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol-sorbitano.

60 65 Espesantes preferidos en el presente documento son compuestos que se producen de manera natural o derivados de los mismos, e incluyen, a modo de ejemplo: colágeno; galactomananos; almidones; derivados e hidrolizados de almidón; derivados de celulosa tales como metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmelcelulosa; ácidos sílicos coloidales; y azúcares tales como lactosa, sacarosa, fructosa y glucosa. También pueden utilizarse espesantes sintéticos tales como poli(alcohol vinílico), copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, polietilenglicoles y polipropilenglicoles.

70 75 El sustrato también puede incrustarse o decorarse con elementos decorativos tales como cuentas, piedras preciosas de imitación o similares, siempre que estos elementos no interfieran con las propiedades viscoelásticas del sustrato requeridas para la deformación adecuada de la composición sobre los dientes, tal como se describió anteriormente. El sustrato también puede tener letras, palabras o imágenes diseñadas para ser agradables o atractivas para un consumidor.

F. ELEMENTO DE SOPORTE EROSIONABLE

80 85 El elemento de soporte erosionable se compone de una composición de polímero que se erosiona en un entorno húmedo a una velocidad más lenta que el hidrogel y es sustancialmente no pegajoso. Existen numerosos materiales que pueden utilizarse para el elemento de soporte, e incluyen, a modo de ejemplo, y sin limitación, polímeros de

acrilato, polímeros derivados de celulosa, ésteres de celulosa, almidones, ácido algínico, alginatos, poliaminoácidos. Las combinaciones, es decir, mezclas de cualquiera de estos polímeros diferentes también pueden servir como material del elemento de soporte.

- 5 El hidrogel se erosiona en más de 1 segundo a 24 horas tras la colocación en un entorno húmedo, y en una realización el hidrogel se erosiona de aproximadamente 10 segundos a 8 horas tras la colocación. El elemento de soporte erosionable, en una realización, se erosiona de aproximadamente 12 a 24 tras haberse erosionado el hidrogel, mientras que en otra realización el elemento de soporte se erosiona en el plazo de aproximadamente 12 horas tras haberse erosionado el hidrogel. El material del elemento de soporte erosionable puede seleccionarse de modo que se erosione a una velocidad ligeramente más lenta o aproximadamente igual (por ejemplo, cuando ambos se erosionan en el plazo de aproximadamente 24 horas), pero se selecciona preferiblemente de modo que se erosione a una velocidad más lenta que la composición de hidrogel, cuando se utiliza. En una realización, el elemento de soporte erosionable se erosiona al menos aproximadamente el 200% más lento que el hidrogel, en otra realización, el elemento de soporte se erosiona al menos aproximadamente el 100% más lento, en una realización diferente, el elemento de soporte se erosiona al menos aproximadamente el 50% más lento, y aún en otra realización, el elemento de soporte se erosiona al menos aproximadamente el 25% más lento que el hidrogel.

Se describen polímeros de acrilato adecuados anteriormente como polímeros hinchables en agua, insolubles en agua, e incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, polímeros formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, y/o otros monómeros de vinilo. Polímeros de acrilato preferidos son los copolímeros Eudragit® (copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo), tales como los copolímeros E, L, S, RL, RS y NE de la serie Eudragit®. Tal como se indicó anteriormente, estos polímeros Eudragit también encuentran utilidad como el componente de polímero hinchable en agua, insoluble en agua del hidrogel. Puesto que los polímeros Eudragit están disponibles en diferentes calidades con características de solubilidad y permeabilidad dependientes del pH variables, la calidad utilizada para el elemento de soporte erosionable puede seleccionarse para que presente una menor solubilidad en comparación con la calidad utilizada en el hidrogel. Por ejemplo, si se selecciona L 100-55 para su uso en el hidrogel, puede utilizarse Eudragit L 100 en el elemento de soporte; si se utiliza Eudragit L 100 en el hidrogel, podría utilizarse Eudragit S 100 en el elemento de soporte; etcétera. Además, pueden utilizarse mezclas de polímeros Eudragit o mezclas de polímeros Eudragit con otros polímeros y excipientes (por ejemplo, agentes tamponantes, moduladores del pH) para adaptar la velocidad de erosión del elemento de soporte con relación al hidrogel.

Los polímeros derivados de celulosa adecuados incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, celulosa hidratada (celofán), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmethylcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC), y carboximetilcelulosa sódica (Na-CMC). Celulosas preferidas son celulosa hidratada, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y mezclas de las mismas.

Se describen ésteres de celulosa adecuados anteriormente como polímeros hinchables en agua, insolubles en agua, e incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, acetato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, propionato-butirato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, y mezclas, polímeros y copolímeros de los mismos. Los copolímeros de éster de celulosa a modo de ejemplo incluyen acetato-butirato de celulosa y acetato-propionato de celulosa. Ésteres de celulosa preferidos son acetato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, propionato de celulosa, butirato de celulosa, propionato-butirato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato-butirato de celulosa y acetato-propionato de celulosa y mezclas de los mismos.

Los almidones adecuados incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, acetato de almidón de patata, almidón de maíz, etc. (por ejemplo, almidones Clearam® vendidos por Roquette), y mezclas de los mismos.

50 Los alginatos adecuados incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, alginato de calcio, etcétera, así como mezclas de los mismos.

55 Los poliaminoácidos adecuados incluyen a modo de ejemplo y sin limitación, polilisina, poliglicina, polialanina, protamina, etcétera, así como mezclas de los mismos.

60 Se entiende que cualquiera de los agentes activos y otros componentes descritos en relación a la composición de hidrogel también pueden estar presentes en el elemento de soporte. Por ejemplo, el hidrogel puede contener un agente activo que se libera sobre una superficie dental o mucosa bucal, mientras que el elemento de soporte puede cargarse con un aromatizante, que se libera en la cavidad bucal.

IV. PROCESOS DE FABRICACIÓN

65 Las composiciones de hidrogel de la invención pueden extrudirse generalmente en estado fundido, y por tanto pueden prepararse utilizando un proceso de mezclado y extrusión sencillo. Los componentes de la composición se pesan y luego se mezclan, por ejemplo utilizando una mezcladora Brabender o Baker Perkins, generalmente aunque

no necesariamente a una temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 90 a 140°C. Pueden añadirse disolventes o agua, si se desea. Puede extrudirse la composición resultante en una extrusora individual o doble, o granularse. Alternativamente, los componentes de la composición de hidrogel pueden fundirse de una vez, y luego mezclarse antes de la extrusión. La composición de hidrogel puede extrudirse directamente sobre el elemento de soporte erosionable. En primer lugar la composición de hidrogel también puede extrudirse; y luego presionarse contra el elemento de soporte o laminarse en el elemento de soporte. También puede incluirse un revestimiento desprendible. El grosor de la película que contiene hidrogel resultante, para la mayoría de los fines, estará en el intervalo de aproximadamente 0,050 a 0,80 mm, más habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,37 a 0,47 mm.

10 Alternativamente, las composiciones pueden prepararse mediante colada en disolución, mezclando los componentes de la composición en un disolvente adecuado, por ejemplo, un disolvente volátil tal como acetato de etilo, o alcanoles inferiores (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico, etc.) se prefieren particularmente, a una concentración normalmente en el intervalo de aproximadamente el 35 al 60% p/v. Se cuela la disolución sobre el elemento de soporte erosionable o revestimiento desprendible, como anteriormente. Tanto el mezclado como la colada se llevan a cabo preferiblemente a una temperatura ambiental. El elemento de soporte recubierto con la película se calienta entonces en horno a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 a 100°C, de manera óptima de aproximadamente 90°C, durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente una a cuatro horas, de manera óptima de aproximadamente dos horas. Por consiguiente, una realización de la invención es un método para preparar una película de hidrogel adecuada para su incorporación en un producto de la invención, que implica las siguientes etapas: preparar una disolución de un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, un polímero hidrófilo, y un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo, en un disolvente; depositar una capa de la disolución sobre un elemento de soporte erosionable para proporcionar un recubrimiento sobre el mismo; y calentar el elemento de soporte recubierto hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80 a 100°C durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1 a 4 horas, proporcionando de ese modo una película de hidrogel sobre el elemento de soporte.

30 Cuando se desean composiciones de hidrogel pegajosas, la colada en disolución es el proceso preferido, para la preparación de composiciones sustancialmente no pegajosas, se prefiere la extrusión en estado fundido. Pueden utilizarse técnicas o bien de extrusión en estado fundido o bien de colada en disolución para preparar composiciones translúcidas, aunque normalmente se prefiere la colada en disolución para estas realizaciones. Por consiguiente, otra realización de la invención es un método de formación de una composición que se compone de una fase hidrófila continua, que implica las siguientes etapas: procesar en estado fundido a través de una extrusora una mezcla de un polímero hinchable en agua, insoluble en agua, un polímero hidrófilo y un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo, para formar una composición extrudida; extrudir la composición como una película de grosor deseado sobre un elemento de soporte erosionable adecuado; y, cuando se enfriá, y cargar la película con una disolución acuosa del agente activo tal como un peróxido para obtener una concentración de agente de blanqueamiento de desde aproximadamente el 1 hasta el 20% en peso.

40 La invención también contempla disponer de un sistema de múltiples capas que incluye una o más capas de más hidrogel o distintas a hidrogel adicionales. Por ejemplo, puede ser deseable incluir agentes activos adicionales que pueden no ser compatibles con el agente activo primario durante el almacenamiento. De esta manera, una capa puede ser la capa de hidrogel que contiene agente activo primario y la(s) otra(s) capa(s) puede(n) contener agentes activos adicionales. Estas otras capas pueden estar compuestas por la composición de hidrogel descrita en el presente documento, o cualquier otra formulación biocompatible conocida en la técnica (por ejemplo, polisobutileno, dimetilsiloxano, etileno-acetato de vinilo, poli(acetato de vinilo), acetato, butirato, propionato de celulosa, etilcelulosa y acrilatos insolubles en agua). Además, dependiendo de la ordenación de las capas, puede desearse disponer de una capa pegajosa, por ejemplo, la capa que va a situarse directamente sobre los dientes, y una capa no pegajosa, por ejemplo, la capa externa que se sitúa más cerca de los labios. Otra ventaja de disponer del sistema de múltiples capas es que puede variarse la proporción de polímeros utilizados en la capa más externa para lograr una capa no pegajosa de modo que se evite tener que incluir una capa de soporte independiente en el producto.

55 En una realización, la composición comprende: un elemento de soporte erosionable externo que sirve como la superficie externa de la composición tras la aplicación al diente, tejido bucal o superficie mucosa; una capa adhesiva de contacto con la superficie adherida a la misma, que será generalmente una composición adhesiva de la invención, que contiene opcionalmente agentes activos adicionales; y un revestimiento desprendible retirable. Tras la retirada de un revestimiento desprendible, por ejemplo, la composición se aplica a la superficie, por ejemplo, los dientes, que van a tratarse, y se coloca sobre la superficie de modo que la capa de contacto con la superficie bucal está en contacto con los dientes u otra superficie bucal. En otra realización, la composición se envasa sin un revestimiento desprendible. Por consiguiente, una vez que se retira del envase, la composición está lista para aplicarse a la superficie bucal.

65 La composición de hidrogel-elemento de soporte erosionable puede comprender una capa de sustrato adicional, que puede servir como el elemento estructural primario y proporcionar soporte a la composición, o bien durante la fabricación o bien durante el uso. El material utilizado para el sustrato debe ser inerte y no tener la capacidad de

- absorber la composición de hidrogel-elemento de soporte erosionable. Además, el material utilizado para el sustrato debe permitir que el dispositivo siga los contornos de los dientes u otra superficie corporal y se lleve puesto de forma cómoda en la boca sin rozar o irritar de otro modo los labios o la lengua. Ejemplos de materiales útiles para el sustrato son poliésteres, polietileno, polipropileno, poliuretanos y poliéteramidas. El sustrato está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 15 micrómetros a aproximadamente 250 micrómetros de grosor, y puede, si se desea, pigmentarse, metalizarse o dotarse de un acabado mate adecuado para la escritura.
- 5 En una realización, el sustrato es preferiblemente aunque no necesariamente oclusivo (es decir, no "transpirable"), y no permite que ningún agente activo en la composición se escape a través de la capa, y entre en contacto con las membranas mucosas de la boca y las encías. Cuando está lista para su uso, la composición se humedece previamente de modo que se aumenta la pegajosidad y la composición se adherirá a los dientes. Una ventaja de esta realización es que el agente activo no puede escapar sustancialmente a través del sustrato y provocar irritación en aquellos individuos sensibles al agente activo o a cualquier sabor o sensación desagradable.
- 10 15 Otros materiales de sustrato adecuados pueden ser materiales no poliméricos tales como ceras (por ejemplo, ceras microcristalinas o de parafina) o un material laminado de cera/espuma. Las ceras de parafina son hidrocarburos de cadena lineal de bajo peso molecular, con puntos de fusión de aproximadamente 48-75°C y pesos moleculares de aproximadamente 300-1400 g/mol, y se preparan normalmente mediante la síntesis de Fischer-Tropsch. Las ceras microcristalinas son flexibles y de aspecto similar al amorfo y tienden a tener una mayor resistencia a la tracción y un menor tamaño de cristal que las ceras de parafina. Las ceras microcristalinas tienen normalmente puntos de fusión de aproximadamente 60-95°C y pesos moleculares de aproximadamente 580-700 g/mol, y contienen predominantemente hidrocarburos de cadena ramificada y algunos compuestos de tipo anillo, aunque pueden estar presentes hidrocarburos de cadena lineal. El material del sustrato también puede ser una espuma de células abiertas tal como una espuma de poliuretano, poliestireno o polietileno.
- 20 25 Alternativamente, en otra realización, el sustrato es no oclusivo, y por tanto puede hidratarse completamente *in situ*, en su posición sobre los dientes u otra superficie corporal.
- 30 35 El revestimiento desprendible es un elemento desechable que sirve para proteger el sistema antes de la aplicación. El revestimiento desprendible debe formarse a partir de un material impermeable al agente activo y la composición de hidrogel, y que se separa fácilmente del adhesivo de contacto. Los revestimientos desprendibles se tratan normalmente con silicona o fluorocarbonos, y se preparan comúnmente a partir de poliésteres y poli(tereftalato de etileno).
- 40 45 Una composición preferida se prepara normalmente utilizando un polímero de acrilato como el polímero insoluble en agua, hinchable en agua; y una mezcla de polivinilpirrolidona y polietilenglicol como la mezcla de un polímero hidrófilo con un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo. Puede fabricarse una película adhesiva de la composición mediante fusión térmica y mezclado de los componentes anteriores juntos a temperaturas que oscilan entre aproximadamente 100 y 170°C. Se extruye la película hasta un grosor deseado sobre un sustrato adecuado. Alternativamente, los componentes pueden disolverse en un único disolvente o una mezcla de disolventes, y puede colarse la disolución sobre una película desprendible o de soporte. Entonces se evaporan los disolventes para obtener una película de hidrogel.
- 50 55 Un método de carga de la composición con el agente activo comprende disponer en capas un agente activo deseado, por ejemplo, un agente de blanqueamiento dental, en disolución acuosa sobre la superficie del hidrogel colocado sobre un sustrato adecuado, o colocar el agente activo directamente sobre el sustrato. El revestimiento desprendible se ensambla entonces encima de la composición, formando una estructura de intercalación, y la disolución que contiene el agente de blanqueamiento se absorbe en la composición debido a sus propiedades de poder hincharse en agua. Alternativamente, la composición dispuesta en capas sobre el sustrato sumergirse en una disolución que contiene la concentración deseada de agente de blanqueamiento, y la disolución absorberse en la composición. Midiendo la tasa de aumento de peso con la absorción del líquido, puede determinarse y controlarse la carga porcentual de la composición con el agente activo.
- 60 65 Otro enfoque con respecto a la carga del agente activo en la composición es añadir el agente activo como un sólido o como una disolución a la composición disuelta en disolvente. Entonces se cuela la mezcla como es habitual sobre un sustrato adecuado y se permite que se seque, aunque se deseé una menor temperatura de secado cuando se utiliza este método de carga. Las composiciones preparadas de esta manera pueden secarse a la temperatura ambiental durante un periodo de tiempo que oscila entre aproximadamente 1 hora y varios días.
- Un grosor de película típico es de desde aproximadamente 0,050 hasta 0,80 mm, preferiblemente de 0,25 a 0,50 mm. El grosor de la película no es crítico, y puede variarse según la concentración de agente de blanqueamiento incorporado en la película, la duración de tiempo en que va a exponerse la película a los dientes, el nivel de comodidad deseado por el usuario, y el grado de manchado que se desea rectificar.

V. MÉTODOS DE USO

- En la práctica, las composiciones pueden utilizarse simplemente retirando el producto de su envase, retirando un revestimiento desprendible (cuando esté incluido) y aplicando la capa adhesiva a los dientes que se desea blanquear (o colocarse en cualquier entorno corporal húmedo o superficie húmeda si va a utilizarse otra utilidad de la composición o si va a utilizarse otro agente activo). Los sistemas descritos en el presente documento pueden proporcionarse en una variedad de tamaños, de modo que la composición puede aplicarse a la totalidad o cualquier parte de un diente, a cualquier número de dientes de una vez, o a cualquier parte de la cavidad bucal u otra zona húmeda.
- El elemento de soporte puede formularse para ser oclusivo o impermeable al agente activo de modo que se reduzca o se impida el escape del agente activo, desde la composición, mientras que el usuario lleva puesta la composición durante la cantidad de tiempo deseada, es decir, la composición administrará el fármaco de manera unidireccional, por ejemplo, sólo hacia el tejido mucoso. Alternativamente, el elemento de soporte puede formularse para tener una permeabilidad predeterminada de modo que se proporcione una administración del fármaco bidireccional, por ejemplo, hacia la superficie mucosa así como hacia la cavidad bucal. El nivel de permeabilidad, es decir, su naturaleza selectiva, también puede utilizarse para controlar las velocidades de administración relativas hacia la superficie mucosa y la cavidad bucal.
- La composición puede mantenerse en la ubicación deseada durante tan poco tiempo como unos cuantos minutos, varias horas, todo el día o durante la noche, y luego retirarse cuando se ha logrado el grado de blanqueamiento deseado o el efecto terapéutico o cosmético deseado. Alternativamente, la composición puede dejarse en su sitio y permitir que se erosione por completo. Por consiguiente, en una realización de la invención, un método para blanquear los dientes pueden comprender simplemente aplicar la composición a los dientes que necesitan el blanqueamiento, mientras que en otra realización, el método puede comprender además retirar la composición cuando se ha logrado el grado de blanqueamiento deseado.
- Si se desea, puede proporcionarse una composición translúcida, y se lleva puesta sin ser discreta o perceptible para otros. El sistema también puede diseñarse sin un principio activo y encuentra utilidad como apósito protector para una superficie bucal, por ejemplo, como un apósito para heridas.
- La composición puede llevarse puesta durante un periodo de tiempo prolongado, pero normalmente se llevará puesta durante un periodo de tiempo predeterminado de desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 24 horas, tras lo cual puede retirarse la composición o se habrá eliminado por erosión. Para aplicaciones de blanqueamiento dental, un periodo de tiempo preferido es de desde aproximadamente 10 minutos hasta aproximadamente 8 horas (por ejemplo, durante la noche), siendo una realización preferida de 30 minutos a aproximadamente 1 hora. Para otros agentes activos, un tiempo terapéutica o cosmeceúticamente eficaz puede determinarse fácilmente basándose en el agente activo que esté utilizándose así como el estado que esté tratándose.
- En una realización, el hidrogel es un sólido y se une al elemento de soporte durante la fabricación. Por consiguiente, la composición se aplica en una única etapa. Alternativamente, el hidrogel puede no ser un sólido y fabricarse y envasarse de manera separada del elemento de soporte. En ese caso, en primer lugar se aplica el hidrogel por el usuario, seguido por la aplicación por el usuario del elemento de soporte a la superficie externa del hidrogel. En cualquier realización, el usuario puede formar la composición alrededor de los dientes superiores o inferiores u otro tejido bucal aplicando una presión manual normal al elemento de soporte con las yemas de los dedos y los pulgares, opcionalmente humedeciendo ligeramente la composición o la superficie corporal antes de la aplicación. Suponiendo que el área superficial de la yema del pulgar o un dedo de un adulto medio es de aproximadamente un centímetro cuadrado, la presión normal generada por las yemas de los dedos y los pulgares es de aproximadamente 100.000 a aproximadamente 150.000 Pascales (es decir, aproximadamente 3 libras o 1,36 kg) por centímetro cuadrado. Normalmente se aplica la presión a la composición mediante cada yema de los dedos y pulgares durante aproximadamente uno o dos segundos. Una vez que se retira la presión aplicada al elemento de soporte mediante las yemas de los dedos y pulgares, la composición sigue en forma de, y adherente a, la superficie de los dientes y tejido blando colindante sobre el que se formó.
- Cuando el usuario está listo para retirar la composición, la composición puede retirarse simplemente despegándola de la superficie de los dientes u otra superficie bucal o corporal. Si se desea, la composición puede volver a adherirse para un tiempo de tratamiento adicional. Cualquier residuo que queda es mínimo, y puede retirarse utilizando métodos de limpieza de los dientes o la cavidad bucal convencionales.
- En una realización de la invención, la composición es un sólido y es un adhesivo sensible a la presión y absorbe agua.
- La composición también puede aplicarse como una composición no sólida, por ejemplo aplicarse como un líquido o gel. Por ejemplo, el usuario puede extrudir la composición desde un tubo sobre un dedo para la aplicación a los dientes u otra superficie corporal, extrudir la composición desde un tubo directamente sobre los dientes, aplicar la

- composición por medio de un cepillo u otro aplicador, etcétera. El elemento de soporte erosionable puede aplicarse entonces como una etapa independiente tras aplicarse el líquido o gel. Tras la evaporación del disolvente, la composición de líquido o gel se seca para formar un gel o película de polímero de tipo matriz sobre la superficie corporal. En una realización de esta composición formadora de película de líquido o gel, el hidrogel contiene suficiente agua u otro disolvente para proporcionar una propiedad fluida. En otra realización de esta composición, los componentes de polímero de la composición de líquido o gel son solubles una mezcla de agua-etanol tanto a la temperatura ambiental como a temperaturas de refrigeración de aproximadamente 4°C, y son miscibles tras la evaporación del disolvente. Aún en otra realización de esta composición formadora de película de líquido o gel, la composición polimérica tiene una temperatura de disolución crítica inferior de aproximadamente 36°C en una mezcla de etanol-agua. La película resultante (tras la evaporación del disolvente) es preferiblemente insoluble o lentamente soluble en la saliva a la temperatura corporal de modo que proporcione un contacto duradero entre el peróxido de hidrógeno y el esmalte dental. Finalmente, el peróxido de hidrógeno debe ser estable tanto en la composición de líquido o gel, así como dentro de la película de polímero tras el secado.
- La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique de otro modo, técnicas convencionales de química de polímeros, fabricación de adhesivos y preparación de hidrogeles, que están dentro de la experiencia de la técnica. Tales técnicas se explican ampliamente en la bibliografía.
- Ha de entenderse que aunque se ha descrito la invención junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, la descripción anterior, así como los ejemplos que siguen, pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica a la que pertenece la invención.
- Se presentan los siguientes ejemplos de modo que se proporcione a los expertos habituales en la técnica una divulgación y descripción completa de cómo preparar y utilizar los compuestos de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperaturas, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura es en grados centígrados (°C), y la presión es o está cerca de la atmosférica.
- Se utilizan las siguientes abreviaturas y nombres comerciales en los ejemplos:

| | |
|-------------------|---|
| Eudragit L 100-55 | copolímero de ácido metacrílico (Rohm America Inc.) |
| Eudragit L 100 | copolímero de ácido metacrílico (Rohm America Inc.) |
| PEG | polietilenglicol 400 |
| PVP | polivinilpirrolidona Kollidon® 90 (BASF) |

Ejemplos

40 EJEMPLO 1

PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN SÓLIDA

Puede prepararse una realización de una composición para el blanqueamiento dental a partir de los siguientes componentes utilizando un proceso de extrusión en estado fundido:

| | |
|---|-------------|
| Eudragit L 100-55 | 9% en peso |
| PVP | 44% en peso |
| PEG | 22% en peso |
| Peróxido de hidrógeno | 6% en peso |
| Agua, estabilizadores, moduladores del pH | 19% en peso |

Se procesan en estado fundido los componentes en una extrusora de un solo husillo Brabender tal como sigue: en primer lugar se añade el Eudragit L 100-55 a la extrusora, seguido por PVP y PEG, a una temperatura de 100 a 150°C. Se extruye la composición hasta un grosor de 0,35 mm entre un revestimiento desprendible de poli(tereftalato de etileno) y un elemento de soporte erosionable compuesto por Eudragit S 100 con un plastificante apropiado si fuese necesario. Se añadió la disolución de peróxido de hidrógeno a la película extrudida.

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN NO SÓLIDA

Se prepara una composición para blanqueamiento dental a partir de los siguientes componentes:

| | | |
|----|-----------------------|---------------|
| | Aqua desionizada | 35,0% en peso |
| 5 | Etanol | 35,0% en peso |
| | Eudragit L 100-55 | 4,00% en peso |
| 10 | PEG | 1,00% en peso |
| | PVP | 7,00% en peso |
| | Peróxido de carbamida | 18,0% en peso |
| 15 | Citrato de sodio | 0,13% en peso |

Se mezcla la composición en una mezcladora de laboratorio de baja velocidad y alto par de torsión Cole-Parmer dotado de un impulsor recubierto con teflón (2 pulgadas de diámetro) tal como sigue. Se mezcla el agua desionizada con etanol, seguido por la adición de PEG. Entonces se añade el citrato de sodio en condiciones de agitación vigorosa. Se añade lentamente polvo de Eudragit L 100-55 (en un plazo de 2-5 min.) con agitación vigorosa (500-600 rpm). Tras aproximadamente 5-10 min. (no es necesario esperar hasta que se disuelva todo el Eudragit), se añade lentamente polvo de PVP (en un plazo de 5 min.). Se mantiene la alta velocidad de agitación a lo largo de 5-10 min. Se añadió polvo de peróxido de carbamida (en un plazo de 1-2 min.) y se agitó la mezcla para obtener una disolución homogénea (aproximadamente 30 minutos a 800-900 rpm). Entonces se almacena la disolución a lo largo de un periodo de 2-5 horas para dejar que se disipen las burbujas de aire.

Puede envasarse esta composición de blanqueamiento dental para su uso con un elemento de soporte erosionable de Eudragit RL 100.

30 EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN NO SÓLIDA

Se prepara una composición para blanqueamiento dental a partir de los siguientes componentes:

| | | |
|----|-----------------------|---------------|
| 35 | Aqua desionizada | 35,0% en peso |
| | Etanol | 35,0% en peso |
| 40 | Eudragit L 100-55 | 2,50% en peso |
| | PEG | 1,92% en peso |
| | PVP | 6,00% en peso |
| 45 | Peróxido de carbamida | 18,0% en peso |
| | Citrato de sodio | 0,08% en peso |
| 50 | Methocel A4C | 1,50% en peso |

Se mezcla la composición en una mezcladora de laboratorio de baja velocidad y alto par de torsión Cole-Parmer dotado de un impulsor recubierto con teflón (2 pulgadas de diámetro). Se mezcla el agua desionizada con etanol, seguido por la adición de PEG. Entonces se añade el citrato de sodio en condiciones de agitación vigorosa. Se añade lentamente polvo de Eudragit L 100-55 (en un plazo de 5 min.) con agitación vigorosa (500-600 rpm), seguido por la adición lenta (en un plazo de 5 min.) de polvo de Methocel A4C con agitación vigorosa (500-600 rpm). Tras aproximadamente 10 min., se añade lentamente polvo de PVP (en un plazo de 5 min.). Se mantiene la alta velocidad de agitación a lo largo de 5-10 min. Se añade polvo de peróxido de carbamida (en un plazo de 1-2 min.) y se agita la mezcla para obtener una disolución homogénea (aproximadamente 30-60 minutos a 500-800 rpm). Entonces se almacena la disolución a lo largo de un periodo de 2-5 horas para dejar que se disipen las burbujas de aire.

Puede envasarse esta composición de blanqueamiento dental para su uso con un elemento de soporte erosionable de Eudragit RS 100.

REIVINDICACIONES

1. Producto, que comprende:
 - 5 (a) un hidrogel que comprende:
 - (i) un polímero hinchable en agua, insoluble en agua,
 - (ii) una mezcla de un polímero hidrófilo con un oligómero complementario que puede unirse por enlaces de hidrógeno o electrostáticos al polímero hidrófilo, y
 - (iii) un agente activo opcional; y
 - 10 (b) un elemento de soporte, estando comprendido el elemento de soporte por una composición de polímero que comprende una composición de polímero hinchable en agua, insoluble en agua;
 - 15 en el que el hidrogel se erosiona en de 1 segundo a 24 horas en un entorno húmedo y el elemento de soporte se erosiona en un entorno húmedo a una velocidad más lenta que el hidrogel.
- 20 2. Producto según la reivindicación 1, en el que el polímero hinchable en agua, insoluble en agua del hidrogel es un éster de celulosa, ácido algínico o un polímero de acrilato.
- 25 3. Producto según la reivindicación 2, en el que el éster de celulosa está compuesto por al menos un polímero celulósico que contiene unidades de monómero de celulosa no esterificada, unidades de monómero de acetato de celulosa y o bien unidades de monómero de butirato de celulosa o bien unidades de monómero de propionato de celulosa.
- 30 4. Producto según la reivindicación 2, en el que el polímero de acrilato se selecciona de polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo o metacrilato de etilo.
- 35 5. Producto según la reivindicación 1, en el que el polímero hidrófilo se selecciona de poli(N-vinil-lactamas), poli(N-vinilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), polí(ácidos acrílicos), polí(ácidos metacrílicos), poli(alcohol vinílico), polivinilamina y copolímeros y mezclas de los mismos.
- 40 6. Producto según la reivindicación 1, en el que el oligómero complementario se selecciona de alcoholes polihidroxilados, alquilenglicos monoméricos y oligoméricos, polialquilenglicos, polialquilenglicos terminados en carboxilo, polialquilenglicos terminados en amino, éter alcoholes, alcanodioles y diácidos carbónicos.
- 45 7. Producto según la reivindicación 1, en el que el elemento de soporte está compuesto por un material seleccionado de polímeros de acrilato, polímeros derivados de celulosa, ésteres de celulosa, almidones, ácido algínico, alginatos, poliaminoácidos y combinaciones de los mismos.
8. Producto según la reivindicación 7, en el que el polímero de acrilato se selecciona de polímeros formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de etilo.
- 50 9. Producto según la reivindicación 1, en el que el polímero hinchable en agua, insoluble en agua del hidrogel y el componente de polímero hinchable en agua, insoluble en agua del elemento de soporte están compuestos por polímeros de acrilato, y el componente de polímero del polímero de acrilato del elemento de soporte tiene una solubilidad inferior que el polímero de acrilato hinchable en agua, insoluble en agua del hidrogel.
10. Producto según la reivindicación 1, en el que las cantidades relativas del polímero hinchable en agua, insoluble en agua, el polímero hidrófilo y el oligómero complementario se seleccionan para hacer que el hidrogel sea translúcido.
- 55 11. Producto según la reivindicación 1, en el que el hidrogel es un sólido, un líquido o un gel.
12. Producto según la reivindicación 11, que comprende el 0,1-60% en peso de un agente activo.
13. Producto según la reivindicación 11, en el que el hidrogel comprende el 1-20% en peso de polímero hinchable en agua, insoluble en agua.
- 60 14. Producto según la reivindicación 11, que comprende el 20-80% en peso de un polímero hidrófilo cuando el hidrogel es un sólido o el 1-40% en peso de un polímero hidrófilo cuando el hidrogel es un líquido o un gel.
- 65 15. Producto según la reivindicación 11, que comprende el 10-50% en peso de un oligómero complementario cuando el hidrogel es un sólido o el 0,1-20% en peso de un polímero hidrófilo cuando el hidrogel es un líquido o un

gel.

16. Producto según la reivindicación 1, en el que el hidrogel se erosiona de 10 segundos a 8 horas tras su colocación en un entorno húmedo.
5
17. Producto según la reivindicación 1, en el que el elemento de soporte se erosiona en el entorno húmedo de 12 a 24 horas tras haberse erosionado el hidrogel.
18. Producto según la reivindicación 1, en el que el elemento de soporte se erosiona al menos un 25% más lentamente que el hidrogel.
10
19. Producto según la reivindicación 1, en el que el hidrogel es un sólido y se une al elemento de soporte antes de su uso.
- 15 20. Producto según la reivindicación 1, en el que está presente el agente activo.
21. Producto según la reivindicación 20, en el que el elemento de soporte es impermeable al agente activo.
22. Producto según la reivindicación 20, en el que el elemento de soporte es selectivamente permeable al agente activo.
20
23. Producto según la reivindicación 20, en el que el agente activo es un agente blanqueante seleccionado del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos y combinaciones de los mismos.
25
24. Producto según la reivindicación 23, en el que el peróxido se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de magnesio, peróxido de carbamida, y mezclas de los mismos, o del grupo que consiste en peróxidos de dialquilo, peróxidos de diacilo, perésteres, percarbonatos, peróxidos de cetona e hidroperóxidos.
30
25. Producto según la reivindicación 23, en el que el clorito metálico se selecciona del grupo que consiste en clorito de calcio, clorito de bario, clorito de magnesio, clorito de litio, clorito de sodio, clorito de potasio, hipoclorito y dióxido de cloro.
35
26. Producto según la reivindicación 23, que comprende además un aromatizante o un edulcorante.
27. Método para blanquear dientes que comprende: aplicar el producto según la reivindicación 20 a dientes que necesitan blanqueamiento.
40
28. Método según la reivindicación 27, que comprende además retirar el producto cuando se ha logrado el grado de blanqueamiento deseado.
29. Método según la reivindicación 27, en el que el hidrogel es un sólido y se une al elemento de soporte, y en el que la etapa de aplicar comprende aplicar el producto en una única etapa.
45
30. Método según la reivindicación 27, en el que el producto incluye un revestimiento de liberación, y el revestimiento de liberación se retira antes de la aplicación del producto a los dientes.
31. Método según la reivindicación 27, en el que se logra el grado de blanqueamiento deseado tras un periodo de tiempo predeterminado de desde 10 minutos hasta 24 horas, o desde 10 minutos hasta 8 horas, o desde 30 minutos hasta 1 hora.
50
32. Producto según la reivindicación 20, utilizándose el producto como una preparación combinada para su uso en el blanqueamiento de dientes; en el que en uso se aplica el hidrogel a los dientes, y posteriormente se aplica el elemento de soporte al hidrogel.
55