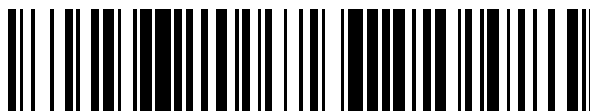


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 715**

51 Int. Cl.:

A61F 13/00 (2006.01)

C08L 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2004** **E 04752461 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 1633269**

54 Título: **Composiciones de hidrogel que demuestran separación de fases en contacto con medios acuosos**

30 Prioridad:

19.05.2003 US 442020

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.05.2015

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;
CLEARY, GARY W.;
MUDUMBA, SRI;
FELDSTEIN, MIKHAIL M. y
BAIRAMOV, DANIR F.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 536 715 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 que demuestran separación de fases en contacto con medios acuosos

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 apósitos o protectores y para administrar una amplia variedad de agentes activos a la piel y al tejido de la mucosa tal como la boca, incluyendo blanqueadores dentales.

10 Técnica anterior

La decoloración de los dientes ocurre muy a menudo en la sociedad, y se estima que se da en dos de cada tres adultos. La decoloración dental se considera un defecto o imperfección estética, y puede tener consecuencias negativas en la vida de la persona afectada, provocando cohibición e incluso inhibiendo sonreír. La decoloración de los dientes puede alterar o preocupar particularmente en situaciones y profesiones donde es esencial mostrar unos dientes blancos y limpios.

Un diente está comprendido de 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 blanco de opaco a translúcido o ligeramente blanquecino. Las manchas en los dientes surgen como resultado de exposición de compuestos tales como taninos y otros compuestos polifenólicos a los dientes. Estos compuestos quedan atrapados o unidos a la capa proteica en la superficie de los dientes, y pueden penetrar el esmalte e incluso la dentina. En ocasiones, las manchas pueden surgir de fuentes dentro del diente, tal como tetraciclina, que puede quedar depositada en el diente si se administra a un individuo cuando es joven.

Las manchas de la superficie normalmente pueden retirarse mediante una limpieza mecánica del diente. Sin embargo, el esmalte o dentina decolorado no es susceptible de métodos mecánicos de limpieza del diente, y se requieren métodos químicos, que pueden penetrar en la estructura del diente para retirar las manchas. Los tratamientos más eficaces para decoloración dental son composiciones que contienen un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno, que es capaz de reaccionar con las moléculas cromogénicas responsables de la decoloración y hacerles incluso incoloras o solubles en agua, o ambos.

En consecuencia, las composiciones de blanqueamiento dental generalmente se engloban en dos categorías: (1) geles, pastas o líquidos, incluyendo pastas dentales que se agitan mecánicamente en la superficie del diente manchado para efectuar la retirada de la mancha del diente por erosión abrasiva de las manchas en superficie; y (2) geles, pastas o líquidos que consiguen un efecto de blanqueamiento dental mediante un proceso químico mientras está en contacto con la superficie del diente manchada durante un periodo especificado, después del cual la formulación se retira. En algunos casos, un proceso químico auxiliar, que puede ser oxidativo o enzimático, complementa al proceso mecánico.

Algunas composiciones dentales tales como dentífricos, pastas de dientes, geles y polvos contienen oxígeno activo o agentes blanqueantes que liberan peróxido de hidrógeno. Tales agentes blanqueantes incluyen peróxidos, percarbonatos y perboratos de metales alcalinos y alcalinotérreos o compuestos complejos que contienen peróxido de hidrógeno. Asimismo, se sabe que las sales de peróxido de los metales alcalinos o alcalinotérreos son útiles para blanquear los dientes.

De los muchos peróxidos disponibles para el formulador de composiciones de blanqueamiento dental, se ha usado casi exclusivamente el peróxido de hidrógeno (y sus aductos o complejos en asociación, tales como peróxido de carbamida y percarbonato sódico). La química del peróxido de hidrógeno se conoce bien, aunque la naturaleza específica de sus interacciones con los cromógenos del diente se entiende en pequeña medida. Se cree que el peróxido de hidrógeno destruye los cromógenos del diente oxidando los enlaces insaturados carbono-carbono, carbono-oxígeno y carbono-nitrógeno encontrados en las moléculas de mancha, haciéndolas de esta manera incoloras o solubles.

Una clase de compuesto relacionado, los peroxiácidos, se han usado en detergentes para lavandería para blanquear eficazmente prendas de vestir, debido fundamentalmente a su estabilidad en solución y sus capacidades de unión específicas a ciertos tipos de moléculas de mancha. Se ha usado un número de peroxiácidos estables y sólidos, incluyendo ácido diperoxidodecanoico y la sal de magnesio del ácido monoperoxiftálico. Otros peroxiácidos, tales como ácido peroxiacético, están disponibles como soluciones que contienen una distribución de equilibrio de ácido acético, peróxido de hidrógeno, ácido peroxiacético y agua. Como alternativa, se formula un dador de peróxido, tal como perborato sódico o percarbonato sódico, junto con un precursor de peroxiácido. Tras el contacto con agua, el dador de peróxido libera peróxido de hidrógeno que después reacciona con el precursor de peroxiácido para formar el peroxiácido actual. Los ejemplos de peroxiácidos creados *in situ* incluyen ácido peroxiacético (de peróxido de hidrógeno y tetraacetiletilenediamina) y ácido peroxinonanoico (de peróxido de hidrógeno y nonanoiloxibenceno sulfonato).

Los peroxiácidos se han usado también en composiciones para el cuidado bucal para blanquear dientes manchados. La Patente de Estados Unidos N° 5.279.816 de Church et al. describe un método para blanquear dientes que comprende la aplicación de una composición que contiene ácido peroxiacético que tiene un pH ácido. El documento EP 545.594 A1 de 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, como alternativa, puede generarse *in situ* combinando una fuente de peróxido con un precursor de ácido peroxiacético durante su uso. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.302.375 de 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 usado más habitualmente es peróxido de carbamida ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$), denominado también peróxido de hidrógeno de urea, carbamida de peróxido de hidrógeno y perhidrol-urea. El peróxido de carbamida se ha usado por los facultativos dentales durante varias décadas como antiséptico bucal, y como blanqueante dental se observó un efecto secundario de tiempo de contacto prolongado. Las composiciones sin receta médica de peróxido de carbamida al 10 % están disponibles como GLY-OXIDE® de Marion Laboratories y PROXIGEL® de Reed and Carnrick, que son composiciones de baja viscosidad que deben mantenerse en una funda o recipiente similar para proporcionar contacto con los dientes. Un gel blanqueante que se puede mantener en una funda dental de ajuste cómodo en su posición durante un periodo de tiempo prolongado está disponible con la marca comercial OPALESCENCE® de Ultradent Products, Inc. in South Jordan, Utah.

Para que tales composiciones permanezcan en su sitio, las composiciones deben ser un líquido viscoso o un gel. El uso de fundas dentales requiere también que la funda se adapte para que sea cómoda y se ajuste de manera que la funda no ejerza presión o provoque irritación en los dientes o encías de una persona. Tales composiciones blanqueadoras necesariamente deben formularse para que sean suficientemente pegajosas y viscosas para resistir la dilución por la saliva.

En un método de blanqueamiento de los dientes de un individuo, un profesional dental construirá una funda de blanqueamiento dental hecha a medida para el paciente a partir de una impresión realizada de la dentición del paciente y prescribirá el uso de un gel oxidante que se dispensará en la funda blanqueante y se llevará de forma intermitente durante un periodo de aproximadamente 2 semanas a aproximadamente 6 meses, dependiendo de la intensidad de la mancha en el diente. Estas composiciones oxidantes, normalmente envasadas en pequeñas jeringas o tubos de plástico, se dispensan directamente por el paciente en la funda blanqueante de dientes hecha a medida, se mantiene en su sitio en la boca durante tiempos de contacto mayores de aproximadamente 60 minutos y en ocasiones tan largos como 8 a 12 horas. La lenta velocidad de blanqueamiento es consecuencia en gran parte de la propia naturaleza de las formulaciones, que se desarrollaron para mantener la estabilidad de la composición oxidante.

Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.368.576 de Jensen describe composiciones de blanqueamiento dental que se usan preferentemente con una funda, de manera que la composición se mantiene en su posición adyacente a las superficies del diente de la persona que se va a tratar. Estas composiciones se describen como un material de matriz pegajosa 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 de Estados Unidos N° 5.718.886 de Pellico describe una composición de blanqueamiento dental en forma de una composición en gel que contiene peróxido de carbamida dispersado en un vehículo gelatinoso anhidro, que incluye un poliol como un espesante, y goma de xantano.

Otro ejemplo más se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.419.905 de Hernández, 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 %), formulada en un gel que contiene entre el 0,5 y el 6 % en peso de un agente de gelificación apropiado.

Una composición de blanqueamiento dental que se adhiere a los dientes se describe en las Patente de Estados Unidos N° 5.989.569 y 6.045.811 de Dirksing. De acuerdo con estas patentes, el gel contiene un 30-85 % de glicerina o polietilenglicol, un 10-22 % del complejo urea/peróxido de hidrógeno, un 0-12 % de carboxipolimetileno, un 0-1 % de hidróxido sódico, un 0-100 % de trietanolamina (TEA), un 0-40 % de agua, un 0-1 % de aroma, un 0-15 % de citrato sódico y un 0-5 % de ácido etilendiaminatetraacético. El gel preferido de acuerdo con Dirksing tiene una viscosidad entre 200 y 1.000.000 cps a tasas de cizalla bajas (menores de uno l/segundo), y es suficientemente adhesivo como para obviar la necesidad de una funda.

Las composiciones de blanqueamiento dental actualmente disponibles tienen una desventaja significativa en tanto que provocan la sensibilización del diente en más del 50 % de los pacientes. La sensibilidad del diente puede ser el resultado del movimiento de fluido a través de los túbulos dentinarios, que se detecta por las terminaciones nerviosas en el diente, debido a la presencia de glicerina, propilenglicol y polietilenglicol en estas composiciones. Esto puede dar como resultado cantidades variables de sensibilidad del diente después de la exposición del diente a calor, frío, sustancias demasiado dulces y otros agentes causantes.

Una exposición prolongada de los dientes a composiciones blanqueantes, como se practica actualmente, tiene un número de efectos adversos además del de la sensibilidad del diente. Estos efectos adversos incluyen lixiviado del calcio desde la capa de esmalte a un pH menor de 5,5; penetración del esmalte intacto y la dentina por los agentes blanqueantes y riesgo de dañar el tejido pulpar; y dilución de las composiciones blanqueantes con la saliva, dando como resultado el lixiviado de la funda dental y la posterior ingestión por el usuario.

Algunas composiciones oxidantes (que generalmente tienen concentraciones relativamente altas de oxidante) se aplican directamente a la superficie del diente de un paciente en un consultorio dental bajo la supervisión de un dentista o un higienista dental. Teóricamente, tales estrategias de blanqueamiento dental producen resultados más rápidos y una mejor satisfacción global del paciente. Sin embargo, debido a la alta concentración de agentes oxidantes contenidos en estas composiciones denominadas "en el consultorio", pueden ser peligrosas para el paciente y el practicante indistintamente si no se manejan con cuidado. Los tejidos blandos del paciente (la encía, labios y otras superficies de la mucosa) deben aislarse primero de la exposición potencial al agente oxidante activo mediante el uso de una lámina de caucho perforada (conocida como dique de goma) de manera que solo sobresalga un diente. Como alternativa, el tejido blando puede aislarse de los oxidantes que se van a usar en el proceso de blanqueamiento cubriendo el tejido blando con una composición polimerizable conformada para adaptarse a los contornos gingivales y, posteriormente, se cura por exposición a una fuente de luz de alta intensidad. Una vez que el tejido blando se ha aislado y protegido, el practicante puede aplicar el agente oxidante directamente sobre las superficies de diente manchadas durante un periodo especificado de tiempo o hasta que ha ocurrido un cambio suficiente en el color del diente. Los resultados típicos obtenidos mediante el uso de un blanqueador dental en el consultorio, varían de aproximadamente 2 a 3 tonalidades (medido con la Guía de Tonalidad VITA, VITA Zahnfabrik).

El intervalo de tonalidades de diente en la Guía de Tonalidades VITA varía de muy claro (B1) a muy oscuro (C4). Un total de 16 tonalidades de diente constituyen todo el intervalo de colores entre estos dos extremos en una escala de brillo. La satisfacción del paciente con un procedimiento de blanqueamiento dental aumenta con el número de cambios en la tonalidad del diente conseguidos, con un cambio mínimo generalmente aceptado deseable de aproximadamente 4 a 5 tonalidades VITA.

Es deseable, con respecto a los productos para cuidado dental para blanqueamiento dental, proporcionar productos para cuidado dental que utilizan un hidrogel adhesivo que incluye un agente blanqueador para retirar las manchas de los dientes de un individuo. Además, hay una necesidad constante de desarrollar productos para proporcionar un apósito de protección o protector para la piel y superficies de la mucosa o de proporcionar el suministro de agentes activos, por ejemplo el suministro transdérmico y transmucosa de agentes a la piel, tejido de la mucosa, superficie del diente, encías, membranas de la mucosa y otro tejido oral. Se desean composiciones que no requieran el uso de fundas dentales para proporcionar contacto entre el agente activo y los dientes u otra superficie oral. Tales productos idealmente provocarían una sensibilidad mínima o inexistente al diente, minimizarían o eliminarían las filtraciones de agente activo que darían como resultado ingestión por el usuario o darían como resultado daño o irritación a las encías o membranas de la mucosa de la boca, proporcionarían una duración de uso más prolongada, disolución sostenida del agente activo, eficacia mejorada y serían bien toleradas por los pacientes. También sería deseable proporcionar un producto para cuidado dental que es una composición sólida y autoadhesiva pero que no se pega a los dedos del usuario, o que no es un sólido (por ejemplo, un líquido o un gel) y que forma una película cuando se seca. La presente invención aborda estas necesidades.

Divulgación de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende: un polímero hinchable con agua, insoluble en agua, y una combinación de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno o enlaces electrostáticos con el polímero hidrófilo. Puede incluirse también un agente activo, tal como un agente de blanqueamiento dental. En una realización, la composición comprende además un segundo polímero hinchable con agua, soluble en agua, que tiene características de solubilidad a pH diferente que el primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición formadora de película con separación de fases, que comprende: un primer polímero hinchable con agua que es insoluble en agua a un pH menor de aproximadamente 5,5, una combinación de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo; un segundo polímero hinchable con agua que es insoluble en agua independientemente del pH, y un agente activo opcional. La composición experimenta separación de fases una vez que está en uso, formando una pluralidad de capas laminares.

En una realización preferida, el primer polímero hinchable con agua es un polímero o copolímero basado en acrilato, el polímero hidrófilo es una poli(N-vinil lactama), poli(N-vinil amida), poli(N-alkilacrilamida) o un copolímero y combinaciones de los mismos; el oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo es un polialquilenglicol o un polialquilenglicol terminado en carboxilo; y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, es un éster de celulosa o un polímero o copolímero basado en acrilato. Un agente activo preferido es un agente blanqueante tal como un peróxido.

La composición opcionalmente comprende un plastificante de bajo peso molecular y puede comprender también al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en aromatizantes, edulcorantes, cargas, conservantes, reguladores del pH, reblandecedores, espesantes, colorantes (por ejemplo pigmentos, tintes, partículas refractivas, etc.), aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes, aromas), estabilizadores, tensioactivos, agentes reforzantes y antiadherentes.

En un método de uso preferido de la composición, la composición es una composición de blanqueamiento dental que comprende un agente activo que es un agente blanqueante seleccionado del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos y combinaciones de los mismos, y se aplica a la superficie de uno o más dientes de manera que tras la exposición al entorno acuoso de la cavidad oral, ocurre separación de fases para, de esta manera, dar como resultado la formación de una capa laminar permeable al agua externa; la composición se mantiene después sobre la superficie del uno o más dientes durante un periodo de tiempo para conseguir de esta manera un grado de blanqueamiento deseado y se retira. En ciertas realizaciones, la composición de blanqueamiento dental es translúcida, y la composición se retira cuando el usuario queda satisfecho con el grado de blanqueamiento conseguido.

Otro aspecto más de la invención se refiere a una composición que comprende un primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua; un segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua; una combinación de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo; y un agente seleccionado del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos y combinaciones de los mismos.

Se proporciona también un método para preparar una película de hidrogel adecuada para su incorporación en una composición o sistema para cuidado bucal, transmucosa o transdérmica. Este método comprende preparar una solución o gel de un primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua; un segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua; un polímero hidrófilo; y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno o enlaces electrostáticos con el polímero hidrófilo, en un disolvente; depositar una capa de la solución sobre un sustrato para proporcionar un recubrimiento sobre el mismo, y calentar el sustrato recubierto a 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 esta manera una película de hidrogel sobre el sustrato.

En otro método para formar una composición de la invención, el método comprende procesar en estado fundido, a través de una extrusora, una mezcla de un primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua; un segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua; un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno o enlaces electrostáticos con el polímero hidrófilo, para formar una composición extruida; en el que la composición se extruye como una película del espesor deseado sobre un sustrato adecuado.

El método comprende además cargar la película de hidrogel con un agente activo, tal como un agente blanqueante, proporcionando de esta manera una composición de blanqueamiento dental.

Las composiciones adhesivas de la invención proporcionan un número de ventajas significativas respecto a la técnica anterior. En particular, las presentes composiciones:

- (1) proporcionan facilidad de manipulación;
- (2) se modifican fácilmente durante la fabricación, de manera que pueden controlarse y optimizarse propiedades tales como adhesión, absorción, translucencia e hinchado;
- (3) pueden formularse de manera que la adherencia aumente o disminuya en presencia de humedad, de manera que la composición no se adhiera hasta que se humedezca;
- (4) minimizar las filtraciones de agente activo, cuando éste se incluye, desde la composición sobre una superficie de la piel o una superficie de la mucosa (por ejemplo, en la boca de un usuario);
- (5) pueden fabricarse en una forma translúcida, posibilitando que el usuario visualice la extensión del blanqueamiento sin retirar la composición de hidrogel del diente o la superficie de la piel/mucosa;
- (6) se minimiza el daño a las encías o membranas de la mucosa en la boca;
- (7) pueden llevarse de forma cómoda y sin obstrucciones;
- (8) se retiran fácilmente del diente o la superficie de la piel/mucosa y no dejan residuos;
- (9) son susceptibles de duración de uso o acción prolongada; y
- (10) pueden proporcionar una liberación sostenida y controlada de una diversidad de agentes activos.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones y nomenclatura

Antes de describir la presente invención en detalle, debe entenderse que, a menos que se indique de otra manera, esta invención no está limitada a los materiales de hidrogel o procesos de fabricación específicos, puesto que estos pueden variar. Debe entenderse también que la terminología usada en este documento es con el fin de describir

realizaciones particulares únicamente, y que no pretende ser limitante. Debe observarse que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto claramente dicte otra cosa. De esta manera, por ejemplo la referencia a un "polímero hidrófilo" incluye no solo un único polímero hidrófilo sino también una combinación o mezcla de dos o más polímeros hidrófilos diferentes, la referencia a un "plastificante" incluye una combinación o mezcla de dos o más plastificantes diferentes así como un único plastificante y similares.

Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones expuestas a continuación.

Las definiciones de polímeros "hidrófobos" e "hidrófilos" están basadas en la cantidad de vapor de agua absorbido por los polímeros a una humedad relativa del 100 %. De acuerdo con esta clasificación, los polímeros hidrófobos absorben solo hasta el 1 % en peso de agua a una humedad relativa ("hr") del 100 %, mientras que los polímeros moderadamente hidrófilos absorben un 1-10 % en peso de agua, los polímeros hidrófilos son capaces de absorber más del 10 % en peso de agua y los polímeros higroscópicos absorben más del 20 % en peso de agua. Un polímero "hinchable con agua" es uno que absorbe una cantidad de agua mayor que al menos el 25 % en peso de su propio peso y, preferentemente, al menos un 50 % en peso de su propio peso tras inmersión en un medio acuoso.

El término "reticulado" en este documento se refiere a una composición que contiene reticulantes intramoleculares y/o intermoleculares, tanto si se producen a través de un enlace covalente o no covalente. Enlace "no covalente" incluye tanto enlace de hidrógeno como enlace electrostático (iónico).

El término "polímero" incluye estructuras poliméricas lineales y ramificadas, y también abarca polímeros reticulados así como copolímeros (que pueden estar reticulados o no), incluyendo de esta manera copolímeros de bloque, copolímeros alternos, copolímeros aleatorios y similares. Estos compuestos denominados en este documento como "oligómeros" son polímeros que tienen un peso molecular por debajo de aproximadamente 1000 Da, preferentemente por debajo de aproximadamente 800 Da.

El término "hidrogel" se usa en el sentido convencional de hacer referencia a matrices poliméricas hinchables con agua que pueden absorber una cantidad sustancial de agua para formar geles elásticos, en los que las "matrices" son redes tridimensionales de macromoléculas mantenidas juntas por reticulaciones covalentes o no covalentes. Tras la colocación en un entorno acuoso, los hidrogeles secos se hinchan a la extensión permitida por el grado de reticulación.

Una "fase" tradicionalmente se define como una parte homogénea de un sistema heterogéneo. Respectivamente, la "separación de fases" es la transformación de un sistema homogéneo en uno heterogéneo. Convencionalmente, el proceso de separación de fases va acompañado de la formación de una frontera interfase entre las fases de diferente composición. Los ejemplos típicos de separación de fases incluyen transición sol-gel, precipitación en solución o la formación espontánea de una estructura multicapa (laminado).

Las expresiones "agente activo", "agente farmacológicamente activo" y "fármaco" se usan de forma intercambiable en este documento para hacer referencia a un material o compuesto químico que induce un efecto farmacológico o fisiológico deseado, e incluye agentes que son terapéuticamente eficaces, profilácticamente eficaces o cosmeceúticamente eficaces. Los términos abarcan también derivados farmacológicamente activos, farmacéuticamente aceptables y análogos de estos agentes activos específicamente mencionados en este documento incluyendo, aunque sin limitación, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, complejos de inclusión, análogos y similares. Cuando se usan las expresiones "agente activo", "agente farmacológicamente activo" y "fármaco", debe entenderse que están incluidos tanto el agente activo *per se* así como las sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, complejos de inclusión, análogos, etc. farmacológicamente activos y farmacéuticamente aceptables.

La expresión "composición de blanqueamiento dental" se refiere a una composición que contiene un hidrogel, como se define en este documento, y un agente blanqueante.

La expresión "agente blanqueante" típicamente se refiere a un agente oxidante tal como un peróxido o un clorito, como se analizará con más detalle más adelante. En algunos casos, el agente blanqueante puede ser una enzima u otro medio catalítico para retirar una mancha de los dientes. El agente blanqueante puede incluir uno o más agentes blanqueantes adicionales, tensioactivos, agentes antiplaca, agentes antisarro y agentes abrasivos. El agente blanqueante puede tener beneficios terapéuticos adicionales.

La expresión "cantidad eficaz" o "una cantidad cosmeceúticamente eficaz" de un agente cosmeceúticamente activo se refiere a una cantidad no tóxica pero suficiente de un agente cosmeceúticamente activo para proporcionar el efecto cosmético deseado. La expresión "cantidad eficaz" o "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o un agente farmacológicamente activo pretende hacer referencia a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o agente para proporcionar el efecto terapéutico deseado. La cantidad que es "eficaz" variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y condición general del individuo, el agente o agentes activos particulares y similares. De

esta manera, no siempre es posible especificar la "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede determinarla un experto habitual en la materia usando experimentación rutinaria. Adicionalmente, la cantidad "eficaz" exacta de un agente activo incorporado en una composición o forma de dosificación de la invención no es crítica, siempre y cuando la composición esté dentro de un intervalo suficiente para permitir la aplicación fácil de la formulación como para suministrar una cantidad del agente activo que está dentro del intervalo terapéuticamente eficaz.

El término "superficie" como en superficie de la "cavidad oral" o "superficie del cuerpo" pretende incluir superficies del cuerpo tales como piel, uñas y tejido de la mucosa (por ejemplo sublingual, bucal, vaginal, rectal, uretral), así como superficies en y alrededor de la cavidad oral (por ejemplo dientes, labios, encías, membranas de la mucosa) así como la superficie de diversas heridas en la piel.

El suministro de fármaco "transdérmico" y "transmucosa" se refiere a la administración de un fármaco a la piel o superficie del tejido de la mucosa de un individuo, de manera que el fármaco pase a través de la piel o el tejido de la mucosa y al interior del torrente sanguíneo del individuo, proporcionando de esta manera un efecto sistémico. El término "transmucosa" pretende incluir la administración de un fármaco a la superficie de la mucosa (por ejemplo sublingual, bucal, vaginal, rectal, uretral) de un individuo de manera que el fármaco pasa a través del tejido de la mucosa al interior del torrente circulatorio del individuo. Los términos "transdérmico" y "transmucosa" pretenden cubrir efectos tanto locales como sistémicos y, por lo tanto, incluyen administración tópica, es decir, suministro de un agente tópico a la piel o la mucosa, tal como por ejemplo en el tratamiento de diversos trastornos de la piel y la mucosa para proporcionar un efecto local.

Los términos "adherente" y "pegajoso" son cualitativos. Sin embargo, los términos "sustancialmente no adherente", "ligeramente adherente" y "adherente" como se usa en este documento pueden cuantificarse usando los valores obtenidos en un método de determinación de adherencia PKI o TRBT, de la siguiente manera. Por "sustancialmente no adherente" se entiende una composición de hidrogel que tiene un valor de adherencia que es menor de aproximadamente 25 g/cm/s, por "ligeramente adherente" se entiende una composición de hidrogel que tiene un valor de adherencia en el intervalo de aproximadamente 25 g/cm/s a aproximadamente 100 g/cm/s y por "adherente" se entiende una composición de hidrogel que tiene un valor de adherencia de al menos 100 g/cm/s.

La expresión "insoluble en agua" se refiere a un compuesto o composición cuya solubilidad en agua es menor del 5 % en peso, preferentemente menor del 3 % en peso, más preferentemente menor del 1 % en peso (medida en agua a 20 °C). Análogamente, el término "soluble en agua" se refiere a un compuesto o composición cuya solubilidad en agua es mayor del 5 % en peso, preferentemente mayor del 3 % en peso, más preferentemente mayor del 1 % en peso (medida en agua a 20 °C).

El término "translúcido" se usa en este documento para referirse a un material capaz de transmitir la luz a de manera que pueden verse los objetos o imágenes a través del material. Los materiales translúcidos en este documento pueden ser "transparentes" o no, lo que significa que el material es ópticamente claro. El término "translúcido" indica que un material no es "opaco", en cuyo caso los objetos e imágenes no pueden verse a través del material.

II. Composiciones

La composición de la invención está compuesta de un polímero hinchable con agua, insoluble en agua, una combinación de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo, y un agente activo opcional, tal como un agente blanqueante. La composición incluye también un segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua. En ciertas realizaciones, uno o ambos de los polímeros hinchables con agua, insoluble en agua, también son capaces de formar enlaces de H con el polímero hidrófilo. Análogamente, en ciertas realizaciones, uno o ambos del polímero soluble en agua y el polímero hinchable con agua, insoluble en agua, también son capaces de formar enlaces de H con el polímero hidrófilo.

En una realización de una composición no sólida de la invención, el primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua, y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, representan aproximadamente un 0,1-20 % en peso, preferentemente aproximadamente un 4-15 % en peso de la composición; y el polímero hidrófilo representa aproximadamente un 1-30 % en peso, preferentemente aproximadamente un 5-25 % en peso de la composición. En otra realización de una composición no sólida de la invención, el primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua, y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, representan aproximadamente un 1-30 % en peso, preferentemente aproximadamente un 5-25 % en peso de la composición; y el polímero hidrófilo representa aproximadamente un 0,1-20 % en peso, preferentemente aproximadamente un 4-15 % en peso de la composición. El agente activo, cuando está presente, puede representar aproximadamente un 0,1-60 % en peso, preferentemente aproximadamente un 1-40 % en peso de la composición no sólida. El oligómero complementario puede representar aproximadamente un 0,1-20 % en peso, preferentemente aproximadamente un 0,5-10 % en peso de la composición no sólida. Óptimamente, el oligómero complementario representa aproximadamente un 1-85 % en peso, preferentemente aproximadamente un 5-50 % en peso del polímero hidrófilo/oligómero complementario combinado en una composición no sólida.

En una realización de una composición sólida de la invención, el primer polímero hinchable con agua y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, representan aproximadamente un 1-20 % en peso, preferentemente aproximadamente un 6-12 % en peso de la composición; y el polímero hidrófilo representa aproximadamente un 20-80 % en peso, preferentemente aproximadamente un 40-60 % en peso de la composición.

En otra realización de una composición sólida de la invención, el primer polímero hinchable con agua y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, representan aproximadamente un 20-80 % en peso, preferentemente aproximadamente un 40-60 % en peso de la composición; y el polímero hidrófilo representa aproximadamente un 1-20 % en peso, preferentemente aproximadamente un 6-12 % en peso de la composición. El agente activo, cuando está presente, puede representar aproximadamente un 0,1-60 % en peso, preferentemente aproximadamente un 1-30 % en peso de la composición sólida. El oligómero complementario puede representar aproximadamente un 10-50 % en peso, preferentemente aproximadamente un 15-35 % en peso de la composición sólida. Óptimamente, el oligómero complementario representa aproximadamente un 10-80 % en peso, preferentemente aproximadamente un 20-50 % en peso de la combinación de polímero hidrófilo/oligómero complementario en una composición sólida.

En una realización, la composición es una composición de blanqueamiento dental, donde el agente blanqueante funciona para blanquear la superficie del diente a la que se aplica la composición. Sin embargo, el agente blanqueante puede tener otras utilidades, por ejemplo como agente terapéutico u otro tipo de agente cosmeceútico, por ejemplo para aclarar la piel. Por lo tanto, las composiciones descritas en este documento pueden encontrar utilidad como composiciones farmacéuticas que se aplicarán a una superficie del cuerpo (por ejemplo dientes, uñas, piel, mucosa, etc.) para el tratamiento de una patología. Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno tiene también propiedades antisépticas y antiacné, aparte de ser un agente blanqueante. Por lo tanto, la invención contempla también tratar una infección o acné aplicando una composición que contiene peróxido de hidrógeno de la invención a la superficie de un cuerpo. Otras patologías incluyen, a modo de ilustración y no de limitación, infecciones fúngicas, acné, heridas, aclaramiento de la piel y así sucesivamente. Además, puede incorporarse un número de agentes activos en la composición de la invención para tratar una diversidad de enfermedades que afectan a la cavidad oral.

A. Polímeros hinchables con agua, insolubles en agua, y polímeros solubles en agua

El primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua, es parte de la composición en contacto con las superficie del cuerpo y sirve, por ejemplo, para proporcionar propiedades adhesivas o regular las propiedades de hinchado y disolución. El segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, sirve para proporcionar una capa laminar protectora sobre la capa en contacto con la superficie del cuerpo.

El primer y segundo polímeros hinchables con agua, insolubles en agua, pueden ser de la misma clase general de polímeros, pero cada uno se seleccionará para que tenga diferentes características de solubilidad en medios acuosos. El primer polímero se selecciona para que sea insoluble en medios acuosos, por ejemplo agua, dentro de un intervalo de pH de menos de aproximadamente pH 5,5, es decir, el primer polímero tiene una solubilidad dependiente del pH. El primer polímero generalmente se disolverá en medios acuosos a un pH mayor de 5,5. El segundo polímero se selecciona para que sea insoluble en medios acuosos a todos los valores de pH, es decir, el segundo polímero tiene una insolubilidad independiente del pH. De esta manera, cuando la composición se añade a un entorno acuoso con un pH de 6-8 tal como el encontrado típicamente en la cavidad oral, ocurre separación de fases entre el primer polímero (que es soluble a un pH alto) y el segundo polímero. Esto da como resultado que el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, forme una película sobre la primera película de polímero/polímero hidrófilo/oligómero complementario.

La película externa formada por el segundo polímero es insoluble en medios acuosos pero sigue siendo permeable al agua. Con el tiempo, la capa laminar subyacente se disuelve y la película externa puede retirarse o, si se deja durante un periodo de tiempo suficiente, se degrada en partículas diminutas que gradualmente se van lavando, por ejemplo con saliva. La retirada tanto de la película subyacente como de la película externa puede facilitarse también por frotado moderado con el dedo del usuario o un cepillo de dientes.

La relación en peso del primer al segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, puede estar dentro del intervalo de aproximadamente 1:3 a 3:1. En una realización preferida, la relación está dentro del intervalo de aproximadamente 1,5:1 a 2:1.

El primer y segundo polímeros hinchables con agua, insolubles en agua, son polímeros que son capaces de hincharse cuando se sumergen en un líquido acuoso. Los polímeros generalmente se hinchan con al menos un 25 % en peso y, preferentemente, al menos un 50 % en peso de su propio peso cuando se sumergen en agua o solución acuosa. En algunas realizaciones que utilizan ciertos polímeros hidrófilos, la composición puede hincharse tanto como un 1400 % en peso de su peso seco.

1. Primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua

El perfil de adhesión puede personalizarse también en base al tipo de polímero seleccionado como el primer polímero, la relación de composición y la extensión de agua en la combinación. El primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua, se selecciona de tal manera que proporcione el perfil de adhesión deseado con respecto a hidratación. Es decir, se proporciona una composición que generalmente es sustancialmente no pegajosa antes de entrar en contacto con el agua, pero que resulta pegajosa tras entrar en contacto con una superficie húmeda.

El primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua, es capaz de al menos algún grado de hinchado cuando se sumerge en un líquido acuoso, pero es insoluble en agua a valores de pH menores de aproximadamente 5,5, mientras que es soluble a valores de pH mayores, tal como aquellos encontrados en la boca.

El primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua, puede ser un polímero o copolímero basado en acrilato, es decir, un polímero o copolímero de ácido acrílico o éster de ácido acrílico (un polímero de "acrilato").

Los polímeros de acrilato son particularmente adecuados para su uso como los primeros polímeros hinchables con agua, y generalmente se forman 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. Los polímeros de acrilato adecuados son aquellos copolímeros disponibles con el nombre comercial "Eudragit" de Rohm Pharma (Alemania). La serie Eudragit® E, L, S, RL, RS y NE de copolímeros están disponibles solubilizados en disolvente orgánico, en una dispersión acuosa o como un polvo seco. Los polímeros de acrilato preferidos son copolímeros de ácido metacrílico y metacrilato de metilo tales como los polímeros de la serie Eudragit L y Eudragit S. Los polímeros particularmente preferidos son Eudragit L 30D-55 y Eudragit L 100-55 (el último copolímero es una forma secada por pulverización de Eudragit L 30D-55 que puede reconstituirse con agua). El peso molecular de Eudragit L 30D-55 y Eudragit L 100-55 copolímeros que son aproximadamente de 135.000 Da, con una relación de grupos carboxilo libre a grupos éster de aproximadamente 1:1. El copolímero Eudragit L 100-55 generalmente es insoluble en fluidos acuosos que tiene un pH por debajo de 5,5 y, por lo tanto, es particularmente adecuado para su uso como el primer polímero hinchable con agua. Otro copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo particularmente adecuado es Eudragit S-100, que difiere de Eudragit L 30D-55 en que la relación de grupos carboxilo libres a grupos éster es de aproximadamente 1:2. El Eudragit S-100 es insoluble a un pH por debajo de 5,5, pero a diferencia del Eudragit L 30D-55, es poco 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. Puede usarse también Eudragit L 100, que tiene un perfil de solubilidad dependiente del pH, entre el de Eudragit L 30D-55 y Eudragit S-100, en tanto que es insoluble a un pH por debajo de 6,0. Los expertos en la materia apreciarán que Eudragit L 30D-55, L 100-55, L 100 y S 100 pueden reemplazarse con otros polímeros aceptables que tienen características de solubilidad dependientes del pH similares.

Otros polímeros de acrilato adecuados son aquellos 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 primer polímero hinchable con agua es un ácido acrílico o polímero de acrilato, se proporciona un hidrogel que puede secarse reversiblemente, es decir, después de la retirada de agua y cualquier disolvente, y el hidrogel secado puede reconstituirse en su estado original por adición de agua. Además, los hidrogeles hidrófilos preparados con un polímero hinchable con agua de ácido acrílico/acrilato generalmente son sustancialmente no pegajosos antes del contacto con agua, pero se hacen pegajosos tras el contacto con una superficie húmeda, tal como la que se encuentra en el interior de la boca, tal como la superficie de los dientes. Esta propiedad de ser no pegajosos antes del contacto con el agua posibilita colocar o recolocar sobre una superficie elegida antes de o a media que el hidrogel se hace pegajoso. Una vez hidratado, el hidrogel se hace pegajoso y se adhiere a la superficie de los dientes o la superficie de la piel/mucosa.

Además, las composiciones que contienen acrilato generalmente pueden proporcionar el hinchado en el intervalo de aproximadamente 400 % a 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 relación del polímero de acrilato a la combinación de polímero hidrófilo/oligómero complementario puede seleccionarse de manera que la tasa y extensión del hinchado en un entorno acuoso tenga una dependencia del pH predeterminada. Esta característica proporciona también la incorporación retroactiva de agentes blanqueantes u otros agentes activos, tales como cargar la composición con peróxido, peroxiácidos, cloritos, estabilizadores, agentes aromatizantes, etc.

Por contraste, incorporar un éster de celulosa como uno de los polímeros hinchables con agua hace al hidrogel pegajoso antes de su aplicación a una superficie húmeda, pero no pegajoso tras la absorción de agua. Se apreciará que tal composición puede ser deseable cuando se desea una disminución en la adherencia para la retirada final del producto del diente.

2. Segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua

El segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, es capaz de al menos algún grado de hinchado cuando se sumerge en un líquido acuoso, pero es insoluble en agua independientemente del pH.

El segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, puede ser un polímero celulósico, un éster de celulosa o un polímero o copolímero basado en acrilato, es decir, un polímero o copolímero de ácido acrílico o éster de ácido acrílico (un polímero de "acrilato"). El segundo polímero puede proporcionar también alguna adhesión deseada antes de la separación de fases. Por ejemplo, cuando el segundo polímero es un éster de celulosa, la composición generalmente es pegajosa antes del contacto con agua (por ejemplo, con una superficie húmeda) pero pierde gradualmente la adherencia a medida que la composición absorbe humedad. Cuando el segundo polímero es un polímero o copolímero de acrilato, se proporciona una composición que es generalmente sustancialmente no pegajosa antes del contacto con agua, pero que resulta pegajosa tras el contacto con una superficie húmeda.

Los ésteres de celulosa ejemplares incluyen, por ejemplo, acetato de celulosa, acetato propionato de celulosa (CAP), acetato butirato de celulosa (CAB), acetato ftalato de celulosa, 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 de Estados Unidos N° 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 usando tecnologías conocidas en la técnica u obtenidas comercialmente. Los ésteres de celulosa disponibles en el mercado adecuados en este documento incluyen CA 320, CA 398, CAB 381, CAB 551, CAB 553, CAP 482, CAP 504, todos disponibles en Eastman Chemical Company, Kingsport, Tenn. Tales ésteres de celulosa típicamente tienen un peso molecular promedio en número de entre aproximadamente 10.000 y aproximadamente 75.000.

En general, el éster de celulosa comprende una mezcla de celulosa y unidades de monómero de éster de celulosa; por ejemplo, el acetato butirato de celulosa disponible en el mercado contiene unidades de monómero de acetato de celulosa así como unidades de monómero de butirato de celulosa y unidades de monómero de celulosa no esterificadas, mientras que el acetato propionato de celulosa contiene unidades de monómero tales como propionato de celulosa. Los ésteres de celulosa preferidos en este documento son composiciones de acetato propionato de celulosa y composiciones de acetato butirato de celulosa que tienen el contenido de butirilo, propionilo, acetilo y celulosa no esterificada (OH) indicado a continuación:

		Acetilo (%)	OH (%)	PM (g/mol)	T _g (°C)	T _m (°C)
Acetato Butirato de Celulosa	17-52 % 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 % Propionato	0,6-1,5	1,7-5,0	15.000-75.000	142-159	188-210

Se indican también el peso molecular preferido, la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m). Asimismo, los polímeros celulósicos adecuados típicamente tienen una viscosidad inherente (V.I.) de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3,0 decilitros/gramo, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 decilitros/gramo, según se mide a una temperatura de 25 °C para una muestra de 0,5 gramos en 100 ml de una solución al 60/40 en peso de fenol/tetracloroetano. Cuando se prepara usando una técnica de colada con disolvente, el polímero hinchable con agua, insoluble en agua, debería seleccionarse para proporcionar una mayor resistencia cohesiva y, de esta manera, facilitar la formación de película (en general, por ejemplo, el acetato propionato de celulosa tiende a mejorar la resistencia cohesiva a un mayor grado que el acetato butirato de celulosa).

Los compuestos celulósicos ejemplares incluyen, por ejemplo, metil celulosa y etil celulosa.

Los polímeros de acrilato también son particularmente adecuados para su uso como los segundos polímeros hinchables con agua, y se han descrito anteriormente como los polímeros Eudragit® y Kollicoat. Para su uso como el segundo polímero hinchable con agua, sin embargo, los polímeros de acrilato se seleccionan de manera que tengan una solubilidad independiente del pH. Hay numerosos polímeros independientes del pH en la serie Eudragit® RL y Eudragit RS, incluyendo RL 30D, RL PO, RL 100, RS 30D, RS PO y RS 100. Los copolímeros Eudragit RL 100 y RS 100 son particularmente muy adecuados para su uso como el segundo polímero hinchable con agua.

B. Polímeros hidrófilos

El segundo componente de la composición de hidrogel es una combinación de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo y, opcionalmente, capaz también de unirse iónica o covalentemente al polímero hidrófilo. El polímero hidrófilo generalmente es un polímero de peso molecular relativamente alto, y el oligómero complementario es generalmente un polímero de peso molecular menor.

Los polímeros hidrófilos adecuados incluyen unidades de repetición derivadas de un monómero de N-vinil lactama, un monómero de carboxi vinilo, un monómero de vinil éster, un monómero de éster de carboxi vinilo, un monómero de vinil amida y/o un monómero de hidroxí vinilo. Tales polímeros incluyen, a modo de ejemplo, poli(N-vinil lactamas), poli(N-vinil acrilamidas), poli(N-alquilacrilamidas), polímeros de ácido acrílico y metacrílico sustituidos y no sustituidos (por ejemplo, ácidos poliacrílicos y ácidos polimetacrílicos), alcohol polivinílico (PVA), polivinilamina, copolímeros de los mismos y copolímeros con otros tipos de monómeros hidrófilos (por ejemplo, acetato de vinilo).

Las poli(N-vinil lactamas) útiles en este documento son preferentemente homopolímeros o copolímeros 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). Las poli(N-vinil lactamas) preferidas para su uso junto con la invención se preparan por 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 limitantes de comonómeros que no son N-vinil lactama útiles con las unidades monoméricas de N-vinil lactama incluyen N,N-dimetilacrilamida, ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilamida, ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propano sulfónico o su sal y acetato de vinilo.

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

Los polímeros de monómeros de carboxi vinilo típicamente se forman a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, ácido crotonico, ácido isocrotonico, ácido y anhídrido itaconico, un ácido 1,2-dicarboxílico tal como ácido maleico o ácido fumárico, anhídrido maleico o mezclas de los mismos, incluyendo los polímeros hidrófilos preferidos dentro de esta clase ácido poliacrílico y ácido polimetacrílico, siendo el ácido poliacrílico el más preferido.

Los polímeros hidrófilos preferidos en este documento son los siguientes: poli(N-vinil lactamas), particularmente polivinil pirrolidona (PVP) y polivinil caprolactama (PVCap); poli(N-vinil acetamidas), particularmente poliacetamida *per se*; polímeros de monómeros de carboxi vinilo, particularmente ácido poliacrílico y ácido polimetacrílico; y copolímeros y combinaciones de los mismos. PVP y Picap son particularmente preferidas.

El peso molecular del polímero hidrófilo no es crítico; sin embargo, el peso molecular promedio en número del polímero hidrófilo generalmente está en el intervalo de aproximadamente 100.000 a 2.000.000, más típicamente en el intervalo de aproximadamente 500.000 a 1.500.000. El oligómero es "complementario" para los polímeros hidrófilos en tanto que es capaz de formar enlaces de hidrógeno con los mismos. Preferentemente, el oligómero complementario está terminado con grupos hidroxilo, grupos amino o carboxilo. El oligómero típicamente tiene una temperatura de transición vítrea T_g en el intervalo de aproximadamente -100 °C a aproximadamente -30 °C y una temperatura de fusión T_m menor de aproximadamente 20 °C. El oligómero puede ser también amorfo. La diferencia entre los valores T_g del polímero hidrófilo y el oligómero preferentemente es mayor que aproximadamente 50 °C, más preferentemente mayor que aproximadamente 100 °C y, lo más preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 300 °C. El polímero hidrófilo y el oligómero complementario deberían ser compatibles, es decir, capaces de formar una combinación homogénea que presente una única T_g , intermedia entre las de los componentes no combinados.

C. Oligómero complementario

En general, el oligómero complementario tendrá un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 45-800, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 45-600. El oligómero complementario preferentemente es un polialquilenglicol de peso molecular bajo (peso molecular 300-600) tal como polietilenglicol 400, que puede servir también como un plastificante de bajo peso molecular. Como alternativa, puede incorporarse un compuesto diferente como un plastificante de peso molecular bajo adicional, en cuyo caso puede usarse cualquiera de los plastificantes de peso molecular bajo descritos a continuación. En una realización de la invención, el oligómero complementario es un plastificante oligomérico de peso molecular bajo complementario que contiene al menos dos grupos funcionales por molécula que son capaces de formar un enlace de hidrógeno con el polímero hidrófilo.

En algunos casos, el oligómero complementario puede servir también como un plastificante de peso molecular bajo. Como alternativa, puede incorporarse un compuesto diferente como un plastificante de peso molecular bajo adicional y, si se incluye, estaría presente como aproximadamente un 30 a 35 % en peso de la composición.

Los ejemplos de oligómeros complementarios adecuados incluyen, aunque sin limitación, polialcoholes de bajo peso molecular (por ejemplo glicerol), glicoles monoméricos y de oligoalquilenos, tales como etilenglicol y propilenglicol, alcoholes de éter (por ejemplo, glicoléteres), diácidos carbónicos, alcanodiolos a partir de butanodiol hasta octanodiol, incluyendo derivados terminados en carboxilo y terminados en amino de polialquilenglicoles. En este documento se prefieren los polialquilenglicoles, opcionalmente terminados en carboxilo, y el polietilenglicol que tiene un peso molecular en el intervalo de 300-600 es un oligómero complementario óptimo.

Se apreciará a partir de lo anterior que un compuesto individual, por ejemplo un polialquilenglicol de peso molecular bajo, tal como polietilenglicol, que tiene un peso molecular en el intervalo de 300-600, puede servir tanto como el oligómero complementario y como el plastificante de bajo peso molecular.

Como se analiza en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2002/0037977 de Feldstein et al., la relación del polímero hidrófilo al oligómero complementario en la combinación mencionada anteriormente afecta tanto a la resistencia adhesiva como a la resistencia cohesiva. Como se explica en la solicitud de patente mencionada anteriormente, el oligómero complementario disminuye la transición vítrea de la combinación de polímero

hidrófilo/oligómero complementario a un grado mayor que el predicho por la ecuación de Fox, que se da por la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{T_{g \text{ predicha}}} = \frac{w_{pol}}{T_{g \text{ pol}}} + \frac{w_{pl}}{T_{g \text{ pl}}}$$

donde $T_{g \text{ predicha}}$ es la temperatura de transición vítrea predicha de la combinación de polímero hidrófilo/oligómero complementario, w_{pol} es la fracción en peso del polímero hidrófilo en la combinación, w_{pl} es la fracción en peso del oligómero complementario en la combinación, $T_{g \text{ pol}}$ es la temperatura de transición vítrea del polímero hidrófilo, y $T_{g \text{ pl}}$ es la temperatura de transición vítrea del oligómero complementario. Como también se explica en esta solicitud de patente, una composición adhesiva que tiene resistencias adhesiva y cohesiva optimizadas puede prepararse a partir de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario seleccionando los componentes y sus cantidades relativas para dar una desviación predeterminada de la T_g predicha. En general, para maximizar la adhesión, la desviación predeterminada a partir de T_g predicha será la desviación negativa máxima, mientras que para minimizar la adhesión, se minimiza cualquier desviación negativa respecto a la T_g predicha.

Como el oligómero complementario puede actuar por sí mismo como un 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: dialquil ftalatos, dicicloalquil ftalatos, diaril ftalatos y alquil-aril ftalatos mixtos, como se representa por dimetil ftalato, dietil ftalato, dipropil ftalato, di(2-etilhexil)-ftalato, diisopropil ftalato, diamil ftalato y dicapril ftalato; alquil y aril fosfatos tales como tributil fosfato, trioctil fosfato, tricresil fosfato y trifenil fosfato; alquil citrato y ésteres de citrato tales como trimetil citrato, trietil citrato, tributil citrato, acetil trietil citrato y trihexil citrato; dialquil adipatos, tales como dioctil adipato (DOA); también denominado bis(2-etilhexil)adipato), dietil adipato, di(2-metiletil)adipato y dihexil adipato; dialquil tartratos tales como dietil tartrato y dibutil tartrato; dialquil sebacatos tales como dietil sebacato, dipropil sebacato y dinonil sebacato; dialquil succinatos tales como dietil succinato y dibutil succinato; alquil glicolatos, alquil glicerolatos, ésteres de glicol y ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol, triacetato de glicerol (triacetina), diacetato de monolactato de glicerol, metil ftalil etil glicolato, butil ftalil butil glicolato, diacetato de etilenglicol, dibutirato de etilenglicol, diacetato de trietilenglicol, dibutirato de trietilenglicol y dipropionato de trietilenglicol; y mezclas de los mismos. Los plastificantes de peso molecular bajo preferidos para la fase hidrófila continua son citrato de trietil, ftalato de dietilo y adipato de dioctilo, siendo el adipato de dioctilo el más preferido.

Las propiedades de la composición de la invención se controlan fácilmente ajustando uno o más parámetros durante la fabricación. Por ejemplo, la resistencia adhesiva de la composición puede controlarse durante la fabricación para aumentar, disminuir o eliminar la adhesión. Esto puede conseguirse variando el tipo y/o la cantidad de los diferentes componentes, o cambiando el modo de fabricación. Asimismo, con respecto al proceso de fabricación, las composiciones preparadas usando un proceso de extrusión en estado fundido convencional generalmente, aunque no necesariamente, son algo menos pegajosas que las composiciones preparadas usando una técnica de colada en solución. Adicionalmente, el grado al que la composición de hidrogel se hinchará tras contacto con agua puede variarse seleccionando diferentes polímeros hinchables con agua y, en aquellas composiciones que contienen una fase hidrófila continua, ajustando la relación de los polímeros hinchables con agua, insolubles en agua, a la combinación de polímero hidrófilo/plastificante complementario. Estas composiciones pueden variar de aspecto desde claro, transparente o translúcido a opaco. Además ciertas composiciones pueden hacerse translúcidas cambiando las cantidades relativas de los componentes en la fase hidrófila (por ejemplo disminuyendo la cantidad de éster de celulosa) o cambiando el método de fabricación (los hidrogeles translúcidos se obtienen más fácilmente usando colada en solución que extrusión en estado fundido). De esta manera, la composición translúcida permite que el usuario observe el proceso terapéutico o cosmético (por ejemplo blanqueamiento) mientras está ocurriendo y determinan cuando se ha obtenido el efecto deseado, por ejemplo cuándo los dientes se han blanqueado suficientemente.

III. Agentes activos

La composición puede incluir también cualquier agente farmacéuticamente activo útil para el tratamiento de condiciones fisiológicas que implican los dientes y el tejido circundante, así como la piel y los tejidos de la mucosa. El agente activo puede ser cualquier sustancia que pueda liberarse desde la composición para tratar una condición fisiológica indeseable. Las condiciones fisiológicas indeseables que implican los dientes o el tejido circundante que son susceptibles de tratamiento con el presente dispositivo incluyen: halitosis; infecciones periodontales y orales; lesiones periodontales; caries dental o caries; gingivitis y otras enfermedades periodontales.

Tales agentes deberían estar presentes en una cantidad cosmeceútica o terapéuticamente eficaz. Estos incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, agentes adrenérgicos, esteroides adrenocorticales, supresores adrenocorticales, disuasorios de alcohol, antagonistas de aldosterona, aminoácidos, desintoxicantes de amoníaco, agentes anabólicos, agentes analépticos, agentes analgésicos, agentes androgénicos, agentes anestésicos, compuestos anorécticos, agentes anoréxicos, antagonistas, activadores de la pituitaria anterior y supresores de la pituitaria anterior, agentes antihelmínticos, agentes antiacné, agentes antiadrenérgicos, agentes antialérgicos, agentes antiamélicos, agentes antiandrogénicos, agentes antianémicos, agentes antianginales, agentes

antiansiedad, agentes antiartríticos, agentes antiasmáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antibacterianos, agentes antiolelíticos, agentes antiolelitogénicos, agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, agentes anticoccidiales, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, agentes antidiarreicos, antidiuréticos, antídotos, agentes antidiscinéticos, agentes antieméticos, agentes antiepilépticos, agentes antiestrógenos, agentes antifibrinolíticos, agentes antifúngicos, agentes antiglaucoma, agentes antihemofílicos, factor antihemofílico, agentes antihemorrágicos, agentes antihistamínicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihiperproteínemicos, antihipertensores, antihipotensores, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes antiqueratinizantes, agentes antimalaria, agentes antimicrobianos, agentes antimigraña, agentes antimitóticos, agentes antimicóticos, antináuseas, agentes antineoplásicos, agentes potenciadores complementarios anticáncer, agentes antineutropénicos, agentes antiobesionales, agentes antiparasíticos, agentes antiparquinsonianos, agentes antineumocísticos, agentes antiproliferativos, fármacos para hipertrofia antiprostática, agentes antiprotozoarios, antipruríticos, agentes antipsoriáticos, antipsicóticos, agentes antirreumáticos, agentes antiesquistosomales, agentes antiseborreicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitusivos, agentes antiulcerativos, agentes antiurolíticos, agentes antivirales, supresores del apetito, agentes para terapia de hiperplasia prostática benigna, reguladores de glucosa en sangre, inhibidores de resorción ósea, broncodilatadores, inhibidores de anhidrasa carbónica, depresores cardiacos, cardioprotectores, agentes cardiotónicos, agentes cardiovasculares, agentes coleréticos, agentes colinérgicos, agonistas colinérgicos, desactivadores de colinesterasa, agentes coccidiostáticos, adyuvantes de cognición y potenciadores de cognición, depresivos, adyuvantes de diagnóstico, diuréticos, agentes dopaminérgicos, ectoparasitocidas, agentes eméticos, inhibidores de enzimas, estrógenos, agentes fibrinolíticos, aceptores de radicales oxígeno libres, agentes para la motilidad gastrointestinal, glucocorticoides, principios estimuladores de gónadas, estimuladores del crecimiento del cabello, agentes homeostáticos, antagonistas del receptor de histamina H2, hormonas, agentes hipocolesterolémicos, agentes hipoglucémicos, agentes hipolipidémicos, agentes hipotensores, inhibidores de HMGCoA reductasa, agentes inmunizantes, inmunomoduladores, inmunorreguladores, inmunoestimulantes, inmunosupresores, adyuvantes de terapias para impotencia, inhibidores, agentes queratolíticos, agonistas de LHRH, tratamientos de trastorno hepático, agentes de luteolisina, adyuvantes de la memoria, potenciadores del rendimiento mental, reguladores del humor, mucolíticos, agentes protectores de la mucosa, agentes midriáticos, descongestivos nasales, agentes neurolépticos, agentes bloqueantes neuromusculares, agentes neuroprotectores, antagonistas de NMDA, derivados de esteroles no hormonales, agentes oxióticos, activadores de plasminógeno, antagonistas del factor activador de plaquetas, inhibidores de la agregación de plaquetas, tratamientos para trauma post-ictus y post-cabeza, potenciadores, progestinas, prostaglandinas, inhibidores del crecimiento prostático, agentes de protitotropina, agentes psicotrópicos, agentes radiactivos, reguladores, relajantes, agentes de reparto, escabicidas, agentes esclerosantes, sedantes, agentes sedantes-hipnóticos, antagonistas selectivos de adenosina A1, antagonistas de serotonina, inhibidores de serotonina, antagonistas del receptor de serotonina, esteroides, estimulantes, supresores, sinérgicos, hormonas tiroideas, inhibidores tiroideos, agentes tiromiméticos, tranquilizantes, agentes para angina inestable, agentes uricosúricos, vasoconstrictores, vasodilatadores, agentes vulnerantes, agentes de curación de heridas, inhibidores de xantina oxidasa y similares.

En una realización, la composición de hidrogel descrita anteriormente contiene un agente blanqueante y, de esta manera, actúa como un sistema de suministro cuando se aplica a los dientes. La liberación de los agentes blanqueantes "cargados" en la presentes composiciones de hidrogel típicamente implica tanto absorción de agua como desorción del agente a través de un mecanismo de difusión controlada por el hinchamiento. Las composiciones de hidrogel que contienen agente blanqueante pueden emplearse de una manera similar a las formulaciones farmacéuticas tópicas, por ejemplo.

Los agentes blanqueantes dentales adecuados incluyen peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiacidos y combinaciones de los mismos. Los compuestos de peróxido adecuados incluyen peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de carbamida y mezclas de los mismos. Los peróxidos preferidos son peróxido de hidrógeno y carbamida. Otros peróxidos adecuados incluyen peróxidos orgánicos, incluyendo aunque sin limitación, dialquilperóxidos 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-etilhexanoato de *t*-butilo, perdicarbonatos tales como peroxi dicarbonato de dimetilo y peroxi dicarbonato de dicitlohexilo, 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 preferentemente es un peróxido tal como peróxido de hidrógeno, peróxido de carbamida, y más preferentemente es peróxido de hidrógeno.

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.

En otra realización, el agente farmacéuticamente activo por ejemplo puede ser un antiinflamatorio/analgésico no esteroideo; agentes antiinflamatorios esteroideos; anestésicos locales; bactericidas/desinfectantes; antibióticos; antifúngicos; agentes desensibilizadores del diente; agentes anticavidad/anticaries de fluoruro; agentes antisarro/anticálculos; enzimas que inhiben la formación de placa, cálculos o caries dentales; agentes abrasivos tales como pirofosfatos; quelantes metálicos tales como sal tetrasódica del ácido etilendiaminatetraacético;

antioxidantes tales como hidroxianisol butilado; hidroxí tolueno butilado; complementos nutricionales para suministro local a los dientes y el tejido circundante; y similares.

5 Los agentes antiinflamatorios/analgésicos no esteroideos adecuados incluyen acetaminofeno; salicilato de metilo; salicilato de monoglicol; aspirina; ácido mefenámico; ácido flufenámico; indometacina; diclofenaco; alclofenaco; diclofenaco sódico; ibuprofeno; flurbiprofeno; fentizac; bufexamac; piroxicam; fenilbutazona; oxifenbutazona; clofezona; pentazocina; mepirizol y clorhidrato de tiamida.

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

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

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

25 Los antibióticos adecuados incluyen penicilina; metilicina; oxacilina; cefalotina; cefaloridina; eritromicina; lincomicina; tetraciclina; clortetraciclina; oxitetraciclina; metaciclina; cloramfenicol; kanamicina; estreptomina; gentamicina; 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 cinc.

30 Los agentes desensibilizadores dentales adecuados incluyen nitrato de potasio y cloruro de estroncio. Los agentes anticavidad/anticaries de fluoruro adecuados incluyen fluoruro sódico, fluoruro potásico y fluoruro amónico.

35 Los agentes blanqueantes adicionales incluyen agentes antisarro/anticálculos, 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 sódico de cinc y mezclas de los mismos. Las sales pirofosfato preferidas son las sales pirofosfato de metal dialcalino, sales pirofosfato de metal tetraalcalino; y las formas hidratadas o no hidratadas de dihidrogenopirofosfato disódico ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$), pirofosfato tetrasódico ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) y pirofosfato tetrapotásico ($\text{K}_4\text{P}_2\text{O}_7$). Las sales pirofosfato se describen con más detalle en Kirk & Othmer, Encyclopedia of Clinical Technology, Tercera Edición, Volumen 17, Wiley-Interscience Publishers (1982), cuya divulgación completa se incorpora en este documento por referencia en su totalidad. Opcionalmente, los agentes blanqueantes pueden incluir también agentes disolventes del sarro tales como betaínas, óxidos de amina y aminas cuaternarias, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 6.315.991 de Zofchak.

45 Los agentes enzimáticos que actuarían para inhibir la formación de la placa, cálculos o caries dentales serían útiles también en las composiciones. Los agentes enzimáticos pueden almacenarse junto con el agente blanqueante o pueden colocarse en una capa diferente dentro de un sistema de múltiples capas como se describe en este documento. Las enzimas adecuadas incluyen: proteasas que degradan las proteínas salivares que se absorben sobre la superficie del diente y forman la película o la primera capa de placa; lipasas que destruyen las bacterias lisando las proteínas y lípidos que forman el componente estructural de las paredes y membranas de la célula bacteriana; dextranasas, glucanohidrolasas, endoglucosidasas y mucinasas que degradan la estructura del esqueleto bacteriano que forma una matriz para la adhesión bacteriana al diente, y amilasas que evitan el desarrollo de cálculos por degradación del complejo carbohidrato-proteína que se une al calcio. Las enzimas preferidas incluyen cualquiera de las proteasas disponibles en el mercado; dextranasas; glucano hidrolasas; endoglucosidasas; amilasas; mutanasas; lipasas; mucinasas; y mezclas compatibles de las mismas. En algunas realizaciones, puede utilizarse un agente blanqueante enzimático.

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

60 Los complementos nutricionales adecuados para el suministro 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 paraaminobenzoico y bioflavonoides); y minerales (por ejemplo, calcio, fósforo, fluoruro, cinc, manganeso y potasio); y mezclas de los mismos. Las vitaminas y minerales útiles en la presente invención se desvelan en Drug Facts and Comparisons (servicio de información sobre fármacos en hojas sueltas), Wolters Kluwer Company, St. Louis, Mo., 1997, págs. 3-17.

La composición puede incluir también cualquier agente cosméticamente activo para efectuar un cambio deseado en el aspecto de los dientes o el tejido circundante, o que afecta a una característica socialmente deseable para el usuario, tal como un aliento fresco. Por ejemplo, un agente cosméticamente activo puede ser un refrescante del aliento o un agente que efectúa el blanqueo o blanqueamiento dental. Reconociendo que en algunas culturas o en ciertos 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 confiera un color o tinción a los dientes.

Pueden incluirse agentes blanqueantes adicionales en la composición. Por ejemplo, también pueden estar presentes tensioactivos, tales como detergentes, y funcionarán junto con los agentes blanqueantes descritos anteriormente para proporcionar un aspecto más brillante a los dientes.

En cualquiera de estas realizaciones, una composición blanqueante dental de la invención preferentemente incluye un peróxido para blanquear los dientes y puede incluir también aditivos convencionales tales como cargas, conservantes, reguladores del pH, reblandecedores, espesantes, colorantes, pigmentos, tintes, partículas refractivas, estabilizadores, agentes de refuerzo, agentes farmacéuticos, agentes aromatizantes o refrescantes del aliento y potenciadores de la permeación. En aquellas realizaciones en las que la adhesión debe reducirse o eliminarse, pueden usarse también agentes antiadherentes convencionales. Estos aditivos y las cantidades de los mismos se seleccionan de tal manera que no interfieran significativamente con las propiedades químicas y físicas deseadas de la composición blanqueante dental o que interfieran con el suministro del agente blanqueante pueden incluirse en la composición. Tales ingredientes adicionales incluyen compuestos colorantes, aditivos alimentarios, aromatizantes, edulcorantes y conservantes.

Puede usarse cualquier aromatizante natural o sintético o aditivo alimentario tal como los descritos en Chemicals Used in Food Processing, Pub. No. 1274, National Academy of Sciences, páginas 63-258 (cuya descripción completa se incorpora en este documento por referencia). Los aromatizantes adecuados incluyen gaulteria, menta, hierbabuena, mentol, sabores de fruta, vainilla, canela, especias, aceites aromáticos y oleorresinas, como se sabe en la técnica, así como combinaciones de los mismos. La cantidad de aromatizante empleado normalmente es una cuestión de preferencia, sometida a factores tales como el tipo de sabor, sabor individual y potencia deseada. Preferentemente la composición comprende aproximadamente un 0,1-5 % de aromatizante.

Los edulcorantes útiles en la presente invención incluyen sacarosa, fructosa, aspartamo, xilitol y sacarina. Preferentemente, la composición comprende edulcorantes en una cantidad de aproximadamente 0,001-5,0 % en peso.

El sustrato adecuado puede ser translúcido, de manera que la composición no sea obstrusiva cuando se lleva puesta. Sin embargo, el sustrato o la composición opcionalmente pueden colorearse, de manera que la composición se vea fácilmente cuando se lleva puesta. Preferentemente, 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. Por lo tanto, el sustrato comprende un compuesto colorante tal como por ejemplo un tinte, un pigmento o sustancia que puede conferir color cuando se añade al material que forma el sustrato.

Por ejemplo, pueden usarse compuestos colorantes del tipo usado 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 "certificables" o "exentos de certificación" para dar color al sustrato. Los compuestos colorantes usados para dar color al sustrato pueden derivarse de fuentes naturales tales como vegetales, minerales o animales, o pueden ser homólogos de derivados naturales fabricados por el hombre.

Los compuestos colorantes actualmente certificados por la ley Food Drug & Cosmetic Act para su uso en alimentos y fármacos ingeridos incluyen tintes tales como FD&C Rojo Nº 3 (sal sódica de tetrayodofluoresceína); Rojo Alimentario 17 (sal disódica de ácido 6-hidroxi-5-[(2-metoxi-5-metil-4-sulfofenil)azo]-2-naftalenosulfónico); Amarillo Alimentario 13 (sal sódica de una mezcla de los ácidos mono y disulfónico de quinoftalona o 2-(2-quinolil)indanodiona); FD&C Amarillo Nº 5 (sal sódica del ácido 4-*p*-sulfofenilazo-1-*p*-sulfofenil-5-hidroxipirazol-3-carboxílico); FD&C Amarillo Nº 6 (sal sódica de *p*-sulfofenilazo-B-naftol-6-monosulfonato); FD&C Verde Nº 3 (sal disódica de 4-[[4-(N-etil-*p*-sulfofenilamino)-fenil]-(4-hidroxi-2-sulfonio-fenil)-metilen]-[1-(N-etil-N-*p*-sulfofenil)-3,5-ciclohexadienimina]); FD&C Azul Nº 1 (sal disódica de anhídrido de ácido dibencildietil-diaminotrifencilcarbinol trisulfónico); FD&C Azul Nº 2 (sal sódica de ácido disulfónico de indigoestañó); FD&C Rojo Nº 40; Naranja B y Rojo Cítrico Nº 2 y combinaciones de los mismos en diversas proporciones.

Los compuestos colorantes exentos de la certificación de la FDA incluyen extracto de anato; beta-apo-8'-carotenal; beta-caroteno; polvo de remolacha; cantaxantina; color caramelo; aceite de zanahoria; extracto de cochinilla (carmín); harina de semilla de algodón tostada parcialmente desengrasada o cocinada; gluconato ferroso; zumo de fruta; extracto de color de uva; extracto de piel de uva (enocianina); pimentón; oleorrosia de pimentón; riboflavina; azafrán; turmérico; oleorresina de turmérico; zumo vegetal; y combinaciones de los mismos en diversas proporciones.

La forma del compuesto colorante para su uso en la composición preferentemente incluye aditivos en forma de tinte pero también puede incluir formas de laca que son compatibles con el material que comprende el sustrato. Los tintes solubles en agua, proporcionados en forma de polvos, gránulos, líquidos u otras formas de fin especial pueden usarse de acuerdo con el presente método. Preferentemente, se usa una "laca" o forma insoluble en agua del tinte, para colorar el sustrato. Por ejemplo, si se va a usar una suspensión de un compuesto colorante, puede emplearse un aditivo en forma de laca. Las lacas de tinte insoluble en agua adecuadas preparadas extendiendo sales de calcio o aluminio de tintes de FD&C sobre alúmina incluyen FD&C Verde N° 1 laca, FD&C Azul N° 2 laca, FD&C R&D N° 30 laca y FD&C N° Amarillo 15 laca.

Otros compuestos colorantes adecuados incluyen pigmentos inorgánicos no tóxicos insolubles en agua tales como dióxido de titanio; verdes de óxido de cromo; azules ultramarino y rosas; y óxidos férricos. Tales pigmentos preferentemente tienen un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 5-1000 micrómetros, más preferentemente aproximadamente 250-500 micrómetros.

La concentración del compuesto colorante en el sustrato preferentemente es de aproximadamente 0,05-10 % en peso y, más preferentemente, es de aproximadamente 0,1-5 % en peso.

Puede estar presente más de un compuesto colorante en el sustrato, de manera que se confieren múltiples colores al mismo. Estos múltiples colores pueden dibujarse en rayas, puntos remolinos o cualquier otro diseño que un consumidor pueda encontrar atractivo. El compuesto colorante puede usarse también con otras sustancias mejoradoras del aspecto, tales como partículas de brillo.

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

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 de clorohexidina o gluconato, etanol y propilenglicol.

Los compuestos útiles como reguladores del pH incluyen, aunque sin limitación, tampones de glicerol, tampones citrato, tampones borato, tampones fosfato o tampones de ácido cítrico-fosfato, que pueden incluirse también para asegurar que el pH de la composición de hidrogel es compatible con el del entorno de la boca y que no lixiviarán minerales de la superficie de los dientes. Para optimizar el blanqueamiento sin desmineralización de los dientes, pueden incluirse sales de calcio y/o fluoruro en la composición.

Los reblandecedores adecuados incluyen ésteres de ácido cítrico, tales como citrato de trietilo o citrato de acetil trietilo, ésteres de ácido tartárico tales como dibutiltartrato, ésteres de glicerol tales como diacetato de glicerol y triacetato de glicerol; ésteres de ácido ftálico tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dietilo, y/o tensioactivos hidrófilos, preferentemente tensioactivos no iónicos hidrófilos tales como por ejemplo ésteres de ácido graso parcial de azúcares, ésteres de ácido graso de polietilenglicol, ésteres de alcohol graso de polietilenglicol y ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitano.

Los espesantes preferidos en este documento son compuestos de origen 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, hidropilcelulosa, hidroxietil celulosa e hidropil metil celulosa; ácidos silícicos coloidales; y azúcares tales como lactosa, sacarosa, fructosa y glucosa. Pueden usarse también espesantes sintéticos tales como alcohol polivinílico, copolímeros de vinilpirrolidona-vinilacetato, polietilenglicoles y polipropilenglicoles.

El sustrato puede embeberse también o decorarse con artículos decorativos tales como perlas, diamantes de imitación o similares, siempre y cuando estos artículos no interfieran con las propiedades viscoelásticas del sustrato requeridas para la deformación apropiada de la composición sobre el diente, como se ha descrito anteriormente. El sustrato puede mostrar también letras, palabras o imágenes diseñadas para agradar o resultar atractivas para un consumidor.

IV. Procesos de fabricación

Las composiciones de la invención generalmente son extruibles en estado fundido y, de esta manera, pueden prepararse usando un proceso sencillo de combinación y extrusión. Los componentes de la composición se pesan y después se mezclan, por ejemplo usando una mezcladora Brabender o Baker Perkins Blender, generalmente,

aunque no necesariamente, a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 90-140 °C. Pueden añadirse disolventes o agua, si se desea. La composición resultante puede extruirse usando una extrusora sencilla o doble o granularse. Como alternativa, los componentes de la composición pueden fundirse uno cada vez y después mezclarse antes de la extrusión. Preferentemente, la composición se extruye directamente sobre un sustrato adecuado, tal como una capa de refuerzo o un revestimiento desprendible y después se presionan. El espesor de la película que contiene hidrogel resultante, para la mayoría de los fines, estará en el intervalo de aproximadamente 0,050-0,80 mm, más normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,37-0,47 mm.

Como alternativa, las composiciones pueden prepararse por colada en solución, mezclando los componentes de la composición en un disolvente adecuado, por ejemplo un disolvente volátil, tal como acetato de etilo o alcoholes inferiores (por ejemplo etanol, alcohol isopropílico, etc.) son particularmente preferidos a una concentración típicamente en el intervalo de aproximadamente 35-60 % p/v. La solución se cuele en un sustrato adecuado, tal como una capa de refuerzo o un revestimiento desprendible, como en el caso anterior. Tanto la mezcla como la colada se realizan preferentemente a temperatura ambiente. El sustrato recubierto con la película después se hornea a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80-100 °C, óptimamente a aproximadamente 90 °C durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente una a cuatro horas, óptimamente aproximadamente dos horas. Por consiguiente, se proporciona un método para preparar una película de hidrogel adecuada para la incorporación en una composición de la invención que implica las siguientes etapas: preparar una solución de un polímero hinchable con agua, insoluble en agua, un polímero hidrófilo, un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo, y un segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, en un disolvente; depositar una capa de la solución sobre un sustrato para proporcionar un recubrimiento sobre el mismo; y calentar el sustrato recubierto a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80-10 °C durante un periodo de tiempo en el intervalo de aproximadamente 1-4 horas, proporcionando de esta manera una película de hidrogel sobre el sustrato.

Cuando se desean composiciones de hidrogel pegajosas, la extrusión en estado fundido es el proceso preferido, aunque aún puede usarse colada en solución. Para la preparación de composiciones sustancialmente no pegajosas se prefiere colada en solución. Asimismo, puede usarse extrusión en estado fundido para cualquiera de las composiciones de la invención. Asimismo, puede usarse cualquier técnica de extrusión en estado fundido o colada en solución para preparar composiciones translúcidas, aunque la colada en solución típicamente se prefiere para esas realizaciones. Por consiguiente, se proporciona un método para formar una composición, que implica las siguientes etapas: procesar en estado fundido, a través de una extrusora, una mezcla de un polímero hinchable con agua, insoluble en agua, un polímero hidrófilo, un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo y un segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, para formar una composición extruida; extruir la composición como una película del espesor deseado en un sustrato adecuado; y, cuando se enfría, cargar la película con una solución acuosa del agente activo tal como un peróxido para obtener una concentración del agente blanqueante de aproximadamente el 1-20 % en peso.

La invención contempla también tener un sistema de múltiples capas que incluye una o más capas adicionales de hidrogel o distintas de hidrogel. Por ejemplo, puede ser deseable incluir agentes activos adicionales que puede que no sean compatibles con el agente activo principal durante el almacenamiento. De esta manera, una capa puede ser la capa de hidrogel que contiene el agente activo principal y la otra u otras capas pueden contener aditivos adicionales. Estas otras capas pueden estar fabricadas de la composición de hidrogel descrita en este documento, o de cualquier otra formulación biocompatible conocida en la técnica (por ejemplo, poliisobutileno, dimetil siloxano, acetato de etilen vinilo, acetato de polivinilo, acetato de celulosa, butirato, propionato, etil celulosa y acrilatos insolubles en agua). Además, dependiendo de la ordenación de las capas, puede desearse tener una capa adherente, por ejemplo la capa que se colocará directamente sobre el diente, y una capa no adherente, por ejemplo la capa externa que se sitúa más cerca de los labios. Otra ventaja de tener un sistema de múltiples capas es que la relación de polímeros usada en la capa más externa puede variarse para conseguir capas no adherentes, de manera que se evita tener que incluir una capa de refuerzo diferente en el producto.

En una realización, la composición comprende: un sustrato externo que sirve como superficie externa de la composición después de la aplicación al diente; tejido oral, piel o superficie de la mucosa; una capa de adhesivo de contacto con la superficie adherida al mismo, que generalmente será una composición de adhesivo de la invención, que opcionalmente contiene 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 al diente, que se va a tratar, y se pone sobre la superficie de manera que la capa en contacto con la superficie oral está en contacto. En otra realización, la composición se envasa sin una capa de refuerzo o un revestimiento desprendible. Por consiguiente, una vez retirada del envase, la composición está lista para aplicarla a la superficie del cuerpo.

El sustrato es el elemento estructural principal y proporciona soporte a la composición, ya sea durante la fabricación o durante el uso. El material usado para el sustrato debería ser inerte e incapaz de absorber la composición de hidrogel. Asimismo, el material usado para el sustrato debería permitir que el dispositivo siguiera los contornos de los dientes u otras superficies del cuerpo y se llevara de forma cómoda en la boca sin frotar o irritar de otra manera los labios o la lengua. Los ejemplos de los materiales útiles para el sustrato son poliésteres, polietileno, polipropileno, poliuretanos y poliéter amidas. El sustrato preferentemente está en el intervalo de aproximadamente

15-250 micrómetros de espesor y, si se desea, puede pigmentarse, metalizarse, o proporcionarse con un acabado mate adecuado para escritura.

En una realización, el sustrato preferentemente, aunque no necesariamente, es oclusivo (es decir, no "transpirable"), y no permite que ningún agente activo en la composición se filtre a través de la capa y entre en contacto con las membranas de la mucosa de la boca y las encías. Cuando está lista para su uso, la composición se pre-humedece de manera que se aumenta la adherencia y la composición se adherirá a los dientes. Una ventaja de esta realización es que el agente activo no puede filtrarse sustancialmente a través del sustrato y provocar irritación en aquellos individuos sensibles al agente activo o a cualquier aroma o sensación desagradable.

Otros materiales de sustrato adecuados pueden ser materiales no poliméricos tales como ceras (por ejemplo, ceras microcristalinas o de parafina) o un 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 típicamente se fabrican por síntesis de Fischer-Tropsch. Las ceras microcristalinas son flexibles y de aspecto amorfo y tienden a tener una mayor resistencia a la tracción y menor tamaño de cristal que las ceras de parafina. Las ceras microcristalinas típicamente tienen puntos de fusión de aproximadamente 60-95 °C y pesos moleculares de aproximadamente 580-700 g/mol y predominantemente contienen hidrocarburos de cadena ramificada y algunos compuestos de tipo anillo, aunque pueden estar presentes hidrocarburos de cadena lineal. El material de sustrato puede ser también una espuma de celdas abiertas tal como una espuma de poliuretano, poliestireno o polietileno.

Como alternativa, en otra realización, el sustrato no es oclusivo y, por lo tanto, puede hidratarse totalmente *in situ*, en su posición sobre los dientes u otra superficie del cuerpo.

El revestimiento desprendible es un elemento desechable que sirve para proteger al sistema antes de su aplicación. El revestimiento desprendible debería 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 típicamente se tratan con silicona o fluorocarbonos y se fabrican comúnmente a partir de poliésteres y polietilentereftalato.

Una composición preferida se prepara típicamente usando polímeros de acrilato como el primer y el segundo polímeros insolubles en agua, hinchables con agua; y una combinación de polivinilpirrolidona y polietilenglicol como la combinación de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo.

Una película de adhesivo de la composición puede fabricarse fundiendo térmicamente y mezclando entre sí los componentes anteriores a temperaturas que varían de aproximadamente 100-170 °C. La película se extruye a un espesor deseado sobre un sustrato adecuado. Como alternativa, los componentes pueden disolverse en un único disolvente o en una mezcla de disolventes, y la solución puede colarse sobre una película desprendible o refuerzo. Los disolventes después se evaporan para obtener una película de hidrogel.

Un método para cargar la composición con el agente activo comprende estratificar un agente activo deseado, por ejemplo un agente blanqueante dental, en solución acuosa, sobre la superficie del hidrogel colocado sobre un sustrato adecuado o colocar el agente activo directamente sobre el sustrato. El revestimiento desprendible después se ensambla encima de la composición, formando una estructura intercalada, y la solución que contiene el agente blanqueante se absorbe en la composición debido a sus propiedades de ser hinchable con agua. Como alternativa, la composición estratificada sobre el sustrato puede sumergirse en una solución que contiene la concentración deseada de agente blanqueante, y la solución se absorbe en la composición. Midiendo la tasa de ganancia de peso al absorber el líquido, puede determinarse y controlarse el porcentaje de carga de la composición con el agente activo.

Otro enfoque para la carga del agente activo en la composición es añadir el agente activo como un sólido o como una solución a la composición disuelta en el disolvente. La mezcla después se cuele de la manera habitual sobre un sustrato adecuado y se permite que se seque, aunque se desea una menor temperatura de secado cuando se usa este método de carga. Las composiciones preparadas de esta manera pueden secarse a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a varios días.

Un espesor de película típico es de aproximadamente 0,050-0,80 mm, preferentemente 0,25-0,50 mm. El espesor de la película no es crítico y puede variarse de acuerdo con la concentración del agente blanqueante incorporado en la película, la cantidad de tiempo que la película se va a exponer a los dientes, el nivel de comodidad deseado para el usuario y el grado de mancha que se desea rectificar.

V. Métodos de uso

En la práctica, las composiciones pueden usarse simplemente retirando el producto de su envase, retirando un revestimiento desprendible (cuando está incluido) y aplicando la capa adhesiva a los dientes que se desea

blanquear (o a cualquier piel o superficie del cuerpo de la mucosa si se va a dar otra utilidad al agente blanqueante o si se va a usar otro agente activo). Los sistemas descritos en este documento pueden proporcionarse en una diversidad de tamaños, de manera que la composición puede aplicarse a la totalidad o a cualquier porción de un diente, a cualquier número de dientes de una sola vez o a cualquier porción de la cavidad oral. El sustrato, cuando es oclusivo, reduce o evita la filtración del agente activo desde la composición, mientras el usuario lleva la composición durante una cantidad de tiempo deseada. La composición puede mantenerse en la localización deseada durante un tiempo tan corto como unos pocos minutos, varias horas, todo el día o durante la noche, y después retirarse cuando se ha conseguido el grado de blanqueamiento deseado o el efecto terapéutico cosmético deseado. Si se desea, puede proporcionarse una composición translúcida, que se lleva sin que sea obstrusiva o detectable para los otros. El sistema puede diseñarse también sin un ingrediente activo y encuentra utilidad como un apósito protector para una superficie oral, por ejemplo afta bucal, herpes labial, etc. o como un apósito para heridas.

La composición puede llevarse durante un periodo de tiempo prolongado, aunque típicamente se llevará durante un periodo predeterminado de tiempo de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas. Para aplicaciones de blanqueamiento dental, un periodo de tiempo preferido es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas (por ejemplo, durante la noche), siendo también de 30 minutos a aproximadamente 1 hora una realización preferida. Para otros agentes activos, un tiempo terapéutico o cosmeceúticamente eficaz puede determinarse fácilmente basándose en el agente activo que se está usando, así como la condición que se está tratando.

Un usuario puede formar la composición alrededor de los dientes superiores o inferiores u otro tejido oral aplicando presión manual normal al sustrato con las puntas de los dedos y pulgares, opcionalmente humedeciendo la composición antes de su aplicación. Suponiendo que el área de superficie de la punta del dedo del pulgar de un adulto promedio es de aproximadamente un centímetro cuadrado, la presión normal generada por las puntas de los dedos y el pulgar es de aproximadamente 100.000-150.000 Pascales (es decir, aproximadamente 3 libras o 1,36 kg) por centímetro cuadrado. La presión típicamente se aplica a la composición entre cada punta del dedo y el pulgar durante aproximadamente uno o dos segundos. Una vez que se retira la presión aplicada al sustrato con las puntas de los dedos y los pulgares, la composición permanece en la forma de, y adherida a, la superficie de los dientes y el tejido blando adjunto sobre el que se formó.

Cuando el usuario está listo para retirar la composición, la composición puede retirarse simplemente desprendiéndola de la superficie de los dientes u otra superficie oral o corporal. Si se desea, la composición puede volver a adherirse durante un tiempo de tratamiento adicional. Cualquier residuo que queda atrás es mínimo, y puede retirarse usando métodos convencionales de limpieza de los dientes o la cavidad oral.

En una realización de la invención, la composición es un sólido y es un adhesivo sensible a la presión y absorbe agua. Esto puede conseguirse fabricando la composición formadora de película con separación de fases antes de la aplicación a la superficie del cuerpo. Las formulaciones sólidas preparadas de esta manera después podrían envasarse y retirarse del envase antes de su uso.

La composición se aplica preferentemente como una composición no sólida, por ejemplo aplicada como un líquido o gel. Por ejemplo, el usuario puede extruir la composición desde un tubo sobre un dedo para aplicación a los dientes u otra superficie del cuerpo, extruir la composición desde un tubo directamente sobre los dientes, aplicar la composición mediante un cepillo u otro aplicador y similares. Después de la evaporación del disolvente, la composición líquida o en gel se seca formando una película de polímero tipo matricial o un gel sobre la superficie del cuerpo. En una realización de esta composición formadora de película líquida o en gel, el hidrogel contiene suficiente agua u otro disolvente para proporcionar una propiedad fluida. En otra realización de esta composición, los componentes poliméricos de la composición líquida o en gel son solubles en una mezcla agua-etanol tanto a temperatura ambiente como a las temperaturas de refrigeración de aproximadamente 4 °C, y son miscibles tras la evaporación del disolvente. En otra realización más de esta composición formadora de película líquida o en gel, la composición polimérica tiene una Temperatura de Solución Crítica Inferior de aproximadamente 36 °C en una mezcla de etanol-agua. La película resultante (después de la evaporación del disolvente) es preferentemente insoluble o lentamente soluble en la saliva a la temperatura del cuerpo para proporcionar un contacto de larga duración entre el peróxido de hidrógeno y el esmalte dental. Finalmente, el peróxido de hidrógeno debería ser estable tanto en la composición líquida o en 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 otra manera, técnicas convencionales de la química de polímeros, fabricación de adhesivo y preparación de hidrogel, que están dentro de las habilidades de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

Debe entenderse que, aunque la invención se ha descrito 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 serán evidentes para los expertos en la materia a la que pertenece la invención.

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los compuestos de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los

inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la precisión con respecto a los números (por ejemplo cantidades, temperaturas, etc.) aunque podrían encontrarse algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de otra manera, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados Centígrados (°C) y la presión es a o casi atmosférica.

Se usan las siguientes abreviaturas y nombres comerciales en los ejemplos:

Eudragit L 100-55	copolímero de ácido metacrílico (Rohm America Inc.)
PEG	polietilenglicol 400
PVP30	polivinilpirrolidona Plasdona® K30 (ISP)
PVP90	polivinilpirrolidona Kollidon® 90F (BASF)

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de una composición sólida

Se preparó una realización de una composición para blanqueamiento dental a partir de los siguientes ingredientes usando un proceso de extrusión en estado fundido:

Eudragit L 100-55	9 % en peso
PVP90	44 % en peso
PEG	22 % en peso
Peróxido de hidrógeno	6 % en peso
Agua, estabilizadores, moduladores de pH	19 % en peso

Los ingredientes se procesaron en estado fundido en una extrusora de un solo tornillo Brabender de la siguiente manera: se añadió el Eudragit L 100-55 a la extrusora en primer lugar, seguido de PVP90 y PEG, a una temperatura de 100 a 150 °C. La composición se extruyó a un espesor de 0,35 mm entre dos revestimiento desprendibles de polietilenteraftalato. Se añadió la solución de peróxido de hidrógeno a la película extruida.

Ejemplo 2

Liberación *in vitro* de peróxido de hidrógeno a partir de una composición sólida

La liberación de peróxido de hidrógeno a partir de las composiciones de blanqueamiento dental de la invención *in vitro*, en tampón a pH 7,0, se investigó y comparó con el peróxido liberado de un producto comercial, Crest Whitestrips™ (un producto de Procter & Gamble Co., Cincinnati, OH y denominado "producto de Crest"). El producto de Crest contiene un 5,3 % de peróxido de hidrógeno en un gel de Carbopol 956 sobre una película de polietileno fina.

La liberación *in vitro* de peróxido de hidrógeno a partir de las composiciones que contienen 3 %, 6 % o 9 % de peróxido (formuladas como se expone en el Ejemplo 1) se comparó con la liberación de peróxido de hidrógeno desde el producto de Crest. Se permitió que la composición de ensayo o el producto de Crest liberaran peróxido en la solución a través de papel de filtro, y el peróxido se midió usando técnicas analíticas convencionales. Para el producto de Crest, los niveles de peróxido observados disminuyeron hasta un valor inicial en aproximadamente 30 minutos. Estos datos son similares a los datos publicados (Pagel, P. A., et al. (2000) Vital Tooth Whitening with a Novel Hydrogen Peroxide Strip System: Design, Kinetics, and Clinical Response. Compendium, Supl. 29, Vol. 21: S10-S15).

Las composiciones blanqueadoras dentales de la invención liberaban peróxido a una velocidad proporcional a la concentración de partida. Se encontró también que las composiciones de la invención liberaban peróxido a una velocidad mayor que el producto de Crest en todos los momentos en los que se ensayó el contenido de peróxido: 5, 30 y 60 minutos. La liberación de peróxido para la composición que contenía un 6 % de peróxido, que es la más parecida al producto de Crest, fue aproximadamente 7, 5, 24 y 10 veces mayor que la velocidad de liberación para el producto de Crest en cada punto temporal, respectivamente. La liberación de peróxido para la composición que contenía un 3 % de peróxido fue aproximadamente 3, 7 y 5 veces mayor que la velocidad de liberación para el producto de Crest en cada punto temporal, respectivamente.

Ejemplo 3

Eficacia de una composición sólida

La eficacia de las composiciones blanqueadoras dentales se ensayó usando el siguiente procedimiento. Un sujeto ensayó la eficacia de la composición blanqueante dental preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el

Ejemplo 1 aplicando la composición al conjunto inferior de dientes una vez al día durante 1 hora, durante 6 días consecutivos. La tonalidad de los dientes del sujeto se midió usando la Guía de Tonalidad Dental Profesional antes y después del tratamiento de los dientes con la composición blanqueante dental. En el día 1, los dientes del sujeto se clasificaron como tonalidad 12 y después de una hora de tratamiento con la composición blanqueante dental, los dientes se clasificaron como tonalidad 10. Después de una hora de tratamiento con la composición blanqueante dental en el día 2, los dientes del sujeto se clasificaron como tonalidad 8. Después de una hora de tratamiento en el día 3, los dientes del sujeto se clasificaron como tonalidad 5. Análogamente, después de una hora de tratamiento en el día 4, los dientes de sujeto se clasificaron como tonalidad 4/5. En el día 5, después de una hora de tratamiento, los dientes del sujeto se clasificaron como tonalidad 2/3. La tonalidad más clara se consiguió después de media hora más de tratamiento en el día 6, alcanzando una tonalidad de 2. De esta manera, la eficacia de la composición blanqueante dental era evidente, con resultados medibles en una hora de tratamiento.

Ejemplo 4

Preparación de una composición no sólida

Se preparó una composición para blanqueamiento dental a partir de los siguientes ingredientes (Fórmula A):

Agua desionizada	35,0 % en peso
Etanol	35,0 % en peso
Eudragit L 100-55	4,00 % en peso
PEG	1,00 % en peso
PVP90	7,00 % en peso
Peróxido de carbamida	18,0 % en peso
Citrato sódico	0,13 % en peso

La composición se mezcló en una mezcladora de laboratorio de baja velocidad y alto par de torsión Cole-Parmer provista de un impulsor revestido de Teflón (5 cm (2 pulgadas) de diámetro) de la siguiente manera. Se mezcló agua desionizada con etanol, seguido de la adición de PEG. Después se añadió citrato sódico en condiciones de agitación vigorosa. Se añadieron lentamente Eudragit L 100-55 en polvo (en 2-5 min) con agitación vigorosa (500-600 rpm). Después de aproximadamente 5-10 min (no es necesario esperar hasta que se haya disuelto todo el Eudragit), se añadió lentamente PVP90 en polvo (en 5 min). La alta velocidad de agitación se mantuvo durante 5-10 min. Se añadió peróxido de carbamida en polvo (en 1-2 min) y la mezcla se agitó para obtener una solución homogénea (aproximadamente 30 minutos a 800-900 rpm). La solución después se almacenó durante un periodo de 2-5 horas para dejar que se disiparan las burbujas de aire.

Ejemplo 5

Preparación de una composición no sólida

Se preparó una composición para blanqueamiento dental a partir de los siguientes ingredientes (Fórmula B):

Agua desionizada	35,0 % en peso
Etanol	35,0 % en peso
Eudragit L 100-55	2,50 % en peso
PEG	1,92 % en peso
PVP90	6,00 % en peso
Peróxido de carbamida	18,0 % en peso
Citrato sódico	0,08 % en peso
Methocel A4C	1,50 % en peso

La composición se mezcló en una mezcladora de laboratorio de baja velocidad y alto par de torsión Cole-Parmer provista de un impulsor revestido de Teflón (5 cm (2 pulgadas) de diámetro). Se mezcló agua desionizada con etanol, seguido de la adición de PEG. Después se añadió citrato sódico en condiciones de agitación vigorosa. Se añadió lentamente Eudragit L 100-55 en polvo (en 5 min) con agitación vigorosa (500-600 rpm), seguido de la adición lenta (en 5 min) de Methocel A4C en polvo con agitación vigorosa (500-600 rpm). Después de aproximadamente 10 min, se añadió lentamente PVP90 en polvo (en 5 min). La alta velocidad de agitación se mantuvo durante 5-10 min. Se añadió peróxido de carbamida en polvo (en 1-2 min) y la mezcla se agitó para obtener una solución homogénea (aproximadamente 30-60 minutos a 500-800 rpm). La solución se almacenó después durante un periodo de 2-5 horas para permitir que se disiparan las burbujas de aire.

Ejemplo 6

Estudio comparativo de disolución *in vitro* para una composición no sólida

La disolución de las composiciones de blanqueamiento dental no sólidas preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 4 (Fórmula A) y 5 (Fórmula B) se compararon con la disolución de un producto comercial, gel blanqueante transparente Simply White® (un producto de la empresa Colgate-Palmolive Company, Nueva York, NY y denominado "producto de Colgate"), que contiene un 18,0 % en peso de peróxido de carbamida. El proceso de disolución se estudió mediante una técnica de microinterferometría de cuña.

Se encontró que la Fórmula A formaba un límite de fase brusco que separaba la composición de polímero hinchado de la solución de polímero. En el límite de fase se observó una caída brusca de la concentración de polímero (y por tanto de la viscosidad del polímero). No se encontró que existiera un límite de este tipo en la zona de interdifusión del producto de Colgate/agua, cuyo patrón de interferencia era típico de un sistema completamente miscible con una disminución suave en la concentración de polímero (y por tanto en la viscosidad de polímero) en la dirección desde la matriz de composición hacia el agua. Se encontró que la Fórmula B tenía una naturaleza heterogénea (coloidal). Se formó un límite de fase brusco entre el gel opaco y la solución acuosa translúcida. Se encontró también que la Fórmula B tenía fracciones de "disolución más rápida" y fracciones de "disolución más lenta". Las fracciones de disolución más lenta formaban una capa relativamente fina que abarcaba el gel hinchado heterogéneo opaco. Al contrario del producto de Colgate, tanto la Fórmula A como la B tras contacto con el medio acuoso eran capaces de formar un revestimiento en gel hinchado viscoso integrado continuo separado de una solución líquida por un límite de fase brusco. La formación del límite de fase para la Fórmula A y B se observó en medios acuosos con un pH diferente que variaba de 4,6 a 7,5.

Usando las Fórmulas A y B, se forma un límite de fase brusco que separaba el polímero hinchado de la solución de polímero. No existe tal límite en la zona de interdifusión de agua y Colgate, cuyo patrón de interferencia es típico para el sistema completamente miscible con una disminución suave en la concentración de polímero (y por tanto en la viscosidad) en la dirección desde la matriz de Fórmula A y la matriz de Fórmula B hacia el agua.

Las constantes de transferencia de masa eficaces de agua en la Fórmula A o B y la Fórmula A o B en agua son comparables con las de Colgate y las Fórmulas A y B. Sin embargo, al contrario del producto de Colgate, en el caso de la formación de producto se observan los límites de fase bruscos que separan el gel integrado hinchado de la solución acuosa líquida. El coeficiente de difusión eficaz del límite de fase es 1-2 órdenes menor que el del agua en la Fórmula A o B y la Fórmula A o B en agua. La capa de gel hinchado formada por las Fórmulas A y B en el medio acuoso es capaz de desempeñar un papel de proteger el revestimiento con una velocidad de disolución sostenida. El gel hinchado también proporciona un soporte mecánico para aumentar el tiempo de residencia de las Fórmulas A y B en la superficie de los dientes.

La cinética de penetración de la composición en el agua era prácticamente idéntica para las Fórmulas A y B, mientras que la cinética del desplazamiento del límite de fase era más lenta para la Fórmula B. Las constantes de transferencia de masa eficaz eran comparables para el producto de Colgate y las Fórmulas A y B. Sin embargo, en el caso de las Fórmulas A y B, se observó que un límite de fase brusco separaba el gel integrado hinchado de la solución líquida.

En condiciones de uso real la erosión de las Fórmulas A y B (y por tanto su tiempo de uso) dependía en su mayor parte de dos factores: 1) procesos de interdifusión libre de la composición y agua (saliva) y 2) tensiones de cizalla mecánicas aleatorias impuestas sobre el revestimiento durante el tiempo de uso (es decir, fricción causada por el movimiento de los labios). El primer factor puede considerarse un proceso limitante ideal (sin alteraciones), mientras que el último puede afectar a la duración de uso de una manera drástica y aleatoria, puesto que cada acontecimiento de arrebató del revestimiento cambia las condiciones de interdifusión iniciales drásticamente (es decir, el espesor del revestimiento y los ingredientes de la composición).

Unos estudios de uso preliminar indicaron que las Fórmulas A y B eran capaces de permanecer en los dientes durante 10-15 minutos mientras que se encontró que el producto de Colgate permanecía sobre los dientes durante 2-3 minutos.

Ejemplo 7

Eficacia comparativa *in vitro* para composiciones no sólidas

La eficacia *in vitro* de la composición blanqueante dental no sólida preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 (Fórmula A) se comparó con la disolución del producto de Colgate.

Una composición de Fórmula A y el producto de Colgate se aplicaron en una pared manchada de té de una taza para demostrar un "primer" tratamiento. Después de 30 segundos, se introdujo agua en la taza para cubrir la superficie revestida. Después de 30 minutos, el agua se retiró, la taza se enjuagó con agua para retirar cualquier revestimiento en gel restante sobre la pared. El experimento se repitió aplicando cada composición sobre la misma mancha para demostrar un "segundo" tratamiento.

Las imágenes de las áreas tratadas se capturaron mediante una cámara digital y las imágenes obtenidas se convirtieron en imágenes en escala de grises de 256 píxeles usando el programa Scion Image. Las imágenes se

cambiaron de escala de manera que el valor de un píxel de 1 corresponde a un color blanco absoluto y un valor de 256 corresponde a un color negro absoluto. Los valores de píxel intermedios (de 2 a 255) correspondían por tanto a los colores intermedios, aumentando la oscuridad de 1 a 256. El programa Scion Image se usó también para medir la densidad de color (píxel/píxel²) de las áreas tratadas. Los resultados, mostrados a continuación, demuestran que la composición de la Fórmula A blanquea mejor que el producto de Colgate disponible en el mercado. La mayor desviación típica observada para la Fórmula A se explica por una menor uniformidad del color inicial de la mancha de té.

	Antes del tratamiento	Densidad Media (píxel/píxel ²) (D.T.)	
		Después del 1 ^{er} tratamiento	Después del 2 ^o tratamiento
Producto de Colgate	194,3 (3,8)	185,7 (6,2)	178,0 (6,6)
Fórmula A	198,3 (5,2)	178,6 (8,2)	167,6 (9,0)

- 10 Este experimento se repitió usando la composición blanqueante dental no sólida preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 (Fórmula B), excepto que solo se realizó el "primer" tratamiento.

	Antes del tratamiento	Densidad Media (píxel/píxel ²) (D.T.)	
		Después del 1 ^{er} tratamiento	
Producto de Colgate	116,9 (6,6)	89,4 (6,79)	
Fórmula B	117,3 (5,1)	79,6 (7,3)	

- 15 Como puede verse a partir de los datos *in vitro* presentados anteriormente, la eficacia blanqueante de la composición de Fórmula A es apreciablemente superior a la del producto de Colgate, las propiedades de la composición de Fórmula B son intermedias entre las del producto de Colgate y la Fórmula A.

Ejemplo 8

- 20 Liberación *in vitro* de peróxido de hidrógeno a partir de una composición no sólida

La liberación de peróxido de hidrógeno a partir de una composición blanqueante dental no sólida del Ejemplo 4 (Fórmula A) se comparó con la disolución del producto de Colgate. El producto de Colgate se coló sobre un revestimiento desprendible y se secó a temperatura ambiente durante un día. Las películas obtenidas del producto de Colgate, de aproximadamente 300-400 μ de espesor, se pusieron en un vaso de precipitados de vidrio y se añadieron 200 ml de agua desionizada. La composición de la Fórmula A se coló en el fondo de un vaso de precipitados. Después de 2-3 minutos, se añadieron 200 ml de agua desionizada. Después de un periodo de tiempo apropiado, la solución se separó con precisión del residuo hinchado y la concentración de peróxido de hidrógeno se determinó de acuerdo con el método de valoración USP. A continuación se muestra la cantidad de peróxido de hidrógeno liberado del producto de Colgate y de la Fórmula A.

Tiempo (minutos)	Porcentaje (p/p) de peróxido de hidrógeno liberado							
	1	2	3	5	10	15	20	30
Producto de Colgate	---	38,7	---	47,7	72,4	78,7	96,8	---
Fórmula A	35,0	35,9	59,5	67,5	71,9	---	79,2	90,0

- 35 A diferencia del producto de Colgate, el perfil de liberación de peróxido de hidrógeno desde la película formada por la Fórmula A se mantuvo y estaba caracterizado por un suministro acelerado del agente activo dentro de los cinco primeros minutos. Tras 10 minutos de contacto con agua, la Fórmula A liberaba menos peróxido de hidrógeno que el producto de Colgate. Tras 20 minutos de contacto con agua, el producto de Colgate no contenía nada de peróxido de hidrógeno, mientras que la Fórmula A contenía un 20 % del peróxido de hidrógeno cargado inicialmente. Esto era una evidencia de que el enlace de peróxido de hidrógeno era más fuerte con los polímeros en la Fórmula A que en el producto de Colgate. Comparando los datos de liberación y de disolución de película, se concluyó también que el contenido del peróxido de hidrógeno incorporado en la película de la Fórmula A podía clasificarse como unido débilmente a peróxido de hidrógeno o unido fuertemente a peróxido de hidrógeno. Esto estaba en contraste con el producto de Colgate en el que todo el peróxido de hidrógeno estaba unido débilmente.

Ejemplo 9

- 45 Eficacia comparativa *in vivo* de composiciones no sólidas

- 50 La eficacia *in vivo* de la composición blanqueante dental no sólida de Fórmula A y Fórmula B se comparó con la disolución del producto de Colgate. La eficacia blanqueante de la Fórmula A y la Fórmula B se comparó con la del producto de Colgate usando la escala orientada a valor de la guía de tonalidad Vita. El estudio era un estudio piloto aleatorizado, de grupos paralelos, de doble ciego. Se reclutaron para participar en el estudio once sujetos con una escala orientada a valor de la guía de tonalidad Vita de A3 o más oscuro en un mínimo de cuatro de los seis dientes maxilares anteriores.

Los 11 sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento basados en la tonalidad Vita de los incisivos centrales maxilares. Los sujetos recibieron suficiente producto durante 14 días de uso y se les instruyó para usar el producto dos veces al día durante dos semanas. Basándose en las evaluaciones de Vita y las entrevistas a los sujetos, fue evidente que la Fórmula A, la Fórmula B y el producto de Colgate proporcionaron todos un efecto blanqueante estéticamente significativo después de siete días de tratamiento. El mejor efecto blanqueante se observó para la Fórmula A. La Fórmula B mostró un efecto blanqueante que era intermedio entre el de la Fórmula A y el del producto de Colgate. La Fórmula A demostró un efecto de blanqueante dental más temprano en comparación con el producto de Colgate.

Ejemplo 10

Preparación de una composición no sólida con separación de fases

Se preparó una composición para blanqueamiento dental a partir de los siguientes ingredientes:

Eudragit L 100-55	6,99 g
PVP30	14,97 g
PVP90	4,49 g
Agua	25,95 g
Etanol (95 %)	28,94 g
PEG	3,99 g
Eudragit RL 100	4,49 g
Citrato sódico	0,20 g
Peróxido de hidrógeno	9,98 g

La composición se mezcló en una mezcladora de laboratorio de baja velocidad y alto par de torsión Cole-Parmer provista de un impulsor recubierto con Teflón (5 cm (2 pulgadas) de diámetro) de la siguiente manera. Se mezcló PEG con etanol. El Eudragit RL 100 se disolvió en la mezcla etanol-PEG, seguido de la adición de Eudragit L 100-55. Después se añadió citrato sódico con agitación. Después se añadió agua a la mezcla seguido de peróxido de hidrógeno y después PVP90 seguido de PVP30, y se dejó mezclar durante 2 horas. Después la solución se almacenó durante un periodo de 2-5 horas para dejar que las burbujas de aire se disiparan.

Ejemplo 11

Preparación de una composición no sólida con separación de fases

Se preparó una composición blanqueante dental a partir de los siguientes ingredientes y se mezcló como se describe en el Ejemplo 9;

Eudragit L 100-55	4,99 g
PVP30	12,97 g
PVP90	2,50 g
Agua	23,95 g
Etanol (95 %)	26,95 g
PEG	7,98 g
Eudragit RL 100	2,50 g
Citrato sódico	0,20 g
Peróxido de carbamida	17,96 g

Ejemplo 12

Liberación *in vitro* de peróxido de hidrógeno a partir de una composición no sólida con separación de fases

Se realizaron experimentos de una manera similar a la expuesta en el Ejemplo 2 para evaluar la liberación *in vitro* de peróxido a partir de las composiciones blanqueantes dentales de los Ejemplos 10 y 11. Se encontró que las formulaciones de los Ejemplos 10 y 11 proporcionaban una liberación relativamente más sostenida de peróxido en comparación con una formulación similar que no contenía Eudragit RL-100. Las formulaciones de los Ejemplos 10 y 11 también proporcionaron un perfil más sostenido en comparación con el producto Colgate Simply White®.

REIVINDICACIONES

1. Una composición formadora de película, con separación de fases, que comprende:

- (a) un primer polímero hinchable con agua que tiene una solubilidad dependiente del pH e insoluble en agua a un pH menor de aproximadamente 5,5;
- (b) una combinación de un polímero hidrófilo y un oligómero complementario capaz de formar enlaces de hidrógeno con el polímero hidrófilo;
- (c) un segundo polímero hinchable con agua, siendo dicho polímero insoluble en agua independientemente del pH; y
- (d) un agente activo opcional.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que el primer polímero hinchable con agua es un polímero o copolímero basado en acrilato.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que el polímero o copolímero basado en acrilato comprende subunidades monoméricas seleccionadas de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo o metacrilato de etilo.

4. La composición de la reivindicación 3, en la que el copolímero basado en acrilato es un copolímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo o es un copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que, cuando se pone en un entorno acuoso a un pH de aproximadamente 6-8, el segundo polímero hinchable con agua forma una película sobre el resto de la composición.

6. La composición de la reivindicación 1, en la que el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, es un éster de celulosa o un polímero o copolímero basado en acrilato.

7. La composición de la reivindicación 6, en la que el éster de celulosa comprende subunidades de monómero de celulosa no esterificadas o subunidades de monómero de acetato de celulosa, y cualquiera de subunidades de monómero de butirato de celulosa o subunidades de monómero de propionato de celulosa.

8. La composición de la reivindicación 6, en la que el polímero o copolímero basado en acrilato se selecciona entre polímeros y copolímeros que comprenden subunidades seleccionadas entre ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo o metacrilato de etilo.

9. La composición de la reivindicación 8, en la que el copolímero basado en acrilato es un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo.

10. La composición de la reivindicación 1, en la que la relación en peso del primer polímero hinchable con agua, insoluble en agua, al segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua, está dentro del intervalo de aproximadamente 1:3 a 3:1.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que la relación está dentro del intervalo de aproximadamente 1,5:1 a 2:1.

12. La composición de la reivindicación 1, en la que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en poli(N-vinil lactamas), poli(N-vinil amidas), poli(N-alquilacrilamidas), ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, alcohol polivinílico, polivinilamina y copolímeros y combinaciones de los mismos.

13. La composición de la reivindicación 12, en la que el polímero hidrófilo se selecciona del grupo que consiste en poli(N-vinil lactamas), poli(N-vinil amidas), poli(N-alquilacrilamidas) y copolímeros y combinaciones de las mismas.

14. La composición de la reivindicación 13, en la que el polímero hidrófilo es una poli(N-vinil lactama) o un homopolímero de poli(N-vinil lactama).

15. La composición de la reivindicación 12, en la que la poli(N-vinil lactama) se selecciona del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, polivinil caprolactama y combinaciones de los mismos.

16. La composición de la reivindicación 15, en la que la poli(N-vinil lactama) es polivinilpirrolidona.

17. La composición de la reivindicación 12, en la que el polímero hidrófilo tiene un peso molecular promedio en número en el intervalo de aproximadamente 10.000 a 2.000.000.

18. La composición de la reivindicación 1, en la que el oligómero complementario tiene un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 45 a 800.

19. La composición de la reivindicación 18, en la que el oligómero complementario tiene un peso molecular en el intervalo de 45 a 600.
- 5 20. La composición de la reivindicación 18, en la que el oligómero complementario se selecciona del grupo que consiste en polialcoholes, alquilenglicoles monoméricos y oligoméricos, polialquilenglicoles, polialquilenglicoles terminados en carboxilo, polialquilenglicoles terminados en amino, alcoholes de éter, alcanodiolos y diácidos carbónicos.
- 10 21. La composición de la reivindicación 20, en la que el oligómero complementario se selecciona del grupo que consiste en polialquilenglicoles y polialquilenglicoles terminados en carboxilo.
22. La composición de la reivindicación 21, en la que el oligómero complementario se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol y polietilenglicol terminado en carboxilo.
- 15 23. La composición de la reivindicación 21, en la que el oligómero complementario es polietilenglicol.
24. La composición de la reivindicación 1, en la que el agente activo está presente y es un agente blanqueante seleccionado del grupo que consiste en peróxidos, cloritos metálicos, perboratos, percarbonatos, peroxiácidos y combinaciones de los mismos.
- 20 25. La composición de la reivindicación 24, en la que el peróxido se selecciona del grupo que consiste en peróxido de hidrógeno, peróxido de calcio, peróxido de carbamida y mezclas de los mismos.
- 25 26. La composición de la reivindicación 25, en la que el peróxido se selecciona del grupo que consiste en peróxidos de dialquilo, peróxido de diacilo, perésteres, perdicarbonatos, peróxidos de cetona e hidroperóxidos.
27. La composición de la reivindicación 24, en la 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 y clorito de potasio.
- 30 28. La composición de la reivindicación 1, que comprende además al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en aromatizantes, edulcorantes, cargas, conservantes, reguladores del pH, reblandecedores, espesantes, colorantes, pigmentos, tintes, partículas refractivas, aromatizantes, edulcorantes, estabilizadores, agentes reforzantes, antiadherentes y potenciadores de la permeación.
- 35 29. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición es translúcida.
30. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente un 0,1-60 % en peso de un agente activo.
- 40 31. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente un 0,1-20 % en peso del primer polímero hinchable con agua y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua; y aproximadamente un 1-30 % en peso del polímero hidrófilo.
- 45 32. La composición de la reivindicación 31, en la que el oligómero complementario representa aproximadamente un 1-85 % en peso de la combinación de polímero hidrófilo/oligómero complementario.
33. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente un 1-30 % en peso del primer polímero hinchable con agua y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua; y aproximadamente un 0,1-20 % en peso del polímero hidrófilo.
- 50 34. La composición de la reivindicación 33, en la que el oligómero complementario representa aproximadamente un 1-85 % en peso de la combinación de polímero hidrófilo/oligómero complementario.
- 55 35. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente un 1-20 % en peso del primer polímero hinchable con agua y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua; y aproximadamente un 20-80 % en peso del polímero hidrófilo.
36. La composición de la reivindicación 35, en la que el oligómero complementario representa aproximadamente un 10-80 % en peso de la combinación de polímero hidrófilo/oligómero complementario.
- 60 37. La composición de la reivindicación 1, que comprende aproximadamente un 20-80 % en peso del primer polímero hinchable con agua y el segundo polímero hinchable con agua, insoluble en agua; y aproximadamente un 1-20 % en peso del polímero hidrófilo.
- 65

38. La composición de la reivindicación 37, en la que el oligómero complementario representa aproximadamente un 10-80 % en peso de la combinación de polímero hidrófilo/oligómero complementario.

39. Un método para blanqueamiento dental que comprende:

- 5 aplicar la composición de la reivindicación 24 a la superficie de uno o más dientes de manera que tras la exposición al entorno acuoso de la cavidad oral, ocurre separación de fases para dar como resultado de esta manera la formación de una capa laminar externa permeable al agua;
- 10 mantener la composición sobre la superficie del uno o más dientes durante un periodo de tiempo para conseguir de esta manera un grado de blanqueamiento deseado, y retirar la composición.

40. El método de la reivindicación 39, en el que se consigue el grado de blanqueamiento deseado después de un periodo de tiempo predeterminado.

- 15 41. El método de la reivindicación 40, en el que el periodo de tiempo predeterminado es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 24 horas.

- 20 42. El método de la reivindicación 41, en el que el periodo de tiempo predeterminado es de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 8 horas.

43. El método de la reivindicación 42, en el que el periodo de tiempo predeterminado es de aproximadamente 30 minutos a 1 hora.

- 25 44. Uso de la composición de la reivindicación 24 para blanqueamiento dental.